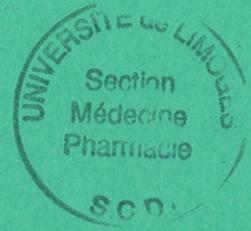


UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2010

THESE N° 3314 / 1

**L'UVEITE RECIDIVANTE EQUINE ET SON  
TRAITEMENT**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 14 Juin 2010

par

**ROUGIER Emma**

Née le 21 Août 1983 à Limoges



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le professeur Jacques BUXERAUD.....Président

Madame COOK-MOREAU Jeanne, Maître de conférences.....Juge

(Directeur de thèse)

Monsieur CHAUMEIL Olivier, Vétérinaire.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2010

THESE N° 33-14/1

**L'UVEITE RECIDIVANTE EQUINE ET SON  
TRAITEMENT**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 14 Juin 2010

par

**ROUGIER Emma**

Née le 21 Août 1983 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le professeur Jacques BUXERAUD.....Président  
Madame COOK-MOREAU Jeanne, Maître de conférences.....Juge  
(Directeur de thèse)  
Monsieur CHAUMEIL Olivier, Vétérinaire.....Juge

## MAITRES DE CONFERENCES

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>BEAUBRUN GIRY</b> Karine	PHARMACIE GALENIQUE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOFTI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOMATHEMATIQUES
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOMATHEMATIQUES

## PROFESSEUR CERTIFIE

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

# Remerciements

*A Monsieur Jacques BUXERAUD  
Professeur des Universités.*

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury,  
Hommages respectueux.

*A Madame Jeanne COOK-MOREAU,  
Maître de conférences Immunologie.*

Qui m'a encadrée au cours de la réalisation de ce travail,  
Sincères remerciements.

*A Monsieur Olivier CHAUMEIL,  
Vétérinaire.*

Qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,  
Sincères remerciements.

*A toute ma famille*, sans eux je n'en serais pas là aujourd'hui.

*A mes parents*, merci pour votre soutien au cours de ces nombreuses années d'études.

*A mon frère*, qui est toujours là pour tout et pour rien!!

*A mon oncle, mes tantes, mes deux cousins préférés et mes grands parents*, qui ont participés chacun d'entre eux à leur manière à la réalisation de ce projet et de beaucoup d'autres!

*A Anne So*, ma coloc' préférée sans qui internet n'aurait jamais mis les pieds dans mon appartement et la rédaction de ma thèse (entre autres!!!) aurait pris des années voire des décennies.

*A mes amis de la fac*,

*Mathilde* pour les soirées Dr House et dîners diététiques, les vacances, les septembrages et autres soirées en tout genre....

*Lucie* pour ton soutien durant toutes ces années vu notre parcours long et chaotique et l'aide très précieuse apportée à la rédaction de cette thèse,

*Elodie* pour la soirée mémorable où tu étais ma marraine et où tu as veillé sur moi et pour toutes les autres soirées dont on se souvient plus ou moins,

*Audrey, Julie L, Marie, Manue, Julie M et tous les autres*, merci pour tout!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

*A mes amis de toujours, Julie, Lydie, Sophie, Marina et Claire*. Nos chemins se sont séparés après le lycée mais malgré nos choix très différents, on a su rester proches et ça c'est bien! Merci d'y avoir cru jusqu'au bout.

*A mon cheval*, qui ne dit rien mais qui n'en pense pas moins. Sans toi, je ne serais pas arrivé là où j'en suis aujourd'hui.

*A mon chat*, qui remplace ma coloc' du mieux qu'il peut et aide à la participation de cette thèse en marchant sur le clavier.

# Sommaire

Remerciements .....	4
Sommaire.....	6
Liste des abréviations .....	8
1ère partie : DONNEES GENERALES SUR LES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL .....	11
1 DEFINITION .....	11
2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	15
2.1 Prévalence .....	15
2.2 Facteurs de prédisposition.....	16
3 ETIOLOGIE .....	21
3.1 Origine de l'inflammation initiale de l'uvée .....	21
3.2 Origine des récides .....	25
4 SYMPTOMES ET SEQUELLES .....	26
4.1 Symptômes en phase aiguë .....	26
4.2 Séquelles demeurant en phase de repos .....	27
5 DIAGNOSTIC.....	30
5.1 Clinique .....	30
5.2 Etiologique .....	33
5.3 Différentiel .....	35
5.4 Pronostic.....	36
2 <sup>ème</sup> partie : IMMUNOLOGIE ET UVEITE RECIDIVANTE EQUINE.....	43
1 NOTIONS D'IMMUNOLOGIE OCULAIRE.....	43
1.1 Isolement immunologique de l'œil .....	43
1.2 Statut particulier de l'uvée .....	45
2 MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES A L'ORIGINE DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL .....	46
2.1 Rappels immunologiques.....	46
2.2 L'épisode initial d'uvéite .....	49
2.3 La récurrence des uvéites .....	50
2.4 Cas particulier : Leptospira .....	66
3 <sup>ème</sup> partie : TRAITEMENTS DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL .....	75
1 GESTION DE L'ENVIRONNEMENT.....	75
1.1 En phase active .....	75
1.2 En phase de latence .....	76
2 TRAITEMENT CLASSIQUE .....	77
2.1 Traitement symptomatique .....	77
2.2 Traitement étiologique.....	82
2.3 Traitements alternatifs .....	83
2.4 Conduite à tenir face aux séquelles.....	84
2.5 Moyens de prévention des récides .....	85
3 NOUVEAUX TRAITEMENTS.....	88
3.1 Vitrectomie.....	89

3.2	Différents implants à libération continue.....	102
3.3	Enucléation/prothèse.....	112
4	PERSPECTIVES D'AVENIR.....	114
4.1	Perspectives de recherche chez le cheval.....	114
4.2	Contribution de l'URE à la recherche sur l'uvéite auto-immune humaine....	118
	Conclusion.....	120
	Bibliographie.....	121
	Annexes .....	126
	Annexe 1.....	126
	Annexe 2.....	128
	Annexe 3.....	130
	Annexe 4.....	131
	Liste des figures.....	136
	Liste des tableaux .....	137
	Serment de Galien .....	138

# Liste des abréviations

ACAID : anterior chamber associated immune deviation  
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien  
AIS : anti inflammatoire stéroïdien  
ARNm : acide ribonucléique messenger  
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité  
cRALBP : cellular retinaldehyde binding protein  
CsA : cyclosporine A  
EHV : equid herpesvirus, equine herpès virus  
ELA : equine leucocyte antigen  
ERG : électrorétinogramme  
ERU : equine recurrent uveitis  
FAT : fluorescent antibody technique  
HLA : human leucocyte antigen  
IFN  $\gamma$  : interféron gamma  
Ig E : immunoglobuline de classe E  
IL : interleukine  
IM, IV : intra musculaire, intra veineux  
IRBP : interphotoreceptor retinoid binding protein  
MAT : micro agglutination test  
MDH : malate deshydrogenase  
MSM : methyl sulfonyl methane  
PCR : réaction de polymérisation en chaîne  
PEDF : pigment epithelium derived factor  
PIO : pression intra oculaire  
PLP : proteolipid protein  
PO : per os  
RT-PCR : transcription inverse et réaction de polymérisation en chaîne  
TPA : activateur tissulaire du plassminogène  
UAE : uvéite auto immune expérimentale  
URE : uvéite récidivante équine  
VEGF : vascular endothelial growth factor

# Introduction

L'uvée est la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil. C'est la tunique vasculaire qui comprend la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Cette membrane est séparée de la sclère par un espace suprachoroïdien et de la rétine par l'épithélium pigmentaire.

Véritable interface entre l'œil et le reste de l'organisme, elle est la cible de processus inflammatoires appelés uvéites. Chez le cheval, ces uvéites prennent souvent un caractère récurrent, on parle alors d'uvéite récidivante équine.

Cette affection a été décrite pour la première fois au quatrième siècle après Jésus Christ et continue à faire des ravages de nos jours.

L'uvéite récurrente équine n'est pas une simple maladie mais un syndrome, caractérisé par différentes formes cliniques (classique, insidieuse, antérieure, postérieure...).

Répandue dans le monde entier, l'uvéite récidivante équine est la cause majeure de cécité chez le cheval, elle est aussi responsable de pertes économiques majeures pour l'industrie équine.

En France, « l'uvéite isolée » est inscrite dans la liste des vices rédhibitoires du cheval.

Dans l'optique d'une meilleure compréhension de cette affection, ce travail va regrouper les différentes connaissances disponibles à ce jour.

Dans une première partie, nous rappellerons les données générales actuelles sur les uvéites récidivantes.

La deuxième partie traitera des aspects immunologiques de cette affection, avec des notions d'immunologie oculaire et les différents mécanismes immunologiques mis en cause.

La troisième et dernière partie mettra à jour les différents traitements médicamenteux classiques et les nouveaux traitements chirurgicaux, la prévention et les perspectives d'avenir.

1ère partie : DONNEES GENERALES  
SUR LES UVEITES RECIDIVANTES  
DU CHEVAL

# 1ère partie : DONNEES GENERALES SUR LES UVEITES

## RECIDIVANTES DU CHEVAL

Avant d'évoquer les différents traitements des uvéites récidivantes du cheval, un récapitulatif des connaissances actuelles sur cette maladie va nous permettre de mieux connaître cette affection particulière, et de mieux comprendre les difficultés engendrées pour les propriétaires de chevaux atteints.

### 1 DEFINITION

L'uvéite récidivante du cheval, URE (« equine recurrent uveitis » ou ERU en anglais) est une maladie chronique et douloureuse des yeux, c'est aussi la cause la plus commune de cécité chez le cheval dans le monde.

Pour être considérée comme récidivante, au moins deux épisodes doivent avoir eu lieu; c'est cette récurrence des épisodes inflammatoires dans un ou les deux yeux, qui caractérise la maladie.

Les épisodes d'inflammation de l'uvée sont séparés par des périodes plus ou moins longues (quelques semaines à plusieurs mois voire des années) où l'œil est « calme ».

Elle a aussi été appelée ophtalmie périodique, fluxion périodique, moon blindness, mal de lune, morbus lunaticus, autant de noms qui mettent en avant son caractère récurrent, autrefois attribué au cycle lunaire. [17]

L'uvéite isolée est un vice rédhibitoire à reconnaître.

L'uvéite isolée est fréquente. Malgré les difficultés d'un diagnostic précoce, son importance médicale est renforcée par sa tendance à la récurrence et par les dommages oculaires progressifs que cela entraîne à chaque épisode. Elle peut conduire à une perte visuelle plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à la cécité totale d'un ou des 2 yeux. (figure 1)

Elle se manifeste par une inflammation et peut toucher différentes parties de l'œil. Ainsi, on peut avoir une uvéite antérieure (plus fréquente), postérieure ou une panuvéite (inflammation de toute l'uvée). (tableau I) [2]

L'étiologie peut être bactérienne, virale, parasitaire, traumatique ou immunitaire. Les chevaux Appaloosas ont environ neuf fois plus de prédisposition pour l'uvéite récurrente sévère que les autres races.

L'expression clinique est variée, elle dépend de la sévérité de l'inflammation, de la zone de l'uvée atteinte et de la durée d'évolution. La forme aiguë est facile à reconnaître mais rarement observée en visite d'achat, la forme subaiguë est souvent beaucoup plus difficile à déceler.

L'uvéite postérieure peut facilement rester ignorée si elle n'est pas associée à des signes dans la chambre antérieure, surtout si le déficit visuel est faible, ce qui explique que le propriétaire peut ne pas connaître l'existence d'un épisode d'uvéite.

Lors d'une visite d'achat, le cheval est en apparence sain et on recherche des signes de séquelles d'uvéite qui pourraient laisser suspecter que l'on se trouve en période de latence d'uvéite récurrente, les crises d'inflammation aiguë étant intermittentes, de périodicité variable et imprévisible. [6]

L'uvéite récurrente équine peut se développer à tout âge et résulte en général de phénomènes immunologiques de type hypersensibilité à la suite de l'épisode initial.

Les séquelles chroniques sont à rechercher mais l'absence de séquelles est également possible.

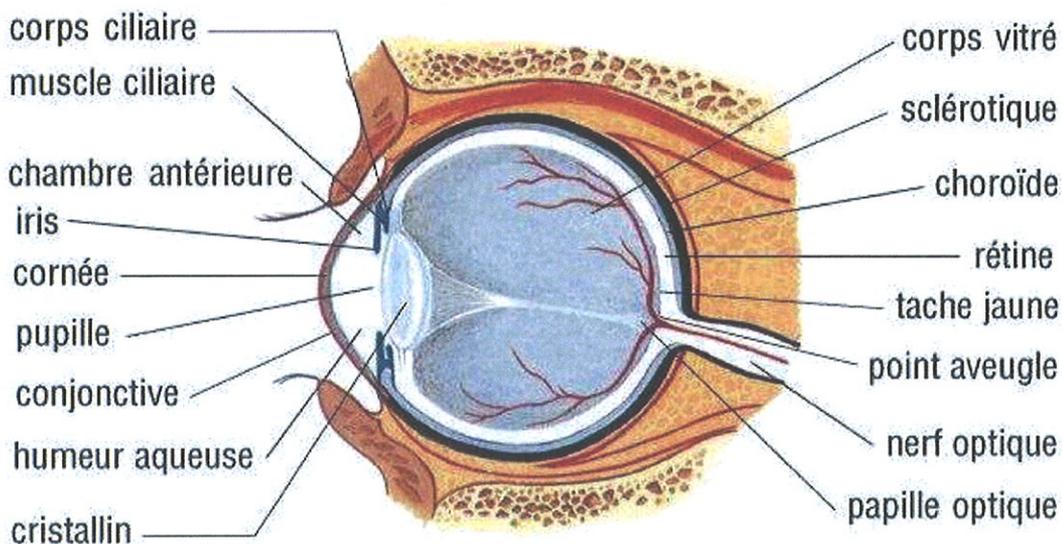


Figure 1 : Schéma de l'œil

<b>Localisation anatomique de l'inflammation</b>	<b>Uvéite antérieure</b>	Inflammation localisée à l'origine dans l'iris, le corps ciliaire et la chambre antérieure
	<b>Uvéite intermédiaire</b>	Inflammation essentiellement dans le corps ciliaire (pas décrit spécifiquement chez les chevaux mais communs chez les humains)
	<b>Uvéite postérieure</b>	Inflammation dans le vitré, rétine et choroïde
	<b>Panuvéite</b>	Inflammation de tous les segments de l'uvée
<b>Type de récurrence</b>	<b>Classique</b>	Episode inflammatoire actif suivi d'épisode inflammatoire oculaire minime
	<b>Insidieuse</b>	Faible inflammation intraoculaire persistante + autres signes d'inconfort
<b>Etape de chronicité</b>	<b>Phase aiguë</b>	Forte douleur et inflammation visible
	<b>Phase quiescent</b>	Œil indolore avec inflammation non visible cliniquement
	<b>Phase terminal</b>	Cécité, phtisis bulbaire, cataracte, décollement de la rétine
<b>Causes</b>	<b>Sérologie à Leptospirose</b>	Positif ou négatif à <i>L. pomona</i>
	<b>Typage ELA</b>	Positif à l'haplotype ELA 9 ce qui peut indiquer une susceptibilité génétique à l'URE

Tableau I : classification clinique de l'URE.

### *Aspect réglementaire et juridique :*

Cette affection est inscrite dans la liste des vices rédhibitoires du cheval sous la dénomination d' « uvéite isolée » (loi du 22 Juin 1989, article 285 du Code Rural ancien ou article R213-1 du Code Rural nouveau).

Sont réputés vices rédhibitoires et donnent seuls ouverture aux actions résultant des articles 1641 et suivants du code civil, sans distinction des localités où les ventes et échanges ont lieu, les maladies ou défauts ci-après, savoir :

Pour le cheval, l'âne et le mulet :

- l'immobilité ;
- l'emphysème pulmonaire ;
- le cornage chronique ;
- le tic proprement dit avec ou sans usure des dents ;
- les boiteries anciennes intermittentes ;
- l'uvéite isolée ;
- l'anémie infectieuse des équidés.

Sont considérés comme atteints d'anémie infectieuse des équidés et peuvent donner lieu à réhabilitation les animaux qui ont fait l'objet d'une recherche de la maladie par des épreuves effectuées selon des procédés et critères approuvés par la commission nationale vétérinaire et dont le résultat a été reconnu positif par un laboratoire agréé par le ministre de l'agriculture.

La différence est donc faite entre une uvéite sans relation avec une affection oculaire ou extra oculaire décelable et une uvéite dont l'origine est identifiée. [9]

Lorsque que des signes d'uvéite sont décelés au cours de l'examen le vétérinaire doit :

- Informer les 2 parties par écrit
- Donner son appréciation de l'utilisation possible du cheval en fonction de l'utilisation prévue : dire qu'un cheval borgne reste utilisable en fonction de son caractère mais difficilement pour du concours complet ou de la grande randonnée.
- Prévenir l'acheteur potentiel des risques ultérieurs : difficultés pour revendre ou assurer le cheval, risque d'évolution de l'atteinte visuelle (une atteinte de l'œil

controlatéral par l'uvéite ou une autre affection oculaire pourrait engendrer une cécité totale)

- Prévenir l'acheteur inexpérimenté du danger que peut représenter un cheval borgne ou déficient visuel pour lui-même et les autres.

Certains déconseillent d'interdire l'achat d'un cheval avec une uvéite isolée même s'il est borgne. On pourrait ensuite le reprocher au vétérinaire si celui-ci réalise des performances par la suite. Il conviendrait alors d'informer le plus complètement possible l'acheteur par écrit, la décision finale lui appartenant.

Si l'acheteur décidait d'acquérir le cheval il faudrait demander :

- Une lettre pour le praticien dans laquelle l'acheteur atteste avoir reçu une information complète par écrit.
- Une lettre pour le vendeur stipulant que l'acheteur renonce à tout recours. [8]

## 2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### 2.1 Prévalence

Cette affection est répandue dans le monde entier : 10 à 15% de la population équine mondiale en serait atteinte. Les différentes enquêtes menées jusqu'à aujourd'hui évaluent la prévalence des uvéites récidivantes équines à des valeurs allant de 0,13% à 70% avec une moyenne de 13%. [4]

Il existe une grande disparité en fonction des régions, ceci est du à une différence de fréquence des agents pathogènes impliqués dans ces uvéites selon les zones géographiques, ainsi que par la proportion de races de chevaux prédisposées à l'URE au sein de la population totale.

Au début du vingtième siècle, les statistiques de l'armée française estimaient cette prévalence à 0,3-0,4% de l'effectif. Depuis, aucune étude n'a été menée en France. [35]

Une enquête, menée en Angleterre en 1965, a donné un résultat de 0,09%. Une autre plus récente montre une prévalence à 1 à 2.5%. [35]

Enfin, la dernière enquête menée en 2000 en Allemagne, sur une population de 1014 chevaux a montré que 7,6% des chevaux présentaient des signes d'uvéite récidivante équine. [4]

En 1991, aux Etats-Unis, cette prévalence était évaluée à 10-25%. En 2005, la prévalence de l'uvéite récidivante a chuté à 8%. [39]

## 2.2 Facteurs de prédisposition

En rapport avec l'attaque initiale d'uvéite antérieure, il n'existe pas de prédisposition quant à la race, l'âge ou le sexe, bien que l'épisode initial d'uvéite survienne fréquemment entre 4 et 8 ans. En revanche, la récurrence des épisodes d'uvéite présente des facteurs de prédisposition.

### 2.2.1 Age

Les études portant sur ce facteur ne permettent pas de dresser de conclusion nette. [37] Une étude conclue à une absence d'association entre l'âge et l'URE, une autre rapporte que 50% des chevaux atteints auraient moins de 12 ans, tandis que d'autres ont établi une nette corrélation entre l'âge et l'apparition d'URE (parmi les chevaux de plus de 15 ans, 1/4 à 1/3 étaient atteints d'URE). Il semblerait que l'épisode initial d'uvéite a majoritairement lieu entre 4 et 6 ans, soit au moment des premières performances du cheval. [35]

Les chevaux ayant souffert d'un épisode initial d'uvéite, quelle qu'en soit la cause, sont à risque de développer une uvéite récurrente, bien que le diagnostic d'URE ne doit pas être posé chez ces individus tant que d'autres épisodes n'ont pas été observés. Si plusieurs années (2 ou plus) se sont écoulées en l'absence d'un second épisode d'uvéite, le risque de développer une URE chez un cheval est diminué. [18]

Les différentes enquêtes s'accordent pour dire que les chevaux adultes (plus de 4 ans), voire âgés (plus de 15 ans) sont significativement plus souvent atteints que les jeunes. [17]

### 2.2.2 Sexe

Les études à ce sujet sont contradictoires, il n'existe à ce jour aucun rapport faisant état d'une prédisposition à l'URE liée au sexe, bien qu'une étude ait montré une absence

d'association entre le sexe et l'URE. [35] Inversement, d'autres études ont observé que dans la population de Cologne les hongres étaient significativement plus affectés que les étalons et les juments. [37]

### 2.2.3 Race

Certaines races sont prédisposées au développement d'une uvéite récurrente : les Appaloosas, les Warmbloods Européens (figure 2), et les chevaux de trait. [35]



Figure 2 : photo d'un Warmblood Européen

Selon les différentes formes d'uvéite récurrente, les races prédisposées diffèrent quelque peu :

- concernant l'uvéite antérieure, aucune prédisposition raciale n'a été démontrée;
- le syndrome d'uvéite postérieure est plus fréquent chez les Warmbloods, les races de trait et les chevaux Européens;
- la forme insidieuse d'URE est plus commune chez les races de trait et Appaloosas et est caractérisée par une progression subaiguë à chronique de la maladie, sans manifestation évidente de douleur. Les complications sont plus fréquentes et plus sévères dans cette race. [37]

Au total, le risque d'URE est environ 8 fois plus élevé pour la race Appaloosa que pour les autres races. Les Trotteurs seraient eux moins à risque de développer ce syndrome. On parle aussi d'une atteinte plus importante des poneys et chevaux « loin du sang » par rapport aux chevaux « près du sang ». [17]

#### 2.2.4 Facteurs génétiques

Il semblerait que toute maladie ayant une prédisposition raciale ait une base génétique.

##### 2.2.4.1 *Haplotype*

Il existerait des prédispositions individuelles aux uvéites récidivantes équine.

En immunologie, l'haplotype désigne un ensemble de gènes liés, situés sur un même chromosome ; ce groupe de gènes codant divers antigènes sanguins ou tissulaires.

Actuellement, le système le plus connu défini par des haplotypes est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [système HLA (Human Leucocyte Antigen) chez l'homme, ELA (Equine Leucocyte Antigen) chez le cheval] dont le rôle est primordial dans la mise en oeuvre des réactions de défense immunologique de l'organisme. Ces groupes de gènes correspondent aux protéines de surface exprimées par les leucocytes.

Ces réactions de défense seraient fonction tout d'abord des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité possédés par chaque cheval. En effet le complexe majeur d'histocompatibilité joue un rôle clef dans toutes les réactions immunitaires, donc notamment dans celles impliquées dans les uvéites récidivantes.

Les chevaux Appaloosas auraient un terrain génétique propice aux uvéites en raison d'aberrations dans leur CMH, en particulier dans le sous-type antigénique lymphocytaire (ELA). [17]

L'association entre la susceptibilité à une affection et certains allèles du CMH (haplotype) a été montrée auparavant pour certaines formes d'uvéites auto-immunes chez l'Homme, ou pour d'autres affections, telles que le sarcoïde, chez le cheval. [14]

Cette susceptibilité génétique a été démontrée pour l'URE: des allèles localisés sur le chromosome 20 au sein du CMH ont été déterminés à l'aide de 5 marqueurs microsatellites chez des Appaloosas atteints d'URE et des Appaloosas sains. La fréquence des allèles 206 et

182 était significativement plus élevée chez les Appaloosas atteints en comparaison aux Appaloosas sains. Des allèles de susceptibilité à l'URE chez les Appaloosas existent donc dans la région du CMH, en particulier sur le chromosome 20.

Une autre étude, sur des chevaux German Warmbloods, a également appuyé ce concept de prédisposition génétique : le risque de développer une uvéite récurrente chez les chevaux German Warmbloods ayant un haplotype ELA A9 est accru. Un typage sérologique localisé de l'ELA (haplotypage) a été réalisé chez ces chevaux. Les spécificités pour différents allèles au niveau du locus A (CMH de classe I) ont été déterminées. 41% des chevaux atteints d'URE étaient porteurs de l'haplotype ELA-A9, alors qu'aucun des chevaux contrôles ne l'était.

L'haplotype influencerait peut-être même la sévérité des épisodes d'uvéite, mais ceci n'est pas encore démontré chez le cheval. [14]

Ces prédispositions seraient aussi fonction d'autres gènes, tels que ceux codant pour des molécules intervenant dans des phénomènes de régulation de la réponse immunitaire (cytokines et hormones entre autres) et dans la sélection des lymphocytes T au cours de l'embryogenèse. Certains allèles pourraient contribuer à créer un terrain favorable à l'installation d'uvéites récidivantes. [4]

Ainsi, l'association entre la réponse immunitaire et l'URE n'est pas simplement génétique mais génétique par l'intermédiaire des gènes associés au système immunitaire.

Une uvéite récurrente est susceptible de se développer chez un individu en présence d'un agent initiateur d'uvéite et d'un terrain génétique prédisposant à cette affection. [17]

#### *2.2.4.2 Phénotype*

Quelques observations concernant la robe, un des caractères phénotypiques, ont été faites.

Les Appaloosas souffrant d'URE sont souvent caractérisés par une robe plutôt claire, rouanne ou tachetée de points plus foncés, changeant de couleur selon les saisons et devenant plus claire à mesure que le cheval vieillit (figure 3). La peau autour des paupières a souvent une pigmentation tachetée ou rose, et la crinière et la queue sont clairsemées. A l'inverse, les chevaux Appaloosas ayant une robe de base foncée avec une couverture plus claire au niveau de la croupe semblent épargnés par l'URE (figure 4). [17]

Inversement, on a observé une accumulation des cas d'URE parmi les chevaux à robe sombre et les chevaux à robe mouchetée, toutes races confondues. Cependant, aucune corrélation entre la robe et la prévalence de l'URE n'a alors été mise en évidence mais aucun Appaloosa n'était inclus dans cette étude.



Figure 3 : Appaloosa à robe de base claire



Figure 4 : Appaloosa à robe de base foncée

## 2.2.5 Facteurs environnementaux

### 2.2.5.1 *Conditions d'hygiène*

De mauvaises conditions d'hygiène, une vaccination ou une prévention anti-parasitaire insuffisantes, interviennent indirectement dans l'apparition de la maladie, dans la mesure où elles peuvent favoriser l'exposition du cheval à des agents pathogènes responsables d'uvéïtes. C'est notamment le cas pour la leptospirose et la toxoplasmose, et les autres infections bactériennes et virales. [4]

Les chevaux pâturant à proximité de bétail ou de cochons non vaccinés, vivant dans des fermes fréquentées par des cervidés ou infestées par des rats ont un risque d'exposition à la leptospirose accru. Des étangs dans le domaine, l'utilisation d'eau d'étang comme eau d'abreuvement, et la proximité d'une rivière sont d'autres facteurs de risque fréquemment observés. [17]

#### 2.2.5.2 Saison et climat

Les infections par des leptospires seraient plus nombreuses pendant les saisons pluvieuses, au printemps et à l'automne. Par ailleurs, l'exposition aux leptospires est fréquente mais variable selon les régions géographiques et les climats. Les taux de séropositivité ont tendance à être plus élevés dans les climats tropicaux et dans les vallées fluviales en climat tempéré. Ces régions connaissent des taux élevés d'URE dans la population résidente de chevaux alors que d'autres régions caractérisées par des climats arides et secs ont des taux d'URE plus bas. [17]

#### 2.2.5.3 Séropositivité

Une des étiologies de l'URE peut être une infection bactérienne à *Leptospira*. Tout titre sérologique positif à *Leptospira interrogans* pour le sérovar *pomona* (ie,  $\geq 1 : 400$ ) doit être considéré comme facteur de risque pour l'URE aux USA. Par exemple, une étude a montré que les chevaux Appaloosas séropositifs à *L. interrogans* sérovar *pomona* présentaient une évolution clinique particulièrement sévère, avec une incidence de presque 100% de cécité dans l'un ou les 2 yeux. Cependant, un titre sérologique négatif n'écarte pas la leptospirose en tant qu'agent contribuant au développement d'une URE. [17]

#### 2.2.5.4 Vaccination

Des rapports anecdotiques ont suggéré que la vaccination par un vaccin multivalent ou l'administration de plusieurs vaccins monovalents le même jour était parfois associée à une recrudescence des signes d'inflammation oculaire. [17]

### 3 ETIOLOGIE

#### 3.1 Origine de l'inflammation initiale de l'uvéa

De nombreuses hypothèses ont été avancées : des causes infectieuses, des parasites, un climat défavorable. Beaucoup d'origines sont possibles, et plusieurs peuvent coexister.

### 3.1.1 Uvéites d'origines traumatiques

Un traumatisme oculaire, quelle que soit sa nature (choc externe, traumatisme pénétrant, chirurgie endo-oculaire) peut être à l'origine d'une inflammation de l'uvée par un mécanisme direct (atteinte à proprement parlée de l'uvée) ou indirect (libération suite au traumatisme de médiateurs de l'inflammation qui atteignent les cellules uvéales). [36,43]

Une lésion cornéenne isolée peut également entraîner une uvéite par le biais d'un réflexe mettant en jeu la branche ophtalmique du nerf trijumeau (responsable de l'innervation sensitive de la cornée, de la conjonctive, et de l'uvée). L'atteinte cornéenne entraîne :

- une irritation de ses terminaisons nerveuses propres qui peut se propager aux terminaisons innervant l'uvée. Il s'agit d'un réflexe d'axone qui provoque la vasodilatation des capillaires de l'iris et la modification de leur perméabilité.
- une stimulation des nerfs sensitifs cornéens qui entraîne un réflexe oculomoteur (contraction du muscle sphincter de l'iris et du muscle ciliaire). [36,43]

Tout traumatisme, et particulièrement s'il est pénétrant, peut se compliquer d'une infection bactérienne qui majore l'uvéite, pouvant aller jusqu'à provoquer une panophtalmie. [39]

### 3.1.2 Uvéites d'origines infectieuses

Une infection bactérienne, virale, ou mycosique, locale ou systémique, peut provoquer une uvéite.

#### 3.1.2.1 *Infection bactérienne*

L'infection bactérienne à l'origine de l'uvéite peut être systémique. Chez les chevaux adultes, la plus commune est *Leptospira interrogans*, une bactérie se trouvant dans les eaux stagnantes. Plus rarement, on rencontre la gourme septicémique (*Streptococcus* sp.), la brucellose (*Brucella abortus*), la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), ou la salmonellose.

Le cas de l'uvéite septicémique du poulain qui implique le plus souvent *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Actinobacillus*, *Salmonella*, *Corynebacterium equi*. [39]

Il peut aussi s'agir d'infections de voisinage, c'est-à-dire d'organes proches de l'oeil (oreilles, sinus, dents, poches gutturales), qui peuvent s'étendre localement à l'uvéée.

Enfin, l'uvéite bactérienne peut être la complication d'un traumatisme oculaire, surtout s'il perfore la cornée, ou d'un ulcère cornéen. Les germes fréquemment impliqués comprennent *Streptococcus equi* et *Streptococcus zooepidermicus*, *Corynebacterium equi*, *Rhodococcus equi*, ainsi que des staphylocoques et des colibacilles. [36,43]

### 3.1.2.2 Infection virale

Ce sont surtout les virus de la rhinopneumonie équine (EHV-1 et EHV-4) chez l'adulte et l'adénovirus équin chez le poulain. Plus rarement, la grippe équine (Influenza) et le virus *Parainfluenza* type3 ont été mis en avant. [36,43]

Mais d'autres virus sont soupçonnés d'être impliqués dans certaines uvéites comme le virus de l'artérite équine, le virus de l'anémie infectieuse des équidés et l'herpèsvirus EHV-2.

### 3.1.2.3 Infection mycosique

Les champignons qui appartiennent à la flore normale de l'oeil comme *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium solari*, et *Candida albicans* peuvent être responsables de kérato-uvéites, voire d'uvéites, s'ils se développent anormalement. [36,43]

### 3.1.3 Uvéites d'origine parasitaires

Les parasites, dont *Onchocerca cervicalis*, peuvent être en cause, mais depuis l'utilisation des vermifuges (ivermectin), cette origine est beaucoup moins fréquente. L'onchocercose est une maladie systémique, l'uvéite est induite par la mort des microfilaires et la libération d'antigènes au niveau de la cornée suite à un traitement antihelminthique.

*Toxoplasma gondii* peut aussi occasionner une uvéite par action cytotoxique directe due à sa pénétration cellulaire. C'est un phénomène rare et contesté vu qu'il n'y a eu qu'un seul cas jusqu'à aujourd'hui.

*Halickephalobus delectrix* a été identifié à plusieurs reprises dans des cas d'uvéites aiguës unilatérales. [39,43]

Même si il n'existe pas de corrélation entre parasitisme et URE, les parasites intestinaux (strongyles) sont toujours sur la liste des agents déclencheurs.

#### 3.1.4 Uvéites néoplasiques

Certaines tumeurs oculaires peuvent entraîner secondairement une uvéite. Il s'agit principalement du mélanome malin et du lymphosarcome. Mais l'uvéite sera alors plus un symptôme qu'une affection. [39,43]

#### 3.1.5 Uvéites dysimmunitaires

##### 3.1.5.1 *Uvéites auto-immunes*

Il a été démontré qu'il existait des réactions immunitaires intraoculaires vis-à-vis d'antigènes spécifiques de l'oeil, à l'origine d'uvéites.

Ces antigènes appartiennent à la cornée, au cristallin et à la rétine. Les antigènes rétiniens et cristalliniens, isolés du système immunitaire lors de l'embryogenèse, peuvent donner lieu, suite à une libération accidentelle, à une réaction auto-immune. Cette libération intervient notamment lors de la rupture de la capsule du cristallin du fait d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale, ou lors de la rupture de la barrière hémato-rétinienne suite à une uvéite postérieure.

Certains antigènes cornéens ont une parenté avec des antigènes de leptospires, qui est à l'origine d'une réaction auto-immune. [43,36,33,39]

### 3.1.5.2 Uvéites par hypersensibilité

L'hypersensibilité résulte d'au moins deux contacts avec un même antigène. Le premier contact est sensibilisant et le deuxième est dit déclenchant.

Il peut s'agir d'hypersensibilité à des antigènes bactériens.

L'exemple le plus fréquent et le plus étudié est la leptospirose (*Leptospira interrogans*, *sérovars pomona*, *autumnalis* et *bratislava* principalement pour le continent européen).

La gourme (*Streptococcus* sp.) peut aussi se compliquer d'une uvéite dysimmunitaire par hypersensibilité.

Enfin, un foyer infectieux chronique extérieur à l'oeil peut entraîner une uvéite par hypersensibilité à des toxines bactériennes disséminées dans la circulation générale.

Une hypersensibilité à des antigènes parasitaires est également décrite. Ainsi, l'onchocercose (*Onchocerca cervicalis*) et la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) peuvent entraîner une uvéite par hypersensibilité en réponse à une libération massive d'antigènes, qui survient lors de la mort des microfilaires pour l'onchocercose et lors de la rupture des kystes contenant les parasites pour la toxoplasmose.

Enfin, une réaction d'hypersensibilité est aussi suspectée d'être à l'origine de l'affection oculaire appelée kérato-uvéite idiopathique. C'est une kératite non ulcéralive qui entraîne une iridocyclite, et pour laquelle aucune liaison avec des agents pathogènes habituels n'a pu être mise en évidence. On observe une bonne réponse de cette affection aux traitements à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs locaux et c'est pour ça qu'un mécanisme dysimmunitaire est privilégié. [43,36,33,39]

## 3.2 Origine des récurrences

### 3.2.1 Mécanismes immunopathologiques

C'est l'hypothèse la plus probable. Le principe est que toute uvéite, quelle qu'en soit la cause, peut s'accompagner de l'accumulation dans l'uvée de cellules immunitaires et d'anticorps sensibilisés à des auto-antigènes ou des hétéro-antigènes. Ceux-ci, par le biais de

mécanismes dysimmunitaires (auto-immunité ou hypersensibilité), sont à l'origine des récurrences lors de nouveaux contacts avec ces antigènes ou des antigènes ressemblants.

Ces mécanismes immunopathologiques sont la principale cause de récurrences, qu'ils soient ou non à l'origine de l'épisode initial d'uvéite. [43,33,36,39]

### 3.2.2 Fragilisation de l'oeil

L'épisode initial d'uvéite est un facteur de fragilisation de l'uvéite, qui la prédispose à une nouvelle inflammation. Mais il ne s'agit pas d'un mécanisme spécifique, contrairement au précédent, car il n'y a pas intervention de cellules et d'anticorps spécifiques d'antigènes précis. [39]

## 4 SYMPTOMES ET SEQUELLES

L'uvéite peut concerner les deux yeux, ou bien d'abord l'un puis s'étendre au second, ou encore alternativement l'un et l'autre.

### 4.1 Symptômes en phase aiguë

#### 4.1.1 Symptômes généraux

Le cheval peut présenter un port de tête modifié (tête baissée) et une attirance pour les lieux sombres. [43,35,39]

Dans les cas sévères, il peut être abattu, avoir de la température et ne plus vouloir s'alimenter.

#### 4.1.2 Symptômes oculaires

Les symptômes que l'on observe en phase aiguë sont ceux d'une uvéite antérieure :

- Douleur oculaire : elle est due à la contraction du muscle ciliaire et se manifeste par un oeil gardé fermé, une photophobie, un blépharospasme, un larmoiement et une pupille contractée même dans le noir.

- Rougeur oculaire : il y a congestion des vaisseaux conjonctivaux, et éventuellement des vaisseaux épiscléraux.
- Œdème cornéen : il est surtout périphérique et peut s'accompagner d'une coloration de la cornée qui peut devenir nuageuse et/ou de couleur bleue.
- Hypotonie oculaire : l'inflammation des procès ciliaires entraîne une baisse de leur production d'humeur aqueuse.
- Effet Tyndall : suite à l'hypotonie oculaire, il y a passage de protéines dans l'humeur aqueuse. L'effet Tyndall peut s'accompagner d'un hypopion ou d'un hyphéma, et, plus rarement, de précipités kératiques.
- Myosis et iris oedémateux : l'inflammation s'accompagne d'une vasodilatation qui donne à l'iris cet aspect oedémateux, et d'une libération de prostaglandines et d'autres médiateurs de l'inflammation responsables du myosis. Ce myosis est considéré comme le signe majeur des uvéites et il est réfractaire aux collyres mydriatiques. [19]

Plus rarement, il peut y avoir des hémorragies et des décollements rétiniens ainsi qu'un œdème de la pupille. [2,6,17]

Cependant au fil du temps, le cheval peut développer une résistance à la douleur et présenter moins de signes, il faut donc rester vigilant quant à l'apparition d'un nouvel épisode.

#### 4.2 Séquelles demeurant en phase de repos

L'inflammation de l'uvéa est responsable de nombreuses altérations de la composition des milieux endo-oculaires. Celles-ci affectent le métabolisme des différents tissus oculaires et il en résulte des séquelles, toujours irréversibles.

- Œdème cornéen permanent : il est dû au développement de synéchies antérieures et à la modification de l'humeur aqueuse.
- Modifications de l'iris : des synéchies antérieures et/ou postérieures s'installent, pouvant aller jusqu'à la séclusion pupillaire (lorsque les synéchies envahissent l'ensemble de la pupille) et l'apparition d'un iris bombé. La pigmentation de l'iris se modifie et on observe une néovascularisation irienne. L'atrophie de l'iris est plus rare.

- Modifications du cristallin : la cataracte est une complication fréquente. L'uvéite récidivante est la première cause de cataracte chez le cheval. Elle s'explique par la hyalite, la modification de l'humeur aqueuse, et par la présence de synéchies postérieures. Le cristallin peut aussi rarement se luxer par rupture des fibres zonulaires suite à leur inflammation.
- Synérèse du vitré : c'est une complication de la hyalite. Elle s'accompagne de « corps flottants » visibles dans le vitré.
- Modifications du fond d'oeil : une dégénérescence rétinienne fait suite à l'atteinte de la choroïde, qui assure la nutrition de la rétine. L'atrophie rétinienne peut être diffuse, disséminée, ou prendre une forme en « ailes de papillon » dans la zone péripapillaire. La hyalite, par traction de brides fibreuses sur la rétine, peut entraîner des décollements rétiens. Enfin, on peut observer une atrophie de la papille suite à une papillite concomitante à une uvéite postérieure.
- Phtisie bulbaire : c'est la conséquence ultime de l'hypotonie oculaire.
- Glaucome : c'est une complication rare, qui peut être due à une luxation de cristallin, à des goniosynéchies (synéchies s'établissant au niveau de l'angle irido-cornéen) ou à une séclusion pupillaire. [2,6,17]

	<b>Phase aiguë</b>	<b>Phase quiescente</b>
<b>Etat général</b>	Port de tête modifié (tête basse), abattement, hyperthermie et anorexie (cas sévères)	Port de tête modifié lors de cécité
<b>Dimension du globe oculaire</b>	Normale ou énoptalmie avec proci-dence de la troisième paupière hypotonie	Normale ou phtisie bulbaire ou buphtalmie lors de glaucome secondaire Hypertonie lors de glaucome
<b>Signes de douleur</b>	Epiphora, bléphaspasme, photophobie et œdème péri-oculaire	Généralement absents
<b>Sclère/conjonctive</b>	Hyperhémie conjonctivale et scé-rale Chemosis occasionnel	Pas d'anomalie
<b>Cornée</b>	Œdème cornéen Néovascularisation périphérique et profonde de la cornée	Œdème cornéen Stries de Hab (lors de glaucome) Dépôts calciques blanchâtres fréquents
<b>Chambre antérieure</b>	Effet Tyndal, Fibrine/hyopion/hyphéma	Pas d'anomalie
<b>Iris</b>	Myosis, congestion des vaisseaux iriens	Hyper- ou dépigmentation Synéchies antérieurs/postérieurs voire séciusion pupillaire Atrophie des corpora nigra
<b>Cristallin</b>	Dépôts inflammatoires sur la surface antérieure ou postérieure	Cataracte focale ou diffuse, dépôts iridiens sur la capsule antérieure, luxation/sub-luxation
<b>Corps vitré</b>	Opacification légère du corps vitré (parfois jaune-vert)	Dégénérescence/liquéfaction Bandes de traction fibreuses
<b>Rétine</b>	Œdème ou décollement séreux	Cicatrices chori-rétiniennes Décollement rétinien

Tableau II : Diagnostic clinique de l'URE : signes cliniques en phase aiguë et en phase quiescente d'uvéite.

## 5 DIAGNOSTIC

### 5.1 Clinique

Le diagnostic d'URE est basé sur la présence de signes cliniques caractéristiques associés à des épisodes récurrents ou persistants d'inflammation. Ces deux aspects sont importants à avoir à l'esprit afin de différencier une URE d'une uvéite isolée ou de toute autre inflammation oculaire récurrente ou persistante.

Lorsqu'un diagnostic d'uvéite doit être fait, le cheval peut être présenté soit en phase aiguë d'uvéite, soit en phase de latence, soit pour un tout autre motif de consultation par exemple lors de visite d'achat. [43,39]

#### 5.1.1 En phase aiguë

Le cheval est en général présenté en consultation alors qu'il est en phase aiguë.

Un examen oculaire complet, comprenant une inspection minutieuse des paupières et de la cornée, est nécessaire pour écarter une maladie cornéenne primaire. Chez les chevaux présentant une douleur ou un œdème palpébral importants, une sédation complétée par une anesthésie du nerf auriculo-palpébral, sont requises pour une inspection complète de l'oeil. Si l'œdème palpébral cache malgré cela une partie de la cornée, un examen doit être répété le jour suivant, après qu'un traitement à base d'anti-inflammatoires non stéroïdien ait réduit la douleur et le gonflement. [17]

Un examen ophtalmologique complet permet ensuite d'inspecter méticuleusement toutes les structures anatomiques accessoires de l'oeil. Le clinicien doit rechercher une masse, des changements pigmentaires (iriens notamment), des lésions cornéennes, une opacification, une accumulation de fluides au sein des milieux oculaires, et des changements du fond d'oeil, particulièrement de la région péripapillaire. [17]

Les signes cliniques caractéristiques sont illustrés dans le tableau II.

Un test à la fluorescéine doit être réalisé, car la présence d'un ulcère cornéen modifie complètement le traitement local de l'uvéite.(figure 5) [43]

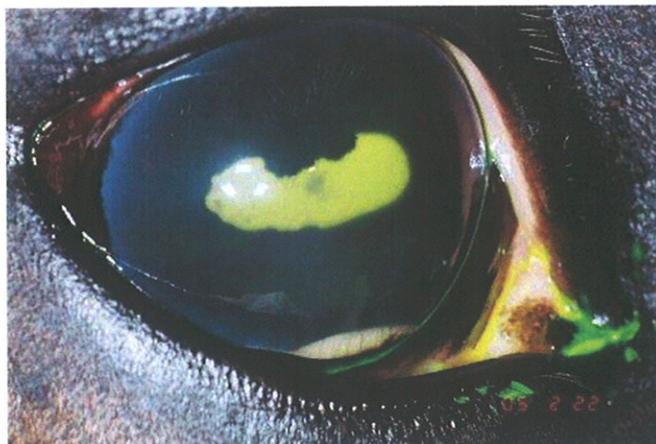


Figure 5 : test à la fluorescéine

Les deux yeux doivent être examinés, à l'aide de tout l'équipement ophtalmologique disponible : dans des conditions de terrain, un simple ophtalmoscope direct et une source lumineuse sont, la plupart du temps, suffisantes pour conclure à une uvéite. Cependant, les spécialistes disposent d'une lampe à fente, permettant de mieux examiner le segment antérieur de l'oeil, et d'un ophtalmoscope indirect pour l'examen du fond d'oeil. [17]

La tonométrie est un test réalisable sur le terrain, il permet d'éliminer la présence d'un glaucome, ou de documenter l'hypotonie qui accompagne souvent l'URE. Le tonomètre permet d'avoir une évaluation précise de la pression intraoculaire (PIO). [43] La PIO est généralement basse, entre 5 et 12 mmHg ; néanmoins, des élévations intermittentes et aiguës sont possibles. [17]

On considère qu'une PIO supérieure à 15 mmHg ou une différence de pression supérieure à 10 mmHg entre l'oeil atteint et l'oeil sain confirment un diagnostic d'uvéite. L'évaluation de la PIO au cours du temps (notamment au cours du traitement médical) devra toujours être réalisée avec le même tonomètre que celui utilisé initialement, puisqu'il existe des différences significatives entre les résultats affichés par les différents appareils. [14]

L'instillation d'un collyre mydriatique peut se révéler intéressante, puisque la présence d'un myosis réfractaire est un signe cardinal d'uvéite.

La prise de clichés photographiques des deux yeux fournit par ailleurs un niveau de référence précieux pour l'évaluation des changements futurs. [17]

L'échographie oculaire trans-palpébrale à l'aide d'une sonde linéaire (7,5 MHz) peut être d'une certaine utilité dans les cas où, soit l'humeur aqueuse et/ou le corps vitré, ou encore les structures oculaires, sont trop opaques pour permettre l'examen visuel direct. La dégénérescence du corps vitré et le décollement de rétine sont facilement visibles par échographie, permettant alors de poser un diagnostic de cécité. Enfin, l'échographie de la surface de l'iris peut permettre de confirmer ou d'infirmer la présence d'une néoplasie intraoculaire. [14]

### 5.1.2 En phase de latence

Le cheval peut également être présenté en phase de repos pour une simple baisse d'acuité visuelle.

Il faut donc recueillir le maximum d'informations auprès du propriétaire sur l'histoire du cheval, qui fera éventuellement état d'un ou de plusieurs épisodes d'inflammation oculaire aiguë (même si une uvéite uniquement postérieure a pu passer inaperçue), puis un examen ophtalmologique complet permettra de conclure à des séquelles d'uvéite. [43]

En l'absence d'anamnèse, des épisodes d'uvéite antérieurs doivent être suspectés lorsque l'on observe au moins trois signes cliniques parmi : oedème cornéen, néovascularisation cornéenne périphérique et profonde, dépôts pigmentaires sur la capsule antérieure du cristallin, synéchies, atrophie ou changement de couleur de l'iris, cataracte, luxation ou subluxation cristallinienne, opacité vitréenne, décollement de rétine ou bandes de traction, lésions péripapillaires focales ou en ailes de papillon. [17]

Une sérologie pour *Leptospira* peut être utile pour déterminer une exposition antérieure à ce facteur de risque.

Histologiquement, l'observation d'une membrane hyaline adjacente à l'aspect postérieur de l'iris, apparaissant de façon typique orange-rouge lors de coloration au Rouge Congo, couplée à la présence de corps d'inclusion cytoplasmiques linéaires dans les cellules de l'épithélium non pigmentaire adjacent, est considérée comme pathognomonique de l'URE. Malheureusement, il s'agit d'un diagnostic qui ne peut être fait qu'après énucléation. [43,17]

### 5.1.3 En visite d'achat

Enfin, un cheval présenté pour une visite d'achat doit systématiquement faire l'objet d'un examen ophtalmologique minutieux afin de déceler d'éventuelles séquelles d'uvéites.

En effet, l'« uvéite isolée » (c'est-à-dire associée ni à une plaie oculaire, ni aux symptômes d'une maladie systémique) est un vice rédhibitoire si elle est diagnostiquée dans les trente jours suivant la livraison. En cas de doute, il est conseillé de référer le cas à un vétérinaire ophtalmologiste diplômé. [17]

Lorsque le cheval examiné a déjà connu un ou plusieurs épisodes d'uvéite, le diagnostic d'uvéite récidivante s'impose de lui-même. Lorsqu'il s'agit d'un premier épisode, il faut avoir présent à l'esprit que les uvéites chez le cheval récidivent dans 70% des cas. Il est nécessaire d'informer le propriétaire du cheval et de faire apparaître sur le compte-rendu de visite d'achat les implications médicales et thérapeutiques d'une URE. [43]

Plusieurs critères doivent être considérés afin de mieux identifier le patient à risque :

- la race : les Appaloosas sont plus souvent affectés par l'URE, en particulier par sa forme insidieuse, qui malgré une évolution silencieuse, mène dans la plupart des cas à la cécité ;
- la zone géographique dans laquelle vit l'animal, en rapport avec l'exposition à *Leptospira*. Cependant, un cheval présentant un titre sérologique positif pour *Leptospira* ne souffrira pas forcément d'URE ;
- l'haplotype (en particulier ELA-A9) ; un haplotypage peut éventuellement, dans le cas des chevaux de race Warm Blood, permettre de déterminer si l'animal est prédisposé à l'URE. [14]

## 5.2 Etiologique

A l'exception des cas de traumatisme cornéen ou de néoplasie intraoculaire, un examen physique complet, associé à des épreuves laboratoires diagnostiques, est recommandé puisqu'il peut aider à déterminer la cause sous-jacente de l'uvéite. [37]

Une formule sanguine complète révélant une élévation des globules blancs peut confirmer une uvéite infectieuse. Un profil biochimique démontrant des enzymes hépatiques et rénaux élevées peut suggérer un diagnostic de leptospirose. [39]

L'origine leptospirale de l'uvéite peut être recherchée par des méthodes indirectes, telles que le test de Micro-Agglutination (MAT), le Dot-Blot ou le Western Blot, à partir de différents prélèvements oculaires (sérum, humeur aqueuse, vitré), ou par des méthodes directes, telles que l'isolement de leptospires (à partir de l'humeur aqueuse et surtout du vitré) et utilisation de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) sur des prélèvements de sang (sérum), de l'humeur aqueuse, du vitré ou de cellules conjonctivales. [43,42]

Un test de micro-agglutination contre plusieurs sérovars de leptospires est généralement entrepris sur le sérum du cheval. Un titre sérologique positif pour *Leptospira interrogans* sérovar Pomona ou sérovar Grippotyphosa, sont considérés comme significatifs et indiquent une origine leptospirale probable à l'uvéite observée. Toutefois, des titres positifs peuvent perdurer pendant des années et donner des faux-positifs. De la même façon, des titres négatifs de *Leptospira* ne confirment pas nécessairement l'absence de leptospirose ; à l'occasion, des cas d'URE séronégatifs ont mis en évidence des titres positifs ou des leptospires vivants dans l'humeur aqueuse ou le corps vitré. Il existe, par ailleurs, un fort degré de réactivité croisée entre les sérovars, notamment entre les sérovars *icterohaemorrhagiae* et *pomona*, résultant en de multiples titres positifs. Le sérovar correspondant au titre le plus élevé est probablement à l'origine de l'infection, ce titre restant plus élevé que pour les autres sérovars lors des premières années suivant l'infection, et lors de la phase précoce d'un épisode d'URE. [17]

Le dosage des anticorps anti-leptospire (à comparer au dosage dans le sérum), l'analyse par amplification génique (PCR) de l'ADN de *Leptospira*, ou la mise en culture de l'humeur aqueuse ou du corps vitré de chevaux souffrant d'uvéite récurrente permettent de rechercher des leptospires intraoculaires, responsables des épisodes récurrents d'uvéite. [37]

L'examen cytologique de ponctions d'humeur aqueuse et de vitré peut quant à lui fournir des renseignements intéressants sur la nature de l'inflammation oculaire. Cependant, la culture de *Leptospira* est longue, souvent non concluante, et susceptible de contamination. Enfin, le caractère invasif de ces examens limite leur utilisation pratique. [4]

Les titres sérologiques pour *Toxoplasma* et *Brucella* doivent aussi être recherchés pour éliminer la possibilité d'infection par ces organismes. Si des manifestations cliniques suggèrent une étiologie virale, des examens sérologiques en ce sens doivent être faits. Des

tests sanguins évaluant l'exposition à la maladie de Lyme (titre sérique et analyse Western Blot) ainsi qu'à l'artérite virale équine (sérologie) peuvent être réalisés. [17]

Des biopsies de la conjonctive, située près du limbe temporal, peuvent être réalisées pour dépister l'onchocercose. [43]

Pour toutes ces raisons, un diagnostic sérologique de leptospirose, de brucellose, de toxoplasmose, de borreliose ou un diagnostic d'onchocercose oculaire par biopsie conjonctivale sont peu intéressants, d'autant plus que l'interprétation de ces examens est délicate. En effet, de nombreux animaux ont des résultats positifs sans pour autant présenter des signes d'inflammation oculaire ou systémique (des faux-positifs). [43,4]

Le diagnostic étiologique permet d'identifier la cause de l'épisode initial d'uvéite et de la traiter. Mais l'origine des récurrences étant en partie d'ordre dysimmunitaire, à moins d'une leptospirose intraoculaire, l'identification puis le traitement de la cause du premier épisode d'uvéite ne permettront pas de prévenir les rechutes. [4]

Le diagnostic étiologique reste par contre justifié lorsque l'uvéite s'inscrit dans le tableau général d'une maladie infectieuse, même si le traitement de celle-ci n'empêchera pas les récurrences d'uvéite. De plus, il est important de détecter un animal contagieux, voire excréteur. Lors de leptospirose par exemple, un échantillon d'urine analysé selon la technique de FAT (Fluorescent Antibody Technique) devrait indiquer la nécessité d'isoler le cheval. Dans le cas particulier d'une suspicion de brucellose, le diagnostic étiologique est même indispensable, puisqu'il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire. [43]

Une coproscopie est indiquée, ainsi qu'un examen physique complet permettant de vérifier l'absence de problèmes associés. [17]

### 5.3 Différentiel

Il est essentiel de différencier l'URE des uvéites non récurrentes et des autres causes d'inflammation oculaire persistante ou récurrente.

Il faut savoir face à un cheval présenté en raison d'un oeil rouge et douloureux, si l'inflammation vient de l'oeil ou si c'est un problème qui implique une structure extra-

oculaire qui induit une uvéite. Ceci est très important puisque le traitement standard de l'uvéite, à savoir des corticostéroïdes topiques, est contre-indiqué pour la plupart des problèmes cornéens primaires, et l'échec à traiter correctement des ulcères ou d'autres problèmes (ulcère ou corps étranger cornéen, abcès stromal, kératite inhabituelle, glaucome, néoplasie cornéenne ou intraoculaire) pourrait alors avoir des conséquences désastreuses. Ces maladies sont désignées sous le nom de « syndromes déguisés » (tableau III). [17]

Le diagnostic différentiel comprend les causes de douleur oculaire aiguë et d'opacité du segment antérieur. On y retrouve les traumatismes oculaires, les kératites ulcéraives, les kératites non ulcéraives (dysimmunitaires), les kérato-uvéites, l'onchocercose oculaire, les tumeurs intraoculaires et le glaucome primaire.

En pratique, c'est surtout la distinction avec une kératite isolée qui peut poser problème. En effet, elle peut s'accompagner d'un effet Tyndall et d'un myosis résistant aux collyres mydriatiques en raison d'un réflexe mettant en jeu la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Il faut donc rechercher des lésions de l'iris et du cristallin et une hypotonie oculaire pour différencier avec certitude une uvéite d'une kératite. [4]

#### 5.4 Pronostic

Le pronostic dépend d'abord des séquelles d'uvéite déjà présentes au moment de la prise en charge du cheval, ou, si la prise en charge est précoce, du risque d'en développer. Une étude menée pendant 11 ans sur une population de 112 chevaux américains atteints d'URE s'est intéressée au pronostic visuel, aux changements oculaires chroniques, ainsi qu'aux problèmes médicaux concomitants. Par ailleurs, les chevaux ont été séparés selon leur appartenance à la race Appaloosa et leur séroréactivité à *Leptospira interrogans* sérovar *pomona*. Les séquelles rapportées sont représentatives de celles observées lors d'URE dans d'autres régions du monde. [17,28]

#### 5.4.1 Pronostic de récurrence

Chez le cheval, l'uvéite aiguë récidive dans la plupart des cas.

L'uvéite récurrente peut être bilatérale avec un retard possible d'un oeil par rapport à l'autre. C'est le cas de plus de 80% des Appaloosas. L'uvéite récurrente peut aussi être unilatérale, (62% des chevaux sans facteur de risque connu), et éventuellement se peut se déclencher sur un oeil puis sur l'autre en alternance. Cependant, si un cas d'uvéite est unilatéral et qu'aucun épisode inflammatoire n'est décelé dans l'oeil controlatéral sain dans les deux ans suivant l'attaque initiale, il est peu fréquent de voir survenir une uvéite dans l'oeil sain. Le pronostic de récurrence dépend également de la réponse au traitement qui est variable selon les chevaux et difficile à prédire. [17]

#### 5.4.2 Conséquences dégénératives et cicatricielles des crises d'uvéite

L'inflammation de l'uvée est responsable d'altérations de la composition des milieux endo-oculaires qui affectent le métabolisme des différents tissus oculaires. Il s'ensuit des séquelles, toujours irréversibles.

##### 5.4.2.1 *Modifications du segment antérieur de l'oeil*

L'œdème cornéen peut devenir permanent en raison du développement de synéchies antérieures et de la modification de l'humeur aqueuse. [4]

Des cicatrices focales, des stries, des dépôts calciques et d'autres opacités cornéennes sont communes. Les chevaux séropositifs connaissent un taux élevé de kératopathies à bandes calciques, qui compliquent les options thérapeutiques de l'URE. Les stries cornéennes denses (stries de Haab), plus fréquentes chez les Appaloosas, sont hautement corrélées à la cécité. [17]

L'atrophie et la modification de la pigmentation de l'iris, associées à une néovascularisation irienne sont fréquentes, en particulier chez les Appaloosas et les chevaux séropositifs.

Des synéchies antérieures s'installent rarement, sauf lors de phthisie bulbaire, alors que les synéchies postérieures sont présentes dans un tiers des cas et 40% des Appaloosas. [17]

Lorsqu'elles intéressent l'ensemble de la pupille, les synéchies peuvent provoquer une séclusion pupillaire et l'apparition d'un iris bombé. [4]

#### 5.4.2.2 *Cataracte et luxation du cristallin*

La cataracte est une complication fréquente puisque l'uvéite récidivante en est la première cause chez le cheval (figure 6). Elle s'explique par la hyalite, la modification de l'humeur aqueuse, et par la présence de synéchies postérieures. Les cataractes diffuses se développent dans 41% des cas, et chez 75% des Appaloosas. Elles sont une cause fréquente de cécité.

Une luxation (ou subluxation) du cristallin peut également se produire, par rupture des fibres zonulaires suite à leur inflammation, ceci restant rare, sauf chez les Appaloosas chez lesquels ce phénomène est fréquent (29%).[17,4]

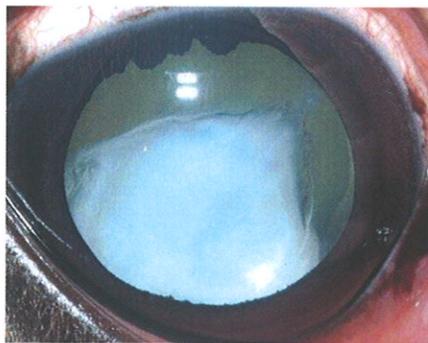


Figure 6 : Cataracte chez le cheval

#### 5.4.2.3 *Synérèse du vitré*

La synérèse, ou dégénérescence avec liquéfaction, du vitré est une complication de la hyalite, observée dans un tiers des cas. Elle s'accompagne de « corps flottants » visibles dans le vitré, qui peuvent parfois gêner la vision du cheval ou distraire le cheval de sport. [17,4]

#### 5.4.2.4 Rétinohoréidite et décollement de rétine

La rétinochoréidite peut être diffuse, disséminée, ou prendre une forme en «ailes de papillon» dans la zone péripapillaire. Ces lésions péripapillaires sont présentes dans environ un tiers des cas. Cependant, la cataracte et les synéchies sont souvent associées à la synérèse du vitré et à l'atrophie rétinienne, empêchant une évaluation correcte du segment postérieur ; ainsi, la prévalence des changements inflammatoires postérieurs sont probablement sous estimés.

La hyalite, par traction de brides fibreuses sur la rétine, peut entraîner des décollements rétinien. Dans une étude portant sur 40 cas de décollements rétinien, plus des 2/3 sont attribués à l'URE. Le pronostic visuel est alors sombre. [17]

#### 5.4.2.5 Glaucome et phtisie bulbaire

La phtisie bulbaire est la conséquence ultime de l'hypotonie oculaire et se développe le plus souvent chez les Appaloosas et les chevaux séropositifs.

Le glaucome est une complication rare, qui peut être due à une luxation du cristallin, à des goniosynéchies ou à une séclusion pupillaire. Les Appaloosas présentent le taux le plus élevé de glaucome (21%). La vision peut être maintenue à l'aide d'un traitement local anti-glaucomeux. [17,24]

#### 5.4.3 Pronostic visuel

Suite à de multiples épisodes inflammatoires ou à une uvéite insidieuse chronique, le pronostic visuel est réservé. Des données de terrain suggèrent que chez 1 à 2 % des chevaux vivant aux Etats-Unis, la maladie est suffisamment importante pour menacer la vision. Dans une autre étude, la cécité bilatérale atteint 20% des chevaux malades, tandis que 36% ont perdu la vision dans un oeil et 56% des cas dans l'un ou les deux yeux. Cette même étude, associée au résultat de la sérologie à *Leptospira pomona*, peut être utilisée pour l'estimation du risque de cécité à long terme dans l'un ou les deux yeux. Le risque est très élevé chez les Appaloosas séropositifs (100% de cécité unilatérale, 51% de cécité uni- ou bilatérale), moins chez les Appaloosas séronégatifs et les chevaux non Appaloosas séropositifs (respectivement

72% et 51% de cécité uni- ou bilatérale). Les chevaux non-Appaloosas séronégatifs ont le meilleur pronostic visuel (seulement 6% de cécité totale).[17]

*En conclusion*, la préoccupation principale du propriétaire reste de savoir si son cheval deviendra aveugle à plus ou moins long terme. Cela dépend des signes cliniques présents, de la réponse au traitement et de la fréquence des épisodes inflammatoires, qui sont fortement variables d'un cheval à l'autre. Tout ceci peut aussi être reliés à des facteurs immuns, génétiques et environnementaux, ainsi qu'à différents agents initiateurs de la maladie.

Un diagnostic précoce d'URE peut permettre d'intervenir avant la survenue des complications associées à cette pathologie et, ainsi, d'améliorer le pronostic visuel. Avec un examen ophtalmologique complet, le diagnostic d'uvéite est assez facile à déterminer. Une attention particulière doit être donnée à la détection de séquelles d'uvéite lors de visites d'achat et à la mise en évidence d'ulcères cornéens car ils modifient le traitement de l'uvéite. Le pronostic visuel dépend de l'étiologie de la maladie, des signes cliniques présents au moment du diagnostic et de la prise en charge environnementale, médicale et chirurgicale.

Syndrome	Commentaire	Aide au diagnostic
<b>Uvéite non récidivante</b>	Uvéite antérieure ou postérieure	Anamnèse sans récurrence d'uvéite
<b>Ulcère cornéen</b>	Trauma auto-infligé, corticostéroïdes contre-indiqués	Test à la fluorescéine positif, opacité focale
<b>Abcès stromal</b>	Complication de trauma, corticostéroïdes contre-indiqués	Test à la fluorescéine négatif, opacité focale blanchâtre ou jaunâtre
<b>Kératite à médiation immune</b>	Apparence pouvant changer fréquemment, sévérité variable, inflammation récidivante possible	Test à la fluorescéine négatif, multiples opacités d'aspect variable
<b>Kératite herpétique</b>	Douleur variable, rétention possible de la coloration au Rose Bengale	Rétention variable de la coloration à la fluorescéine, multiples opacités linéaires ou ponctuiformes
<b>Corps étranger cornéen</b>	Vascularisation focale fréquente, visualisation possible du corps étranger	rétention variable de la coloration à la fluorescéine
<b>Néoplasie cornéenne</b>	Carcinome à cellules squameuses, mélanome	Infiltration cellulaire ou par une masse visible sur la surface cornéenne ou à travers l'épithélium
<b>Néoplasie intra-oculaire</b>	Mélanome, médullo-épithélioma, segments antérieurs ou postérieurs	Echographie oculaire (peut éventuellement être visible macroscopiquement dans la chambre antérieure)
<b>Glaucome</b>	Souvent causé par une URE, œdème cornéen persistant	Tonométrie

Tableau III : syndromes « mascarade » dans le diagnostic différentiel de l'URE.

2<sup>ème</sup> partie : IMMUNOLOGIE ET  
UVEITE RECIDIVANTE EQUINE

## 2<sup>ème</sup> partie : IMMUNOLOGIE ET UVEITE RECIDIVANTE

### EQUINE

#### 1 NOTIONS D'IMMUNOLOGIE OCULAIRE

##### 1.1 Isolement immunologique de l'œil

L'œil possède un statut immunologique particulier. Il a plusieurs singularités anatomiques et physiologiques.

###### 1.1.1 Barrières anatomiques

Il existe plusieurs barrières hémato-oculaires qui isolent l'œil du reste du corps. Elles permettent de préserver la transparence de l'humeur aqueuse et du vitré.

La barrière hémato-aqueuse isole l'humeur aqueuse du sang périphérique. Elle est composée de jonctions étanches qui sont présentes entre les cellules endothéliales des capillaires iriens et entre les cellules de l'épithélium interne du corps ciliaire. Il existe aussi un flux continu et unidirectionnel de l'humeur aqueuse, qui passe de la chambre postérieure à la chambre antérieure. Cela minimise les possibilités d'échanges entre sang et humeur aqueuse.

La barrière hémato-rétinienne isole la vascularisation rétinienne et choroïdienne du reste de l'œil. Elle est aussi constituée de jonctions très étanches qui s'établissent entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiens, on parle de « barrière hémato-rétinienne interne », et entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, la « barrière hémato-rétinienne externe ».

D'autres barrières anatomiques sont présentes comme la membrane de Descemet, le stroma cornéen et la cristalloïde (qui est la membrane basale du cristallin). Cette dernière prévient la formation d'une réaction auto-immune vis-à-vis des antigènes cristalliniens, isolés précocement au cours de l'embryogénèse, du reste de l'organisme. [32,36]

Ces barrières sont présentes pour assurer une protection à l'œil mais ceci peut avoir des conséquences car elles permettent la pénétration d'antigènes dans l'œil et s'opposent à leur

sortie. Cette persistance au niveau oculaire favorise la réponse immunitaire locale au détriment de l'immunité systémique. La réponse immunitaire locale empêche elle aussi l'élimination de l'antigène de l'œil.

De plus, les barrières piègent les auto-antigènes dans l'œil et vont contre l'acquisition d'une tolérance immunitaire au niveau systémique vis-à-vis d'eux.

Par contre, ces barrières laissent passer des anticorps circulants qui peuvent avoir des effets néfastes sur l'œil.

Enfin, les cellules lymphoïdes intervenant dans la réponse immunitaire au niveau oculaire persistent dans l'œil après l'épisode d'inflammation initial. Ceci peut être à l'origine de récurrences de l'inflammation oculaire lors d'un nouveau contact avec l'antigène contre lequel elles sont sensibilisées. [32,36]

#### 1.1.2 Drainage lymphatique et circulation sanguine

L'œil des chevaux en particulier (et de tous les mammifères en général) est dépourvu de drainage lymphatique (seules les conjonctives et les paupières en sont pourvues). Quand un antigène pénètre au niveau oculaire, il passe directement dans la circulation sanguine au lieu d'être présenté au nœud lymphatique régional. La réponse immunitaire primaire se fait donc à distance de l'œil.

La vascularisation de l'œil n'est pas homogène mais suit une répartition particulière. Certaines structures oculaires sont très vascularisées, comme l'uvée (constituée de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde) et la rétine alors que d'autres sont avasculaires, comme la cornée, le cristallin, et le vitré.

Les tissus vascularisés sont protégés par l'intermédiaire des barrières hémato-oculaires citées précédemment. Les tissus avasculaires sont quant à eux assez inertes d'un point de vue immunologique : les antigènes pénétrant à leur niveau ont tendance à y rester. [32]

#### 1.1.3 Milieu hostile au déroulement de la réponse immunitaire

Les tissus oculaires contiennent un nombre restreint de cellules présentatrices de l'antigène et donc de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II). Or ces cellules sont le point de départ de la plupart des réponses immunitaires.

Les fluides oculaires contiennent des cytokines inhibitrices de la réponse immunitaire, et l'œil est un organe qui possède un fort potentiel d'induction de l'apoptose des lymphocytes T.

La réponse immunitaire intra-oculaire suit un déroulement particulier. Comme nous l'avons vu, du fait de l'absence de drainage lymphatique, la réponse immunitaire primaire à un antigène intra-oculaire a lieu à distance de l'œil. Il y a ensuite afflux de lymphocytes B et T activés, qui se concentrent au niveau du limbe et de l'uvée. Il y a aussi production et afflux de lymphocytes T supresseurs qui ont deux effets :

- ils inhibent la production d'anticorps fixant la fraction C3 du complément,
- ils empêchent la mise en place de réactions d'hypersensibilité de type IV.

Ainsi, l'œil est épargné par la réaction inflammatoire importante et bien souvent délétère pour les tissus oculaires, qui accompagne l'activation de la fraction C3 du complément et l'hypersensibilité de type IV. Ce déroulement particulier de la réponse immunitaire s'appelle "anterior chamber associated immune deviation" (ACAID) ou déviation immunitaire associée à la chambre antérieure. Il s'agit d'une adaptation permettant de protéger ces organes fragiles d'une réaction inflammatoire exagérée, toujours destructrice, tout en autorisant une défense locale. [31]

## 1.2 Statut particulier de l'uvée

L'uvée est la tunique vasculaire de l'œil. Sa vascularisation est très développée et présente une anatomie particulière avec des vaisseaux « en arcades », similaire à la structure rencontrée dans les glomérules rénaux et les plexus choroïdes du cerveau. Cette disposition spécifique en fait un site privilégié de dépôt de complexes immuns.

Nous avons vu que les structures oculaires sont dépourvues de drainage lymphatique, exceptées les paupières et les conjonctives. Cependant le déroulement de la réponse immunitaire suite à la pénétration d'un antigène dans l'œil montre que l'uvée se comporte comme un nœud lymphatique régional pour l'œil.

En effet, l'antigène déclenche une réponse immunitaire primaire qui a lieu à distance de l'œil, suite à quoi les lymphocytes T et B activés spécifiques de l'antigène migrent et viennent s'accumuler dans l'uvée et le limbe. Ils forment des sites immunocompétents comme ceux retrouvés dans un nœud lymphatique. Ces sites persistent après disparition de l'antigène, et les lymphocytes mémoires qu'ils contiennent seront responsables, lors d'un prochain contact

avec le même antigène ou un antigène ressemblant, d'une réponse immunitaire secondaire cette fois-ci locale, immédiate, durable, plus intense et plus efficace.

L'uvéa a donc un rôle de nœud lymphatique accessoire. [31,32,36]

## 2 MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES A L'ORIGINE DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL

Une inflammation endo-oculaire peut, par la libération de médiateurs de l'inflammation et l'infiltration cellulaire qui l'accompagnent, entraîner une rupture des barrières hémato-oculaires qui sont l'élément clef du système de protection de l'œil. Leur rupture peut être le point de départ d'une série d'événements ayant pour conséquence le développement d'une réaction immunitaire pathologique au niveau de l'œil, pathologique soit par son intensité (notion d'hypersensibilité), soit par la nature des antigènes qui en sont la cible (notion d'auto-immunité), soit par les deux.

### 2.1 Rappels immunologiques

#### 2.1.1 Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité correspondent à l'aspect néfaste de la réponse immunitaire. Elles résultent d'au moins deux contacts avec un même antigène, séparés par un temps de latence. Le premier contact est dit « contact sensibilisant », il aboutit à l'activation de lymphocytes T et B spécifiques de l'antigène, mais sans symptômes visibles. Le deuxième contact est dit « contact déclenchant », celui-ci a des répercussions bien visibles sur l'organisme, pouvant aller jusqu'à la mort. Selon les mécanismes mis en jeu pendant la phase de latence, on distingue quatre types d'hypersensibilité. [27,28]

L'hypersensibilité de type I est immédiate (les symptômes apparaissent dans les 10 minutes suivant le contact déclenchant) et à médiation humorale. Elle implique des anticorps particuliers, les immunoglobulines de classe E (IgE). Ces IgE sont synthétisées en quantités importantes suite au premier contact avec l'antigène, et lors d'un nouveau contact, elles sont responsables d'une dégranulation massive des mastocytes. Cette dégranulation libère des

médiateurs de l'inflammation pouvant entraîner soit une réaction locale soit une réaction générale (choc anaphylactique).

Son implication dans les URE a été évoquée mais jamais prouvée.

L'hypersensibilité de type II est immédiate à semi-retardée (les symptômes peuvent apparaître jusqu'à 6 à 8 heures après le contact déclenchant). Elle est à médiation humorale et impliquent des anticorps cytotoxiques. Les manifestations typiques correspondent aux réactions de rejet de greffe et d'hémolyse post-transfusionnelle. Lors du premier contact avec des cellules étrangères à l'organisme il ne se passe rien, mais après un deuxième contact, les cellules mémoires synthétisent des anticorps cytotoxiques en quantités importantes qui lysent ces cellules.

Elle semble jouer un rôle, mais rien n'est encore clairement établi.

L'hypersensibilité de type III est semi-retardée et à médiation humorale. Après le contact déclenchant, il y a formation de complexes immuns en grande quantité, qui peuvent soit précipiter localement là où l'antigène a pénétré, soit se déposer à distance au niveau d'organes sensibles à savoir les reins, les articulations, le cœur et la paroi des vaisseaux sanguins (ceci est appelé « maladie sérique »). Le dépôt de ces complexes induisent l'activation du complément, puis une réponse inflammatoire médiée par l'infiltration massive de neutrophiles.

Les études quant à son implication dans les URE donnent des résultats contradictoires.

L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée (les symptômes apparaissent en moyenne 96 heures après le contact déclenchant) est la seule hypersensibilité à médiation cellulaire. Cette réaction se déroule localement au point de pénétration de l'antigène et implique l'antigène et les lymphocytes T circulants sensibilisés à cet antigène. Lorsque l'antigène persiste longtemps, cette réaction locale peut évoluer vers un aspect granulomateux, les cellules immunitaires se transformant en cellules épithélioïdes. [27,28]

C'est celle pour laquelle on dispose le plus d'arguments.

Un premier contact avec un antigène entraînerait une accumulation de lymphocytes activés séquestrés dans l'uvée. Lors d'un deuxième contact avec l'œil, ceux-ci seraient responsables d'une forte réponse immunitaire locale, la libération et la multiplication de cytokines et l'afflux cellulaires entraînant une uvéite.

Il a été trouvé une expression du CMH II plus élevée dans l'uvée des chevaux malades que dans celle des chevaux sains. Or une expression accrue du CMH II entraîne une grande présentation de l'antigène et donc une plus grande activation des lymphocytes T helpers. A leur tour, ceux-ci vont sécréter des cytokines qui stimulent aussi l'expression du CMH II. Tout ceci combiné évoque fortement une hypersensibilité de type IV.

Une étude montre que les lymphocytes T sont la population prédominante dans les infiltrats cellulaires de l'uvée antérieure. Cette infiltration concerne surtout le corps ciliaire et la base de l'iris, et elle comprend aussi des plasmocytes et macrophages. Ils ont aussi mesuré les quantités d'interleukines 2 et 4 (IL-2 et IL-4) et d'interféron  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) dans l'iris et le corps ciliaire, par transcription inverse et réaction de polymérisation en chaîne (RT-PCR). Ceci a révélé d'importantes quantités d'IL-2 et d'IFN  $\gamma$ , une faible quantité d'IL-4, et un ratio IFN  $\gamma$  / IL-4 significativement plus élevé chez les chevaux malades que chez les chevaux sains. Enfin, la caractérisation des lymphocytes T a montré que ceux-ci étaient principalement des lymphocytes CD4+ (48% de lymphocytes CD4+ contre 18% de lymphocytes CD8+).

Ces résultats suggèrent fortement que la réponse immunitaire dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite récidivante est une réponse de type T helpers, donc avant tout une réponse à médiation cellulaire. C'est donc un fort élément en faveur de l'implication d'une hypersensibilité de type IV dans les URE. [27,28]

### 2.1.2 Auto-immunité

Trois mécanismes peuvent entrer en jeu et coexister dans le développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de structures oculaires :

- un auto-antigène normalement séquestré dans l'œil se trouve libéré dans la circulation générale, le système immunitaire ne le connaît pas donc réagit comme s'il s'agissait d'un antigène étranger ;
- un auto-antigène oculaire subit un changement structural et donc le système immunitaire le reconnaît comme étranger à l'organisme, ou bien un antigène étranger lui ressemblant induit une réponse immunitaire croisée, c'est-à-dire que le système immunitaire se trompe ;
- il apparaît un dysfonctionnement dans les mécanismes de tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes du Soi.[27,28]

## 2.2 L'épisode initial d'uvéite

L'œil est un site immunologique privilégié. Mais tout dysfonctionnement, toute atteinte des structures intraoculaires est susceptible d'altérer ces différents mécanismes de protection, et peut conduire à une uvéite récidivante. [4]

L'uvéite débute lorsque les barrières hémato-oculaires sont compromises. Celles-ci ne permettent plus de préserver la transparence de l'humeur aqueuse, puisque les jonctions serrées entre les cellules des parois capillaires oculaires laissent passer les cellules et les grosses molécules à travers les vaisseaux sanguins de l'iris et de la choroïde.

La barrière hémato-oculaire n'isole plus les structures intraoculaires de la circulation normale liée à la surveillance immunitaire, ce qui enlève au tissu interne de l'oeil son statut de site immuno-privilégié. [28]

Indépendamment de la cause, lors d'uvéite aiguë, les vaisseaux sanguins de l'uvée, de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde s'épaississent et se congestionnent, menant à la libération de médiateurs inflammatoires tels des prostaglandines, des leucotriènes et des histamines. [37]

Ces médiateurs provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire et un relâchement de la barrière hémato-aqueuse qui induisent une fuite de protéines, de fibrine et de cellules inflammatoires dans les segments antérieurs et postérieurs de l'œil.

La premières cellules qui traversent la barrière sont d'abord des neutrophiles. Des signes cliniquement visibles d'URE apparaissent comme l'hypopion et l'opacification de l'œil . Ensuite, les neutrophiles sont suivis par un grand nombre de lymphocytes, dont certains infiltrent le corps ciliaire et l'iris, formant de larges amas semblables à des follicules.

Des anticorps et des cytokines inflammatoires sont détectables au sein même de l'œil et des tissus oculaires et peuvent réagir avec l'organisme-hôte (auto-antigènes de l'hôte, ainsi qu'avec d'éventuels organismes infectieux (antigènes étrangers).

De nombreux exsudats apparaissent au niveau des tissus intraoculaires, plus particulièrement sur la surface postérieure de l'iris et du corps ciliaire, sur la capsule cristallinienne, et dans la couche située entre l'épithélium rétinien pigmentaire et les photorécepteurs de la rétine. Ces exsudats interfèrent avec la fonction du tissu oculaire auquel ils adhèrent. [28]

Beaucoup d'agents infectieux et non-infectieux peuvent provoquer un épisode aigu d'uvéite. Bien que n'importe quelle de ces causes d'uvéite permette le développement ultérieur d'URE chez le cheval, tous les épisodes d'uvéite aiguë ne vont pas nécessairement se développer en URE. Certains pensent que la récurrence des épisodes, typique de l'URE, se développe en raison d'un des 3 schémas pathogènes suivants :

- l'introduction dans le vitré ou le tractus uvéal d'un agent infectieux ou d'un antigène après l'épisode initial d'uvéite. Un tel antigène incitant s'établit au sein des tissus oculaires, et sa présence continue provoque des épisodes inflammatoires périodiques ;
- le dépôt de complexes immuns anticorps-antigènes au niveau du tractus uvéal induisant une inflammation ultérieure ou l'intervention de réactions auto-immunes ;
- la persistance au niveau du tractus de l'uvéite de lymphocytes T immunocompétents sensibilisés qui se réactivent quand le signal leur est donné. [17]

## 2.3 La récurrence des uvéites

### 2.3.1 Une réaction inflammatoire à médiation immune

#### 2.3.1.1 *Au sein de l'oeil*

Au cours de cette maladie, on observe des rechutes. On peut aussi contrôler l'inflammation intraoculaire par des traitements anti-inflammatoires (incluant des corticostéroïdes ou des implants de cyclosporine), et non par des antibiotiques. Tout ceci nous orientent vers une réaction immunitaire.

De récentes études ont montré un risque augmenté d'uvéite chez les German Warmbloods portant l'haplotype ELA-9 et la présence d'allèles de susceptibilité à l'URE situés dans la région du CMH chez les Appaloosas. [14]

Des études immuno-histochimiques sur différents types d'échantillons intraoculaires ont révélé une importante activité immunitaire, cellulaire et humorale, chez les chevaux atteints d'uvéite récidivante.

Une étude a montré que les milieux intraoculaires des chevaux atteints d'URE contiennent des titres d'immunoglobulines (tous isotypes confondus) plus élevés que les chevaux sains.

D'autres ont remarqué la présence de lymphocytes, de plasmocytes et de macrophages au sein de l'uvée antérieure, particulièrement au niveau du corps ciliaire et de la base de l'iris, associée à une élévation de l'expression du CMH II. [21] La choroïde et la rétine sont aussi infiltrées par ces cellules mononuclées en phase active du début au stade final, mais aussi en phase de latence ( figures 7 et 8). En début d'évolution, lorsque les changements histologiques sont mineurs, seules les cellules T sont présentes. Ensuite, des follicules lymphoïdes se forment, dans l'épithélium non pigmenté de l'iris et du corps ciliaire, et dans la choroïde, sous la zone de transition entre rétine sans photorécepteurs et rétine avec photorécepteurs. Les follicules sont constitués d'un centre de lymphocytes B et d'une périphérie faite de lymphocytes T. Lorsque les changements histologiques sont extrêmes, l'architecture rétinienne est largement désintégrée, avec une infiltration massive de la rétine, de la choroïde, et du corps ciliaire par différents types de cellules inflammatoires. Au stade final de la pathologie, seule reste une infiltration inflammatoire mineure. [13]

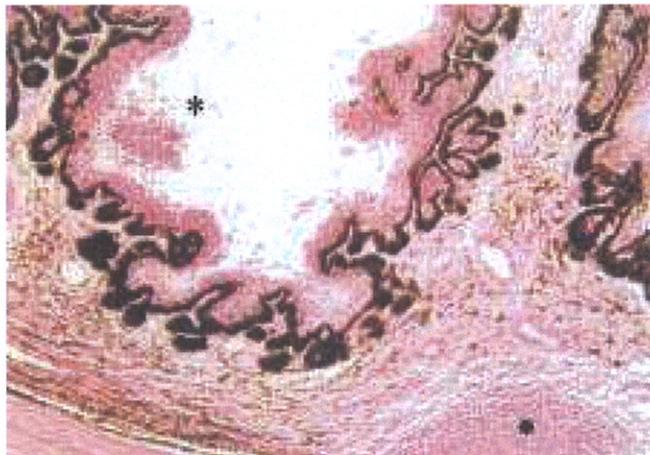


Figure 7 : Infiltration lymphocytaire du corps ciliaire et de l'iris lors d'URE.  
Détail d'une coupe histologique du corps ciliaire et de l'iris chez un cheval souffrant d'URE, montrant une infiltration tissulaire par des lymphocytes, la présence de fibrine et d'exsudat de cellules dans la chambre antérieure (\*), ainsi que la présence d'un follicule lymphoïde typiquement localisé sous le corps ciliaire (●). Observation au microscope optique (X10).

D'après DEEG *et al.*, 2002a (tous droits réservés à Elsevier Inc.).

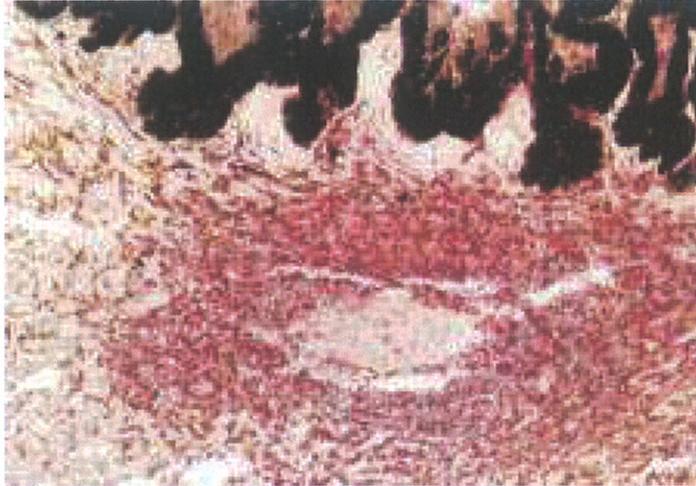


Figure 8 : Infiltration du corps ciliaire et de la choroïde par des lymphocytes T et B lors d'URE.

Détail d'une coupe immunohistochimique de la choroïde et du corps ciliaire chez un cheval souffrant d'URE, montrant des cellules inflammatoires adhérentes aux villosités du corps ciliaire, et un follicule lymphoïde avec une périphérie riche en cellules T. Observation au microscope optique (X80).

D'après DEEG *et al.*, 2002a (tous droits réservés à Elsevier Inc.)

La chorioretinite persiste, même en l'absence d'uvéïte cliniquement active. [13] C'est ainsi que des cellules inflammatoires mononuclées, généralement dégénérées, associées à une destruction du réseau fibrillaire au sein du vitré, ont été observées chez les chevaux souffrant d'URE en phase de latence. [5]

#### 2.3.1.2 Au sein de la glande pinéale

Des amas de lymphocytes T activés exprimant le CMH II ont été observés au sein de la glande pinéale chez des chevaux atteints d'uvéïte. Les lymphocytes B, organisés en follicules, ne sont présents que lorsque l'uvéïte est active. Ainsi, l'inflammation de la glande pinéale est associée à l'uvéïte et est transitoire, tout comme l'uvéïte est récurrente. [11]

Lors d'uvéïte, l'inflammation (limitée aux structures oculaires) implique aussi la glande pinéale. Cela peut être en partie expliqué par l'origine embryonnaire identique neurodermique de la rétine et de la glande pinéale, parfois appelée « troisième œil ».

Lors d'uvéite, la rupture de la barrière hémato-aqueuse est associée à une importante activité immunitaire s'exprimant par une accumulation de cellules mononuclées exprimant le CMH II. Cela peut être le point de départ d'une série d'événements menant au développement d'une réaction immunitaire oculaire pathologique, soit par son intensité (notion d'hypersensibilité), soit par la nature des antigènes qui en sont la cible (notion d'auto-immunité), soit par les deux.

### 2.3.2 La réponse de type Th1

La population infiltrante majoritaire de l'uvée et du vitré chez les chevaux malades est constitué de lymphocytes T CD4+. [13]

Les importantes quantités d'IL-2 et d'IFN  $\gamma$ , la faible quantité d'IL-4, et le ratio IFN  $\gamma$  /IL-4 significativement plus élevé chez les chevaux malades, évoquent que la réponse immunitaire dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite récidivante est de type T helper 1, donc une réponse à médiation cellulaire.

Néanmoins, aucune réponse T helper 1 n'est détectée parmi les leucocytes sanguins périphériques des chevaux atteints d'uvéite chronique. Seule une réponse immunitaire locale et indépendante, en l'occurrence oculaire, est présente. [21]

Des chercheurs ont étudié, chez des chevaux atteints d'URE, le rôle d'une chémokine nommée RANTES.

Chez le cheval, RANTES recombinante humaine provoque, après injection intradermique, une inflammation, et, in vitro, un fort chimiotactisme envers les cellules mononuclées sanguines.

Dans l'oeil atteint des chevaux souffrant d'URE (comparé à des chevaux sains), une augmentation des concentrations de protéine RANTES-like et de l'expression d'ARNm correspondant à RANTES a été mise en évidence.

Ainsi, la chémokine RANTES, sécrétée par l'épithélium ciliaire est probablement un médiateur du recrutement et de l'activation des leucocytes, soit en réponse à d'autres cytokines pro-inflammatoires, soit comme source du relâchement initial de cytokines dans les premières phases d'uvéite. RANTES est donc associée aux réponses de type T helper 1 en favorisant le recrutement des lymphocytes T helper 1. [25]

Cet emballement de la réponse Th1 implique un mécanisme d'hypersensibilité de type IV.

D'une part, les lymphocytes T sont prédominants dans les infiltrats cellulaires présents dans l'uvée des chevaux malades, indiquant une réaction à médiation cellulaire. [21,18]

D'autre part l'expression du CMH II est plus élevée dans l'uvée des chevaux malades que dans celle des chevaux sains. En effet, une augmentation de l'expression du CMH II entraîne une plus grande présentation de l'antigène et donc une plus grande activation des lymphocytes T helpers. A leur tour, ceux-ci sécrètent des cytokines et en particulier l'IFN  $\gamma$  qui stimule l'expression du CMH II. De plus, la réaction immune est médiée par des cytokines et des chémokines.

Toutes ces observations combinées évoquent fortement une hypersensibilité de type IV, dite retardée.

Un premier contact avec un antigène entraînerait une accumulation de lymphocytes activés séquestrés dans l'uvée. Lors d'un deuxième contact avec l'œil, ceux-ci seraient responsables de la réponse immunitaire locale avec libération de cytokines, multiplication et afflux cellulaires, qui entraîne une uvéite. [4]

La persistance des lymphocytes T peut être à l'origine de récurrences de l'inflammation oculaire lors d'un nouveau contact avec l'antigène contre lequel ils sont sensibilisés.

Des follicules lymphoïdes sont observés dans la majorité des cas d'URE :

- lors d'inflammations modérées, ces follicules sont principalement localisés au niveau du corps ciliaire ;
- lorsque l'inflammation est plus sévère, des formations folliculaires sont retrouvées au niveau de l'iris ou de la choroïde.

La formation de ces follicules lymphoïdes serait une conséquence de l'inflammation chronique, comme cela a déjà été observé dans des cas d'uvéite induite expérimentalement, particulièrement par une protéine rétinienne, l'Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (IRBP). Or, les peptides dérivés d'IRBP sont les activateurs les plus puissants des lymphocytes T chez les chevaux atteints d'URE. Ces follicules doivent probablement participer aux récurrences inflammatoires puisqu'ils se trouvent déjà dans la zone impliquée par l'inflammation et n'ont donc pas à passer la barrière hémato-rétinienne.

Tout ceci fait aussi penser à l'hypersensibilité de type IV : les follicules lymphoïdes, semblables à des granulomes, se forment lors de stimulation chronique par un antigène

persistant au sein de l'oeil, les cellules inflammatoires se transformant en cellules épithélioïdes. [13]

Par ailleurs, des lymphocytes T et des lymphocytes B, parfois organisés en follicules, ont été mis en évidence dans les yeux mais aussi dans la glande pinéale de chevaux atteints d'URE.

Dans les maladies à médiation immune, en particulier lors d'hypersensibilité retardée, un antigène incitant induit la réponse immunitaire. Or dans l'URE, l'antigène incitant n'a pas encore été identifié. Il pourrait s'agir d'un auto-antigène provenant des tissus oculaires propres à l'individu, ou bien d'un antigène microbien provenant d'une infection oculaire ou systémique.

### 2.3.3 Les mécanismes auto-immuns

#### 2.3.3.1 *Éléments de preuve*

Plusieurs critères doivent être présents pour conclure à l'origine auto-immune d'une maladie humaine :

- la réponse auto-immune doit se faire par l'intermédiaire d'un auto-anticorps ou d'une cellule T auto-réactive ;
  - l'antigène correspondant doit être identifié ;
  - la réponse auto-immunitaire analogue doit pouvoir être induite dans un modèle expérimental animal, qui devrait alors développer la maladie de façon similaire.
- [28]

#### 2.3.3.1.1 Mise en évidence de cellules auto-réactives

Dans les fluides intraoculaires des chevaux atteints d'URE, on a identifié des auto-anticorps dirigés contre des antigènes rétinien (exemple: les antigènes S et IRBP) et des lymphocytes T auto-réactifs à ces mêmes antigènes.

Au niveau systémique, la réactivité des lymphocytes envers les auto-antigènes rétiniens entiers semble beaucoup plus faible qu'au niveau oculaire, variable selon les auto-antigènes considérés, mais tout de même détectable à un moment ou à un autre de la maladie. [13]

Dans certaines études, aucune différence significative entre les titres en auto-anticorps spécifiques des auto-antigènes rétiniens chez le groupe sain et chez le groupe atteint d'URE n'a été détectée. [4] Inversement, d'autres ont mis en évidence une production augmentée d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes rétiniens dans le sérum de chevaux atteints d'URE comparée aux chevaux sains. Cela indique une production spécifique d'auto-anticorps chez les chevaux atteints d'URE, soit dans le système immunitaire périphérique (associée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne), soit dans l'oeil (suite à l'infiltration de cellules B spécifiques). [28]

Tout cela démontre la présence d'agents auto-réactifs (auto-anticorps et lymphocytes auto-réactifs) au sein de l'oeil, comparée au sang périphérique, chez les chevaux atteints d'URE.

#### 2.3.3.1.2 Identification des auto-antigènes

Lors d'uvéite récurrente chez le cheval, la réponse auto-immune est dirigée contre au moins deux antigènes : l'antigène S et l'IRBP. Ces protéines sont exclusivement exprimées par la rétine et la glande pinéale. C'est aussi le cas dans les uvéites auto-immunes chez l'homme.

On observe plutôt une auto-réactivité envers des peptides dérivés de ces 2 antigènes qu'envers les antigènes entiers, surtout dans les lymphocytes périphériques sanguins. Le peptide R14, dérivé de l'IRBP, est le peptide le plus étudié car le plus uvéitogène et immunodominant. [28]

En général, dans les maladies auto-immunes, plusieurs antigènes sont responsables de la maladie. Chez le cheval, d'autres épitopes ont été identifiés et caractérisés en partant du protéome rétinien comme source antigénique, offrant un large répertoire de protéines provenant du tissu-cible. Après séparation par Western Blot, l'utilisation de la spectrométrie de masse a permis d'identifier 2 auto-antigènes supplémentaires : la cellular Retinaldehyde-Binding Protein (cRALBP) et la malate-déshydrogénase (MDH). [12]

La cRALBP est une protéine spécifique de la rétine et de la glande pinéale, exprimée par les cellules gliales de Mueller et l'épithélium rétinien pigmentaire. Elle participe au cycle visuel.

Une prolifération des lymphocytes sériques en réponse au peptide B27PD a été observée chez des chevaux atteints d'URE. Ce peptide, synthétisé à partir des antigènes HLA-B associés à l'uvéite chez l'homme, et qui partage des homologies de séquences d'acides-amino avec l'antigène S rétinien, s'est révélé immunogène chez l'homme lors d'uvéite. Un peptide de l'ELA (CMH du soi) ayant une séquence homologue du B27PD pourrait représenter un auto-antigène supplémentaire. Cependant, aucun peptide correspondant à ces critères n'a pour le moment été identifié. [28]

Moins étudiées, la rhodopsine et la recoverine ont été mises en évidence dans les réponses auto-immunes lors d'URE.

#### 2.3.3.1.3 Induction d'une uvéite expérimentale

Le cheval lui-même peut être utilisé comme modèle animal expérimental de l'uvéite récurrente, permettant ainsi la comparaison directe de la pathologie induite expérimentalement à la maladie spontanée.

Certains ont montré que l'IRBP, injecté par voie sous-cutanée avec une toxine de *Bordetella pertussis*, induit, dans 100% des cas, une uvéite dont les caractéristiques cliniques et histologiques peuvent être assimilées à l'URE spontanée. Les injections répétées d'IRBP provoquent une récurrence des symptômes d'uvéite. A l'inverse, les chevaux qui n'ont reçus que la toxine, ne montrent aucun signe d'uvéite. Dans cette étude, contrairement à l'URE spontanée, des cellules T auto-réactives envers l'IRBP ont été mises en évidence dans les lymphocytes périphériques sanguins, cette réactivité étant proportionnelle à la sévérité de l'uvéite. L'IRBP, seulement exprimée dans le segment postérieur de l'oeil, provoque également une infiltration lymphocytaire dans le segment oculaire antérieur. L'IRBP est donc un auto-antigène majeur. [28]

Dans d'autres modèles expérimentaux, la MDH et la cRALBP ont induit une uvéite avec une incidence élevée. Lors d'uvéite induite par cRALBP, l'architecture rétinienne est détruite avec une perte complète des segments externes de photorécepteurs et des changements dans les couches rétiniennes. L'uvéite induite par la MDH est caractérisée par une destruction focale

des segments externes de photorécepteurs et présente une composante inflammatoire marquée (menée par des cellules T CD3+ envahissantes).

Ensuite le potentiel pathologique des auto-antigènes candidats MDH et cRALBP a été testé directement chez le cheval. Les injections sous-cutanées de MDH n'ont pas induit d'uvéite malgré une réponse auto-immune spécifique de la MDH (avec formation considérable d'auto-anticorps et de cellules T auto-agressives, spécifiques du MDH). Inversement, la cRALBP a prouvé son implication dans la genèse de l'uvéite chez le cheval avec une incidence de 100%. De plus, la cRALBP a également été capable de ré induire une uvéite chez les chevaux, comme cela est possible avec l'IRBP.

Certains avaient déjà observé cela avec un autre auto-antigène de l'uvée, l'antigène S. Ce dernier est considéré comme l'auto-antigène majeur et il est souvent utilisé par les chercheurs qui veulent induire une uvéite expérimentale.

En général, l'antigène S n'induit pas d'uvéite chez le cheval, sauf dans un cas où l'uvéite était monophasique. De façon intéressante, tous les chevaux injectés avec l'antigène S ont développé des titres élevés d'auto-anticorps anti-antigène S ainsi que des cellules T auto-réactives réagissant in vitro à la stimulation par des peptides dérivés d'antigène S. Cependant, ces cellules T ne traversent pas la barrière hémato-rétinienne.

L'antigène S et la MDH sont donc considérés chez le cheval comme de faibles autoantigènes. Alors que la cRALBP et l'IRPB sont des auto-antigènes majeurs chez le cheval. [28,12]

L'uvéite équine expérimentalement induite par le cRALBP ou l'IRBP est le seul modèle animal dans lequel la recrudescence d'une maladie auto-immune peut être provoquée à plusieurs reprises, de manière prédictive et bien définie. [11]

Ainsi, tous ces éléments satisfont les critères indiquant une composante auto-immune des uvéites récurrentes chez le cheval. Bien que les anticorps et les lymphocytes T intraoculaires indiquent qu'il y a une réponse auto-immune, on ne sait pas encore si l'auto-immunité est impliquée dans la pathogenèse, ou si elle est un résultat de l'URE.

### 2.3.3.2 *La réaction auto-immune*

#### 2.3.3.2.1 *Mimétisme moléculaire*

Il s'agit d'une réactivité croisée entre deux molécules partageant des épitopes communs ou similaires même si ceux-ci proviennent de gènes différents. Elle est fondée sur le fait que des séquences similaires, partagées par un antigène du soi et un autre antigène (dérivé d'un organisme pathogène ou appartenant au CMH du soi), sont suffisantes pour qu'en résulte une activation croisée de cellules B ou T. [28]

Les lymphocytes des chevaux atteints d'URE prolifèrent fortement en réponse au peptide B27PD, (qui est dérivé des antigènes du HLA-B associés à l'uvéite chez l'homme). Un mécanisme similaire de mimétisme moléculaire entre un peptide du CMH du soi et un peptide d'un auto-antigène rétinien pourrait donc aussi être envisagé chez le cheval.

Si l'antigène dépend d'un organisme pathogène, l'entrée de ce dernier va déclencher une réponse immunitaire forte. D'après le mimétisme moléculaire, la réponse immunitaire va d'abord se diriger contre l'agent infectieux et l'éliminer, puis va se diriger faussement vers un épitope appartenant au tissu oculaire de l'hôte qui est similaire au premier. [11]

L'induction d'une maladie auto-immune par mimétisme moléculaire entre un épitope linéaire d'un agent infectieux et une protéine de l'hôte a été démontrée lors d'URE, en particulier lors de leptospirose.

En effet, une réactivité croisée entre des lysats de leptospire et la cornée, le cristallin et le corps ciliaire équins ont été rapportées lors d'URE. Deux lipoprotéines de la membrane interne de *Leptospira* intervenant dans ce phénomène de mimétisme moléculaire ont même été identifiées : ce sont LruA et LruB. [12]

Dans beaucoup d'affections auto-immunes, les infections ont été envisagées comme éléments déclencheurs, soit par mimétisme moléculaire avec un antigène du pathogène, ou par un effet d'activation de voisinage dû à la stimulation immunitaire systémique ou locale par le pathogène.

#### 2.3.3.2.2 Dommmages tissulaires de voisinage

Suite à l'inflammation, à la réponse immunitaire primaire, ou à l'effet cytotoxique d'agents infectieux intraoculaires, la rupture traumatique des cellules crée une libération locale d'antigènes intracellulaires, cryptiques, entraînant probablement la synthèse d'auto-anticorps. [18]

De plus, les lymphocytes, durant leur développement, ne sont pas mis en présence de certains antigènes du soi, séquestrés précocement lors du développement embryonnaire, comme par exemple, les antigènes cristalliniens. Des dommages causés à cette structure, révélant la présence de ces auto-antigènes qui pourraient alors être reconnus par les lymphocytes, initieraient une réponse auto-immune. [4]

Les agents infectieux ne font probablement qu'activer l'URE, tandis que les autoantigènes perpétuent la maladie, soit par leur expression constante, soit par un phénomène d'extension des épitopes.

#### 2.3.3.2.3 L'expression constante à augmentée des autoantigènes

L'URE évolue la plupart du temps vers une phtisie bulbaire et une cécité. Une énucléation est alors nécessaire, même si d'après les données d'histopathologie, les structures exprimant majoritairement les auto-antigènes, (telles que la matrice d'interphotorécepteurs ou les segments externes des photorécepteurs qui exprime l'IRBP), sont complètement détruites. [13]

Il a été montré que les auto-antigènes rétiniens majeurs sont exprimés dans des quantités constantes (cRALBP), voire augmentées (IRBP), et peuvent ainsi provoquer des rechutes d'uvéite, même chez les patients aveugles. [28]

Ceci contraste avec d'autres maladies auto-immunes, par exemple la thyroïdite d'Hashimoto chez l'homme, où l'épuisement de la source d'auto-antigènes par exérèse chirurgicale de la thyroïde stoppe les crises auto-immunes. [11]

L'expression constante voire augmentée des 2 auto-antigènes rétiniens majeurs au sein de la rétine lors d'URE est surprenante. La destruction des sites d'expression de ces protéines devrait mener à la diminution des taux de ces auto-antigènes. La raison de cette expression

préservée n'est pas encore clairement établie, alors même que d'autres protéines photoréceptrices (comme la rhodopsine), disparaissent en rendant la phototransduction non fonctionnelle. [15]

Ce phénomène doit être responsable des attaques inflammatoires malgré les dommages tissulaires majeurs dans les stades finaux de la maladie.

Les deux hypothèses les plus crédibles à ce jour sont, soit qu'un changement dans une boucle de rétrocontrôle a lieu, soit que l'expression des auto-antigènes est augmentée par les cellules rétinienne en cours de régénération. Les cytokines et les facteurs de croissance, présents au niveau des lésions rétinienne, entretiendraient des expressions élevées d'autoantigènes, et pourraient même induire des expressions aberrantes. Une surexpression de cytokines a été observée, dont l'IFN  $\gamma$  et le VEGF ( Vascular Endothelial Growth Factor) au niveau des lésions d'uvéite.

Il faudrait donc étudier la régulation de la différenciation cellulaire et des boucles de rétrocontrôle au sein de l'oeil chez les chevaux atteints d'URE.

#### 2.3.3.2.4 Extension d'épitopes

L'URE est caractérisée par ses épisodes successifs de rémissions puis de rechutes. Ce phénomène pourrait être expliqué par l'extension d'épitopes. La réaction à un nouvel épitope mène à un épisode d'uvéite qui cesse lorsque les cellules régulatrices contrent l'inflammation. L'épisode suivant d'uvéite serait alors généré par un changement de la réponse envers un autre épitope appartenant au même auto-antigène (extension intramoléculaire) ou à un autre auto-antigène (extension intermoléculaire). [41]

Ce mécanisme est apparu pour la première fois lors de l'étude du modèle d'URE induit par l'IRBP. Sept chevaux ont été immunisés à l'aide d'IRBP bovin, cinq d'entre eux ont présentés une extension intra- et intermoléculaire de l'antigène S. Ce phénomène a également été observé lors d'une étude portant sur deux hommes atteints d'uvéite spontanée. Une autre explication pourrait être qu'un même lymphocyte T reconnaît les deux peptides, ou bien qu'en raison des dommages tissulaires inflammatoires, d'autres auto-antigènes deviennent accessibles, activant alors de nouveaux lymphocytes T.

Certains ont voulu vérifier l'hypothèse préliminaire d'extension d'épitopes lors d'URE spontanée. La réponse immunitaire envers divers épitopes d'antigène S et d'IRBP a été testée à plusieurs reprises sur une période moyenne de 22 mois.

Au cours de cette période, tous les chevaux atteints d'URE ont montré une auto-réactivité des lymphocytes aux 2 antigènes testés. A l'inverse, aucune réactivité n'a été détectée chez les sujets contrôles. C'est donc une indication de l'extension intermoléculaire d'épitopes dans l'URE spontanée. [28]

Des schémas d'extension intramoléculaire d'épitopes ont également été observés, envers l'antigène S et l'IRBP.

De plus, les épisodes d'uvéite cliniquement observés lors de cette étude étaient accompagnés d'une néo-réactivité de la réponse immunitaire. Les chercheurs ont été capables de comparer directement la réaction immunitaire pendant la phase de latence avec la réaction pendant la phase active de l'uvéite. Ils ont ainsi été capables de lier cela à un changement de la réponse immunitaire vers un déterminant nouvellement reconnu au moment de l'épisode d'uvéite. [28]

Cependant, même lors des phases de latence, des changements majeurs de la réponse immunitaire ont été observés. De plus, les deux études précédentes ne démontrent pas précisément qu'un seul lymphocyte T reconnaît les deux peptides. La preuve d'extension d'épitopes n'est donc pas clairement prouvée et la signification des néo réactivités observées lors des phases de latence reste incertaine. Cette néoréactivité peut s'expliquer de plusieurs façons:

- des signes d'uvéite postérieure ont pu être manqués, expliquant pourquoi des changements de la réponse immunitaire ont été observés lors de phases considérées « latentes ». Si la réponse est dirigée envers des épitopes uvéitogènes mineurs, aucun épisode manifeste n'est alors détecté ;
- la présentation de l'épitope par les cellules présentatrices d'antigène a lieu dans un milieu de cytokines anti-inflammatoires. La réaction d'extension observée lors des phases latentes pourrait être une fonction régulatrice inconnue ou protectrice de ces clones de cellules T. L'uvéitogénicité des peptides pourrait varier selon les chevaux testés, en raison de l'hétérogénéité du CMH, résultant en une variation du potentiel inducteur d'uvéite selon les déterminants *in vivo* ;
- la réaction observée serait un épiphénomène de l'uvéite, qui reflèterait seulement les dommages rétinien, sans implication directe dans la pathogénèse. [28]

Une autre étude à long terme a établi pour la première fois l'implication de la cRALBP dans le phénomène d'extension d'épitopes. Comme dans l'étude précédente, cette réactivité des cellules T envers cRALBP était précédée ou suivie d'un changement de réactivité envers d'autres antigènes rétiniens (antigène S, IRBP et peptides dérivés), et parfois associée à un épisode d'uvéite.

De plus, l'extension de l'auto-réactivité des cellules T dirigée contre un seul déterminant prédominant jusqu'à de multiples épitopes se ferait dans un ordre hiérarchique, progressant du plus immunodominant au moins immunodominant. [41]

A l'inverse des modèles d'extension d'épitopes, mais similairement aux données de patients atteints de maladies auto-immunes, rien ne permet de prédire qui seront les prochains épitopes cibles.

Dans la plupart des maladies auto-immunes, plusieurs auto-antigènes participent à la pathogénèse et l'extension d'épitope est responsable de l'induction et de la progression de la maladie, ainsi que des recrudescences inflammatoires. Ce phénomène complique la détermination de la réponse immune initiale. Lors d'URE, la preuve formelle d'une extension d'épitopes n'a pas encore été apportée. [11]

#### 2.3.4 Anomalie de la régulation de la réponse immunitaire et activation de voisinage

A tous ces phénomènes d'hypersensibilité et d'auto-immunité s'ajoute une régulation anormale de la réponse immunitaire, qui jouerait aussi un rôle dans le développement des URE. Il s'agit d'une dépression des mécanismes immunosuppresseurs normaux.

Cette anomalie de régulation a été démontrée par une étude : des chevaux sont immunisés à l'aide de l'antigène S et développent des réponses immunitaires spécifiques de cet antigène. Au final, un seul cheval développe une uvéite, non récurrente, associée à une infiltration cellulaire inflammatoire des couches internes de l'oeil. Ces cellules activées ont passé la barrière hémato-rétinienne formée par l'épithélium pigmentaire rétinien. [15]

La barrière hémato-rétinienne de ce cheval était-elle défectueuse ? Les lymphocytes T spécifiques de l'antigène S différaient-ils par une activation de marqueurs, de récepteurs à chémokines, ou par l'expression de cytokines ?

L'exploration systématique des protéomes intraoculaires de chevaux atteints d'uvéite spontanée et de chevaux sains a rendu possible l'identification de protéines régulées qui appartiennent à des voies impliquées dans la réponse immunitaire et dans le maintien de la barrière hémato-rétinienne. [28]

#### *2.3.4.1 Dysfonctionnement des cellules régulatrices*

Plusieurs études ont montré la présence d'auto-anticorps vis-à-vis d'auto-antigènes chez des individus sains.

Il existe donc un phénomène de tolérance du système immunitaire vis-à-vis de ces autoantigènes. Ceci repose sur des mécanismes de régulation de la réponse immunitaire : par l'élimination dans les organes lymphoïdes primaires des cellules T ou B auto-réactives, par l'activation de lymphocytes T suppresseurs, par la production d'anticorps bloquants, et par de petites quantités circulantes d'auto-antigènes. [4]

On pense aussi que de tels phénomènes doivent être présents d'URE où, contrairement à l'IRBP, l'antigène S ne provoquait pas chez les chevaux de rechute d'uvéite après une immunisation supplémentaire. La réponse des cellules T spécifiques de l'antigène S de ces chevaux serait suivie de l'induction de cellules régulatrices, ce qui préviendrait des rechutes futures. [28]

Un défaut de lymphocytes T suppresseurs (ou cellules suppressives T CD8+) pourrait être à l'origine de l'anomalie de régulation de la réponse immunitaire. Les lymphocytes T suppresseurs bloquent la production d'anticorps et diminuent le rôle des lymphocytes T cytotoxiques en inhibant leur prolifération par l'intermédiaire de cytokines anti-inflammatoires.

Une expérience a montré que l'injection de cellules suppressives T CD8+, qui produisent un facteur neutralisant les cellules effectrices CD4+, rend résistants à l'induction de l'uvéite auto-immune expérimentale. [14]

D'après plusieurs études réalisées chez l'homme, un défaut quantitatif et qualitatif concernant les lymphocytes T suppresseurs a été identifié chez des patients humains atteints d'uvéite. [4]

Il est donc possible qu'un dysfonctionnement dans les boucles de régulation puisse générer une augmentation exagérée de la réaction auto-immune, qui deviendrait alors pathologique. Cependant, aucune donnée n'est encore disponible à ce sujet chez le cheval atteint d'URE.

#### *2.3.4.2 Déficit de maintien de la barrière hémato-rétinienne*

Des chercheurs ont montré que l'épithélium non pigmenté des chevaux atteints d'uvéite récidivante possède moins de jonctions étanches que celui des chevaux sains. De plus, dans les modèles équinés d'uvéite expérimentale et spontanée, l'apparition du VEGF, (une cytokine majeure provoquant une perméabilité vasculaire) et l'angiogénèse, a été démontrée au sein des vaisseaux rétiniens et des cellules gliales rétinienne de Mueller (RMG). Cela explique la rupture de la barrière hémato-rétinienne, par hyperperméabilité des vaisseaux rétiniens, lors d'URE. [4]

D'autres ont observé une forte expression de protéines sériques, telles que l'albumine ou des sous unités d'hémoglobine, au niveau du protéome rétinien de chevaux souffrant d'uvéite, mettant en évidence une rupture de la barrière hémato-rétinienne.

Au contraire, une diminution de l'expression des protéines associées au maintien de la barrière hémato-rétinienne a été détectée lors de l'analyse différentielle du protéome du vitré et de la rétine en cas d'URE. Une de ces protéines est le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF), un facteur neurotrophe et inhibiteur puissant de l'angiogénèse. [11]

Cette protéine est produite par les cellules de l'épithélium rétinien pigmentaire ainsi que par les cellules gliales rétinienne de Mueller. L'expression de ce facteur est diminuée lors d'uvéite, jusqu'à environ 20%, au niveau du vitré et de la rétine. PEDF agit comme un régulateur des facteurs inflammatoires et supprime la perméabilité endothéliale en protégeant les protéines des jonctions serrées. [12]

Très récemment, une diminution significative du PEDF sérique a été mise en évidence chez les chevaux atteints d'URE. Cela suggère que la diminution du PEDF observée au sein de la rétine et du vitré dans des conditions inflammatoires n'est pas limitée à l'oeil.

### 2.3.4.3 Un environnement pro-inflammatoire

D'abord, une étude montre une augmentation de l'expression du CMH II dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite récidivante. Etant donné le rôle que joue le CMH II dans la régulation de la réponse immunitaire, sa surexpression est le signe d'une amplification anormale de cette réponse immunitaire. [4]

Ensuite, le composant du complément C3, qui est associé à la réponse inflammatoire, est surexprimé au sein de la rétine lors d'URE. Or, des dépôts de produits de la dégradation de C3 ont été retrouvés en grandes quantités lors de conditions pathologiques, comme la rétinopathie diabétique. De plus, l'activation intraoculaire du complément, en particulier le récepteur 3 du complément, a un impact significatif sur l'évolution de l'uvéite auto-immune expérimentale. Enfin, lors d'URE, un lien direct entre une diminution de l'expression du PEDF et l'apparition simultanée de VEGF (non décelable dans l'oeil sain) et de l'IFN  $\gamma$ , au niveau des lésions rétiniennes, a été démontré.

Tout ceci indique un état d'activation des cellules gliales rétiniennes de Mueller lors du processus pathologique, qui est également observé dans le modèle d'uvéite expérimental chez le cheval. Ces cellules gliales rétiniennes de Mueller quand elles sont activées, assurent un rétrocontrôle négatif sur l'expression du PEDF et commencent à exprimer l'IFN gamma.

Il semblerait donc que les cellules gliales rétiniennes de Mueller jouent un rôle important dans la progression de l'uvéite, en déclenchant directement les processus inflammatoires à travers l'expression et la sécrétion d'IFN  $\gamma$ . Il est possible, que dans des conditions inflammatoires, elles agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes. [11]

## 2.4 Cas particulier : Leptospira

De toutes les causes infectieuses possibles de l'URE, la leptospirose à *Leptospira interrogans* est la plus importante au niveau mondiale (figure 9).

Le genre *Leptospira* est un des genres de la famille des Leptospiraceae (ordre des Spirochaetales, classe des Spirochaetes, division des "Spirochaetes").

Les leptospires sont divisés en deux espèces, *Leptospira interrogans*, pathogène, et *Leptospira biflexa*, saprophyte. Elles sont elles-mêmes composées de plus de 200 sérovars,

différenciés sur la base des agglutinines de surface, les sérovars apparentés antigéniquement sont organisés en sérogroupes.

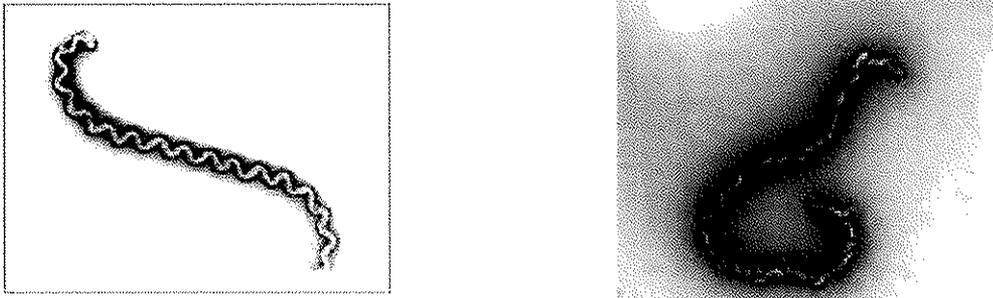


Figure 9 : photos de leptospires

En Amérique du Nord et du Sud, le sérovar le plus souvent associé à l'URE est *pomona*. Le sérovar *grippotyphosa* est prédominant chez les chevaux en Europe centrale, mais le sérovar *pomona* y est également fréquemment rencontré. De rares cas ont été associés aux sérovars *autumnalis* et *icterohemorrhagiae*. [17]

Ce sont des bactéries de 0,1 à 0,2  $\mu\text{m}$  de diamètre et de 6 à 12  $\mu\text{m}$  de longueur, finement spiralées, présentant des extrémités en crochets, mobiles grâce à deux flagelles (un à chaque pôle de la cellule) qui ne se chevauchent pas au centre de la cellule, aérobies strictes, catalase positive, oxydase négative, chimio-organotrophes.

Les leptospires pénètrent par voie transcutanée (peau saine dont la perméabilité est augmentée par un séjour prolongé dans l'eau, présence d'abrasions, d'excoriations ou de lésions plus importantes) ou muqueuse (conjonctivale, nasale, pharyngée, digestive, génitale). Par la suite, les bactéries passent dans le sang où elles se multiplient avec un temps de doublement estimé à 8 heures puis gagnent la rate, le foie, le cerveau et d'autres organes. Les lésions les plus précoces sont des lésions des endothéliums vasculaires conduisant à des ischémies responsables de nécrose des tubules rénaux, de lésions d'hépatite, de méningite, de myosite et de placentite. Le développement d'une forte réponse immunitaire de l'hôte par des anticorps (détectables 4 à 8 jours après infection) peut entraîner une élimination des bactéries et la guérison. [28]

Cependant, la persistance des leptospires au niveau du tractus génital peut se traduire par des avortements, et au niveau des tubules rénaux proximaux, par des atteintes rénales plus ou

moins graves. Chez le poulain, elle provoque des atteintes généralisés menant parfois jusqu'à la mort. Ces bactéries peuvent également coloniser les chambres antérieure et postérieure de l'oeil, ce qui induit une uvéite. [17]

Les signes oculaires d'une uvéite classique associée à la leptospirose surviennent rarement au moment de l'infection aiguë, mais plutôt des mois voire des années après (entre 12 à 24 mois). Le premier épisode s'apaise avec ou sans traitement, mais réapparaît à des intervalles imprévisibles et irréguliers. Les épisodes qui suivent l'épisode initiale, peuvent être plus ou moins sévères, et, par les dommages tissulaires provoqués, créent des troubles de la vision, des lésions du bulbe oculaire ou des déficits visuels. La cécité est un résultat final commun.[16]

L'uvéite en tant que séquelle d'une infection à *Leptospira* est bien connue. Cependant, le lien entre la leptospirose et l'URE a été le sujet de nombreuses recherches et de débats. L'uvéite post-leptospirose résulte-t-elle d'une toxicité bactérienne directe envers les structures oculaires, de la réponse immunitaire locale dirigée contre le spirochète, d'un mimétisme moléculaire entre *Leptospira* et les tissus-hôtes ? Les leptospires modulent-elles d'une certaine manière la réponse immunitaire de l'oeil ?

#### 2.4.1 Toxicité directe par persistance intraoculaire de *Leptospira*

Plusieurs équipes ont détecté des titres élevés d'anticorps dirigés contre des sérovars pathogènes de *Leptospira interrogans* dans les fluides oculaires de chevaux atteints d'URE et de leptospirose. Cependant aucune différence significative des titres en anticorps anti-leptospire n'a été observée : ni entre le sérum et les fluides oculaires, chez les chevaux atteints d'URE, ni dans l'humeur aqueuse entre 3 groupes de chevaux (groupe sain, groupe avec inflammation oculaire isolée, groupe souffrant d'URE). [5]

On ne sait pas encore si la réponse immunitaire est générée dans l'oeil ou reflète seulement une perméabilité de la barrière hémato-rétinienne, même si d'impressionnantes réponses immunitaires contre les protéines de *Leptospira* ont déjà pu être mesurées au sein des yeux atteints,

Certains soutiennent l'hypothèse d'une synthèse intraoculaire des anticorps, résultant de la présence intraoculaire de leptospires. Néanmoins, le ratio IgG/albumine relevés dans les yeux

atteints suggère plus une fuite de protéines à partir d'une barrière hémato-aqueuse défectueuse, qu'une synthèse intraoculaire d'anticorps. [11]

Cependant, ces tests ne détectent pas les anticorps se liant spécifiquement aux antigènes exprimés par des bactéries vivantes. [17]

Une recherche directe de ces organismes a donc été réalisée, pour vérifier la présence intraoculaire de leptospires viables. Ainsi, des cultures de leptospires ont été réalisées à partir de milieux intraoculaires de chevaux atteints d'uvéite. *Leptospira kirschneri* sérovar *gryppotyphosa* et *Leptospira interrogans* sérovar *pomona* sont incriminées comme étant des causes majeures en Europe et en Amérique du Nord respectivement.

*L. sérovar gryppotyphosa* a été isolée à partir du vitré de 52% jusqu'à 75% des chevaux souffrant d'URE en Allemagne, alors qu'aucune des cultures issues des chevaux sains ne s'est révélée positive. [5]

En Europe de l'Ouest, des chercheurs ont isolé des leptospires dans plus de 32% des échantillons intraoculaires des chevaux atteints d'URE, le plus fréquemment rencontrés étant appartenant à *L. kirschneri* sérovar *gryppotyphosa*.

*L. sérovar pomona* a été cultivée à partir de 22% des échantillons d'humeur aqueuse provenant de chevaux souffrant d'URE en Californie, alors que toutes les cultures chez les chevaux sains sont négatives. Cependant, une culture positive n'est pas forcément le signe d'une uvéite et inversement.

On remarque aussi de grandes différences entre les résultats des études Européennes et ceux de l'unique étude Californienne.

La culture bactérienne n'est pas très fiable pour la détection de *Leptospira*, on a donc, avec l'avancée des technologies, utilisé la PCR. La recherche d'ADN de leptospire par PCR a été concluante dans de nombreux cas, même là où les cultures étaient négatives : 71% et 100% des échantillons de vitré en Europe de l'Ouest et 55% des échantillons d'humeur aqueuse en Californie. Cette étude montre une association significative entre une PCR à *Leptospira* positive et l'uvéite. [5]

Inversement, dans une autre étude menée aux Etats-Unis, aucun ADN de *Leptospira* n'a été détecté chez les chevaux atteints d'URE. Ceci suggère une probable différence géographique de prévalence intraoculaire des *Leptospira* mais puisqu'il n'y a aucune différence de prévalence de l'URE entre ces 2 régions, on peut conclure que *Leptospira* ne joue pas un rôle direct dans la perpétuation de l'URE aux Etats-Unis. [17]

Selon d'autres études Européennes, les titres en anticorps anti-leptospire relevés dans le vitré sont significativement plus élevés lorsque des leptospires viables sont détectées par microscopie et lorsque les cultures vitréennes sont positives. [5]

Dans la majorité des cas, les anticorps retrouvés dans le vitré sont dirigés contre un sérovar équivalent au sérotype obtenu par culture, indiquant probablement que ces anticorps vitréens sont induits et maintenus par la présence de leptospires au sein même de l'oeil.

Enfin, certains ont observé un fort taux de leptospires dans le vitré des chevaux atteints d'URE et une disparition complète des épisodes d'uvéite après une vitrectomie. Ils concluent donc que les récurrences d'uvéite sont dues à une infection intraoculaire à *Leptospira* persistante qui provoque des phénomènes auto-immuns associés à cette cause infectieuse, et non aux auto-antigènes qui persistent après vitrectomie. [16]

Tout ceci nous amène à penser que la leptospirose oculaire est plus un problème Européen puisque les leptospires intraoculaires persistent souvent chez les chevaux atteints d'URE en Europe et beaucoup moins aux Etats-Unis, selon les régions. [28]

Une équipe a remarqué que malgré la présence d'anticorps contre certains sérovats dans le sang et dans les fluides oculaires qui suggère qu'une infection a lieu, seul un petit nombre de sérovats différents est isolé par culture dans les fluides intraoculaires. Ces chercheurs émettent l'hypothèse que, même si de nombreux sérovats peuvent pénétrer dans l'oeil, seule quelques un d'entre eux sont capables d'y persister. Cela pourrait aussi expliquer les différences géographiques de prévalence relatées plus haut. [17]

Cependant, une infection qui serait due à la persistance de *Leptospira* pathogènes au sein de l'oeil n'explique pas la rémission des épisodes inflammatoires lors d'administration de traitements immunosuppresseurs.

Au contraire, un traitement immunosuppresseur administré en concomitance avec des leptospires intraoculaires vivants devrait provoquer une flambée de leur prolifération. Ainsi, l'hypothèse de la prise de relais par les réactions auto-immunes serait la plus probable mais nécessitent de nouvelles recherches. [28]

## 2.4.2 Synthèse des hypothèses auto-immunes et leptospirose

Une infection induite par un leptospire pourrait engendrer les réponses auto-immunes que nous avons étudiées précédemment : soit par la libération d'auto-antigènes rétiniens qui résultent d'une toxicité bactérienne, soit par une réaction croisée entre antigènes de leptospire et auto-antigènes oculaires, ou encore par la mise en jeu d'agents de la réponse immunitaire qui eux aussi induisent différents dommages aux structures oculaires.

L'hypothèse qui situe l'initiation d'une maladie infectieuse comme point de départ d'une maladie auto-immune est connue depuis longtemps sous le nom de "mimétisme moléculaire". [11]

Comme nous l'avons indiqué précédemment en traitant le mimétisme moléculaire, deux nouvelles lipoprotéines immunogènes appartenant à *Leptospira* ont été décrites, LruA et LruB. Elles sont exprimées au sein même des yeux des chevaux atteints d'URE et réagissent de façon croisée avec les tissus oculaires équins.

Les anticorps spécifiques des protéines LruA et LruB reconnaissent des protéines d'extraits de tissus oculaires : l'antisérum de LruA réagit avec une bande de 22 kDa d'un extrait de cristallin et avec une bande de 65 kDa d'extrait du corps ciliaire, et LruB réagit très fortement avec une bande de 30 kDa d'extrait rétinien équin.

LruA et LruB ont été détectées par la technique de Southern Blot seulement chez les espèces pathogènes comme *Leptospira interrogans* et non chez les espèces saprophytes comme *Leptospira biflexa*. D'après les données recueillies lors du fractionnement de cultures de leptospires, ces lipoprotéines sont localisées dans la membrane interne de la bactérie.

Les fluides oculaires prélevés chez des chevaux atteints d'URE contiennent des titres significativement plus élevés en IgA et IgG spécifiques de chacune de ces protéines que les sera de ces mêmes chevaux, indiquant une forte réponse locale. [28]

Une réactivité croisée par homologie antigénique entre des lysats de leptospires et la cornée ou le cristallin avait déjà été rapportée. Cette homologie a pour origine des fragments d'ADN détectés seulement chez les sous-groupes pathogènes de *Leptospira* (*L. interrogans*) et non chez les saprophytes (*L. biflexa*). [11]

### 2.4.3 Modulation de la réponse immunitaire par les leptospires intraoculaires

Après de nombreuses recherches, les équipes Européennes ont remarqué la survie intraoculaire prolongée de *Leptospira spp.* Ceci semble indiquer l'absence de molécules ou de cellules efficaces impliquées dans la réponse immunitaire naturelle menant à l'élimination de ce spirochète.

L'explication pourrait venir des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires des facteurs qui sont responsables du privilège immunitaire oculaire. Ce phénomène déjà cité précédemment, appelé déviation immunitaire associée à la chambre antérieure (ou ACAID en anglais), pourrait être induit par la pénétration de *Leptospira spp.* dans le compartiment oculaire.

Mais lors d'URE, une réponse pro-inflammatoire d'hypersensibilité retardée est présente et elle est associée à une réponse humorale immunitaire locale envers de multiples protéines de leptospires. Tout ceci nous indique que l'oeil a perdu son statut de site immunologique privilégié.

Donc, cette réactivité au sein des structures oculaires pourrait ensuite initier un processus menant à la libération d'auto-antigènes oculaires qui sont habituellement séquestrés. [28]

Une autre hypothèse fondée sur le phénomène de mascarade bactérienne *in vivo* a vu le jour ces dernières années.

Les titres intra vitréens en anticorps anti-leptospire sont significativement plus élevés en présence de leptospires intraoculaires (détectés par culture, par PCR ou par microscopie directe). Cela suggère que les anticorps seuls ne sont pas capables d'éliminer totalement ces organismes. [5]

Malgré des taux élevés de détection de leptospires par culture ou PCR, la recherche indirecte par microscopie à transmission électronique après immuno-histochimie des leptospires intraoculaires a quant à elle rencontré un succès limité (20% des échantillons intraoculaires), suggérant un processus de mascarade bactérienne *in vivo*, par variation morphologique de l'enveloppe des leptospires. [28]

Lors de l'observation directe de leptospires intraoculaires par microscopie, ces organismes sont apparus entourés d'un manteau protéique, réduit après phagocytose, qui pourrait être le résultat de l'opsonisation des bactéries par les monocytes, ou un masque de protéines hôtes.

Cette variation morphologique de l'enveloppe des leptospires expliquerait l'échec des anticorps à éliminer les leptospires intraoculaires. [5]

Néanmoins, cette hypothèse n'explique pas l'efficacité des traitements immunosuppresseurs, qui dans ce cas, devraient provoquer une flambée bactérienne.

*En conclusion*, deux hypothèses pathogéniques sont énoncées, mettant en lumière le rôle respectif de *Leptospira* et de l'auto-immunité.

La première hypothèse propose qu'une réponse à médiation de type cellulaire de type Th1 est initiée par une inflammation oculaire (de n'importe quelle origine incluant les infections bactériennes, dont celle par *Leptospira*), cependant, les épisodes inflammatoires récurrents sont associés à une réponse immunitaire envers divers auto-antigènes rétiniens (Ag-S, MDH, IRBP, cRALBP), suivie d'un phénomène d'extension d'épitopes.

La seconde hypothèse explique que les antigènes incitateurs de l'inflammation primaire, par exemple *Leptospira*, s'installent dans les tissus oculaires et leur présence persistante est responsable des épisodes inflammatoires récurrents. Une susceptibilité génétique est probablement nécessaire pour cette hypothèse.

3<sup>ème</sup> partie : TRAITEMENTS DES  
UVEITES RECIDIVANTES DU  
CHEVAL

## 3<sup>ème</sup> partie : TRAITEMENTS DES UVEITES RECIDIVANTES

### DU CHEVAL

Les objectifs du traitement sont : préserver la vision, réduire et contrôler l'inflammation afin de limiter les dégâts oculaires permanents et soulager la douleur du cheval. Chez les chevaux dont la cause initiale a été identifiée, le traitement est destiné à éliminer le problème primaire. Cependant quand une cause spécifique ne peut pas être définie, le traitement est symptomatique, et il vise à réduire l'inflammation oculaire.

#### 1 GESTION DE L'ENVIRONNEMENT

Ce sont les mesures qui visent à diminuer l'incidence de l'URE.

Des mesures préventives consistent à éviter une nouvelle exposition du cheval à des agents pathogènes responsables d'uvéites, principalement en l'écartant de milieux pouvant être une source importante de leptospires (lieux humides, où vivent beaucoup de rongeurs...).

Les mesures offensives comprennent des traitements anti-parasitaires réguliers (en particulier dans les régions où sévit l'onchocercose et pendant la saison d'activité de *Culicoïdes* sp., le vecteur de cette maladie), la lutte contre les rongeurs, le drainage des zones marécageuses...[39]

##### 1.1 En phase active

Les chevaux en phase aiguë doivent être mis au repos, dans un box sombre. Il faut éviter l'exposition des yeux au vent, à la poussière (distribution de l'alimentation en hauteur, préférer le foin humide), et aux insectes (emploi d'insecticides).

L'usage d'un bonnet assure une bonne protection des yeux.

L'application de compresses humides sur les paupières peut soulager la douleur et favoriser la pénétration des agents topiques.

Enfin, l'application de vaseline sur les paupières inférieures évite l'irritation de la peau par l'ensemble des collyres utilisés pendant le traitement. [43,39,17]

## 1.2 En phase de latence

Il faut limiter les traumatismes oculaires et minimiser les stimuli inflammatoires pour diminuer ou éliminer les récurrences d'uvéite.

Il faut essayer d'éliminer les éléments déclencheurs d'uvéite présent dans l'environnement (par exemple les allergènes) en changeant le cheval de pré, de boxe, ou de litière, en contrôlant la population d'insectes, de rats ou en diminuant l'exposition au soleil et à la poussière. [4]

Les traumatismes oculaires doivent être prévenus en éliminant tout risque potentiel de blessures à l'écurie ou au pré (par exemple les branches basses, porte de box saillante), en diminuant le programme d'entraînement et de compétition du cheval, en minimisant les transports en van ou en camion (pendant lesquels l'usage de filet à foin doit être interdit) et en utilisant systématiquement un masque anti-mouche.

Enfin, il faut s'assurer que le cheval bénéficie d'un parage régulier, d'un programme précis de vermifugation et de vaccination, et d'une alimentation correcte, cela permet également de minimiser les épisodes d'uvéite. [18]

Des rapports ont suggéré une recrudescence de l'inflammation oculaire lors de vaccination à l'aide de vaccins multivalents ou lors de l'administration de plusieurs vaccins monovalents le même jour. Pour cette raison, il est recommandé pour les chevaux atteints d'URE, que la vaccination annuelle se fasse en deux fois, espacées d'au moins une semaine, plutôt qu'en une seule. Une surveillance post-vaccinale est indispensable à la détection et au traitement précoce de tout signe d'inflammation oculaire. Les programmes d'immunisation optimale varient d'une région géographique et de l'utilisation du cheval à une autre, le vétérinaire doit déterminer le protocole vaccinal adéquat. En effet, certains vaccins semblent plus à risque de provoquer des épisodes d'uvéite (vaccins contre *Influenza*, rhinopneumonie, *Streptococcus*) par rapport à d'autres vaccins (encéphalomyélite de l'est et de l'ouest, tétanos, rage).

Bien qu'il demeure essentiel de vacciner un cheval atteint d'URE, il est préférable d'éviter de le faire au moment d'un épisode inflammatoire aigu. Des précautions peuvent être prises,

comme l'administration péri-vaccinale d'un traitement oculaire local, voire d'AINS par voie orale pendant 2-3 jours. [28]

Les mesures environnementales sont indispensables mais ne suffisent pas à la prise en charge des chevaux souffrant d'URE. Lors des épisodes d'uvéite aiguë, il faut instaurer un traitement médical. Mais il est très difficile d'atteindre des doses thérapeutiques suffisantes mais non toxiques.

En effet, l'œil est sensible aux effets secondaires toxiques de nombreux médicaments, et à la pénétration d'agents pathogènes. De plus, l'œil est protégé par sa structure trilaminée, qui forme une barrière physique à la pénétration des molécules médicamenteuses, et par la barrière hémato-oculaire qui, grâce aux pompes de glycoprotéine P et aux jonctions serrées, empêche la pénétration de particules étrangères ou inflammatoires, mais aussi des molécules administrées par voie systémique. [20]

Lors d'uvéite aiguë, la barrière hémato-aqueuse est rompue, ce qui autorise le passage de molécules thérapeutiques administrées lors du traitement médical.

A l'inverse, lors de la phase de latence, les nouvelles approches thérapeutiques, telles que la vitrectomie, les implants oculaires, ou les injections intra-vitréennes permettent de dévier ces barrières naturelles et de prévenir les récurrences. [26]

## 2 TRAITEMENT CLASSIQUE

### 2.1 Traitement symptomatique

#### 2.1.1 Buts

Les buts du traitement symptomatique sont les suivants :

- soulager la douleur ;
- diminuer l'inflammation locale et rétablir ainsi les barrières hémato-oculaires ;
- prévenir et limiter l'installation des séquelles ;
- prévenir et limiter le risque infectieux en cas de traumatisme perforant.

Pour atteindre ces buts, le traitement doit être précoce, intense, et prolongé : on conseille de poursuivre le traitement au moins deux semaines après la fin de l'épisode aigu d'uvéite et jusqu'à plusieurs mois après. [39]

## 2.1.2 Principes

Pour atteindre ces différents buts, le traitement doit impérativement être commencé très tôt, et être intense et prolongé : on conseille de poursuivre le traitement médical au moins deux semaines après la fin de l'épisode aigu d'uvéite, jusqu'à plusieurs mois après. [43,39]

## 2.1.3 Moyens

### 2.1.3.1 *Anti-inflammatoires*

Les anti-inflammatoires sont la base du traitement symptomatique des uvéites. Le plus souvent, on utilise à la fois les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par voie locale et générale. En effet, dans un contexte inflammatoire, les barrières hémato-oculaires ont une perméabilité augmentée, et donc les médicaments administrés par voie générale peuvent agir sur l'œil. [26]

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont les mieux adaptés étant donné les mécanismes dysimmunitaires impliqués dans les uvéites récidivantes du cheval.

Ils sont le plus administrés par voie locale (collyre, pommade, injection sous-conjonctivale, ou cathéter d'irrigation sous-palpébral). En effet, par voie générale ils peuvent avoir des effets secondaires importants chez le cheval, comme la fourbure, mais également un hypocorticisme d'origine iatrogène et une immunodépression, d'où une plus grande susceptibilité aux infections. Par voie locale, la seule contre-indication à leur utilisation est la présence d'ulcères cornéens. [17]

Dans des cas très sévères, ou en traitement d'attaque bref, on peut utiliser les corticoïdes par voie générale. C'est la seule voie efficace en cas d'uvéite postérieure.

En pratique, on utilise par voie topique : la dexaméthasone à 0,1% ou l'acétate de prednisone à 1% qui sont puissants avec une excellente pénétration oculaire à administrer toutes les 6 à 12 heures, à utiliser avec précaution car prédispose aux infections cornéennes fongiques.

Par voie systémique, on retrouve la dexaméthasone à utiliser par voie orale 5-10 mg une fois par jour ou 2,5-5 mg en IM une fois par jour, et la prednisolone à 100-300 mg une fois par jour PO ou IM. Les effets secondaires sont fréquents avec survenue de fourbure ou d'infection

systémique. C'est à utiliser avec précaution, seulement en dernier recours et à des doses décroissantes. [43,39]

L'acétate de méthylprednisolone et l'acétonide de triamcinolone sont les molécules utilisées par voie sous-conjonctivale à hauteur de 12 à 20 mg. Ils sont puissants avec une durée d'action de 7 à 10 jours et prédispose aux kératites bactériennes. Il ne faut pas injecter en cas d'ulcères cornéen. Leur action ne peut pas être stoppée une fois l'injection réalisée.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés par voie locale et/ou générale.

Par voie générale, ils ont l'avantage d'avoir des effets secondaires (comme ulcères gastro-intestinaux et néphrotoxicité) moins graves et moins fréquents que ceux des corticoïdes. Par voie locale, ils peuvent être utilisés même en cas d'ulcère cornéen.

Les AINS topiques tels que le flurbiprofène à 0,03% ou le diclofénac à 0,1% ont une bonne pénétration oculaire mais diminue l'épithélialisation cornéenne. L'application est à renouveler toutes les 6 à 12 heures et ne pas utiliser en cas d'hyphéma.

Par voie générale, la flunixin méglumine est utilisée comme anti-inflammatoire oculaire puissant avec une posologie de 0,5 mg/kg PO ou IV deux fois par jour pendant 5 jours puis 0,25 mg/kg PO deux fois par jour. La phénylbutazone avec 4,4 mg/kg PO ou IV lente deux fois par jour et le kétoprofène à 2,2 mg/kg en IV une fois par jour pendant 3 à 5 jours sont aussi administrés. Il faut faire attention au risque de toxicité rénale et gastrique lors d'utilisation à long terme et vérifier fréquemment les niveaux de protéines totales et de créatinine. [43,39,17]

### 2.1.3.2 Cycloplégiques et mydriatiques

Les cycloplégiques éliminent la douleur en levant le spasme du muscle ciliaire. Les mydriatiques permettent de limiter la formation de synéchies.

L'atropine est l'agent mydriatique et cycloplégique le plus utilisé. Elle soulage la douleur et minimise la formation de synéchies. Dans les cas où elle ne suffit pas pour obtenir une mydriase suffisante, on peut lui ajouter de la phényléphrine ou du tropicamide (celles-ci ne sont pas cycloplégiques et ont une courte durée d'action). [17]

Ces trois molécules existent sous forme de collyres (classiquement on utilise les collyres à 1% pour l'atropine, 2,5% pour la phényléphrine et 0.5% pour le tropicamide), ou bien peuvent être injectées par voie sous-conjonctivale.

L'application de ces collyres est à répéter en fonction de la réponse du cheval. Pour l'atropine, on peut renouveler toutes les 6 à 48 heures et pour la phényléphrine toutes les 6 à 12 heures.

L'utilisation prolongée d'atropine diminue la motricité intestinale et peut provoquer des coliques. Bien que ce risque soit faible, il est conseillé de surveiller régulièrement la motricité digestive tant que le cheval est sous atropine. De plus, il faut contrôler l'inflammation oculaire pour obtenir un meilleur effet des molécules mydriatiques, et éviter des concentrations ou des fréquences d'administration trop élevées. [17,39]

D'autre part en cas d'uvéite hypertensive (glaucome secondaire), l'utilisation de mydriatiques est contre-indiquée. [43]

### *2.1.3.3 Antibiotiques*

L'utilisation systémique ou locale d'antibiotiques est souvent recommandée en première intention lors d'URE. Ils doivent alors avoir un spectre large, et être appropriés à l'étiologie de la crise d'uvéite.

L'administration d'antibiotiques par voie générale est recommandée en cas d'uvéite associée à un traumatisme perforant. Les antibiotiques par voie locale sont indiqués en cas de traumatisme perforant et d'ulcères cornéens associés à l'uvéite. [43,39]

En pratique, on emploie souvent des collyres associant un antibiotique et un anti-inflammatoire, même en l'absence de traumatisme ou d'ulcère. Mais il ne faudrait pas en théorie abuser de ces préparations car elles peuvent provoquer un déséquilibre de la flore oculaire. [4]

On utilise la Pénicilline G sodique à 10 000UI/kg en IV ou en IM deux fois par jour, en association avec la dihydrostreptomycine lors d'infection bactérienne systémique ou de traumatisme cornéen perforant. [17]

La dihydrostreptomycine peut aussi être utilisée seule lors de leptospirose chronique à 11 mg/kg en IM deux fois par jour. Il existe un risque de néphrotoxicité.

La gentamicine peut être administré en intra-vitréen à 4mg si il y a suspicion d'étiologie leptospirale, mais c'est potentiellement toxique pour la rétine. Elle est aussi utilisée à 2,2

mg/kg en IV deux fois par jour en association avec la pénicilline G lors d'infection bactérienne systémique ou de traumatisme cornéen perforant. Il existe un risque de néphrotoxicité.

Lors d'infection bactérienne systémique ou de traumatisme cornéen perforant, on peut administrer seul l'oxytétracycline à 6,6-11 mg/kg en IV deux fois par jour, avec un risque important de dérive de la flore intestinale, ou la doxycycline à 10 mg/kg PO en deux prises par jour ou 20 mg/kg PO en une prise par jour, en traitement d'un mois.

Lors de suspicion d'étiologie leptospirale, on peut utiliser l'enrofloxacin à 7,5 mg/kg PO en une administration par jour, mais ceci n'est pas recommandé chez le cheval en pleine croissance. [43,39]

#### 2.1.3.4 *Autres*

La cyclosporine A (CsA), par sa forte activité immunosuppressive, serait intéressante. Malheureusement, étant hydrophobe, elle ne pénètre pas la cornée, donc son application locale sous forme de collyre ou de pommade ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces dans l'œil. La voie systémique est prohibée en raison des effets secondaires de cette molécule sur l'organisme (néphrotoxicité, hépatotoxicité, neurotoxicité) et du coût du traitement chez un cheval.

L'inflammation peut aussi être contrôlée grâce à l'utilisation de rayon bêta, ce qui est coûteux, peu disponible et potentiellement dangereux pour les tissus oculaires.

Enfin, dans les cas extrêmes, l'énucléation est la seule possibilité pour stopper l'inflammation et soulager le cheval. [17]

#### 2.1.4 Limites

Ce traitement symptomatique est contraignant : avec administration de plusieurs médicaments plusieurs fois par jour pendant plusieurs semaines, coûteux à long terme et non sans effets secondaires.

Par ailleurs, les dangers d'un ulcère cornéen chez les chevaux atteints doivent être signalés auprès des propriétaires, qui choisissent souvent de soigner eux-mêmes leur cheval lorsque

celui-ci manifeste une douleur oculaire. En administrant des corticostéroïdes et en retardant un diagnostic correct, ils risquent d'induire de graves infections. [17]

## 2.2 Traitement étiologique

Tout comme le diagnostic étiologique, le traitement étiologique présente peu d'intérêt puisqu'il ne permettra pas d'éviter les récurrences. [43,39]

### 2.2.1 Antibiotiques

Une antibiothérapie par voie générale est recommandée en cas d'uvéite associée à un traumatisme perforant (risque élevé de panophtalmie), et indispensable en cas d'infection bactérienne systémique.

Ainsi, en cas de suspicion d'uvéite à leptospirose, un traitement anti-infectieux à base d'oxytétracycline, de doxycycline, de gentamicine, ou de pénicilline G sodique associée à la dihydrostreptomycine, est instauré afin de traiter l'infection systémique. La dihydrostreptomycine seule peut être choisie lors de leptospirose chronique. [4,17]

L'utilisation de ces molécules ne prévient pas les récurrences d'uvéite, notamment en raison de concentrations intraoculaires trop faibles.

Certains émettent cependant une réserve quant à l'utilisation des antibiotiques, puisque aucune étude n'en a pour le moment démontré ni l'efficacité, ni les effets secondaires. [17]

### 2.2.2 Immunosuppresseurs

Dans les cas d'inflammation résistants aux corticoïdes, le recours à des molécules immunosuppressives est possible.

Par voie générale, ce sont le chlorambucil et le cyclophosphamide qui sont les plus utilisés. Par voie locale, la cyclosporine A (CsA) serait certainement intéressante, mais les présentations actuellement disponibles (collyres et pommades oculaires) ne pénètrent pas efficacement dans la chambre antérieure.

L'injection intra-vitréenne de CsA est possible, bien que sa faible rémanence dans ce milieu oblige à faire de fréquentes injections, ce qui est rarement faisable à long terme en pratique chez le cheval. [28]

### 2.2.3 Anti-parasitaires

Un traitement anti-parasitaire est risqué puisqu'il peut provoquer une uvéite. C'est le cas des uvéites à *Onchocerca*. Celles-ci peuvent être traitées avec des antiparasitaires, mais les antigènes libérés lors de la mort des filaires provoqueraient des réactions d'hypersensibilité. On essaie d'attendre que l'inflammation soit passée avant d'effectuer le traitement anti-parasitaire, ou bien de lui associer l'administration de corticoïdes. [4]

Les anti-parasitaires utilisés classiquement sont l'ivermectine, molécule intéressante car elle tue les parasites progressivement, et le diéthylcarbazine, d'utilisation plus risquée car il induit une mort brutale des filaires, et il stimule la production d'immunoglobuline de classe E.

## 2.3 Traitements alternatifs

### 2.3.1 Injection intra-camérale de TPA

Le TPA (ou activateur tissulaire du plasminogène) a été utilisé pour accélérer la fibrinolyse et faire disparaître l'hypopion présent dans la chambre antérieure des chevaux présentant une iridocyclite sévère. Une injection intracamérale de 50 à 150 microgrammes par œil peut être réalisée au niveau du limbe à l'aide d'une aiguille sous anesthésie générale. L'injection de TPA ne doit pas être réalisée si le cheval a eu une hémorragie récente dans les moins de 48h. [28]

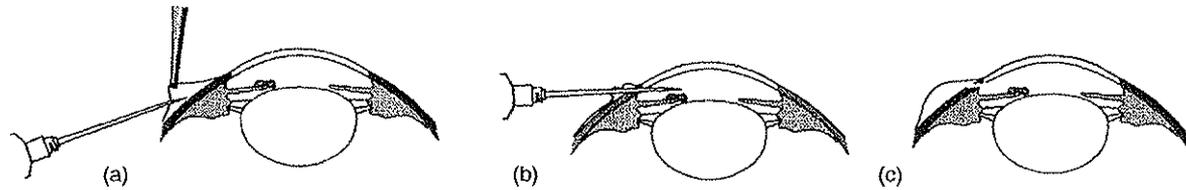


Figure 10 : Procédure d'injection dans la chambre antérieure de l'oeil.

Coupes sagittales schématiques de l'oeil (dorsal est à gauche, ventral est à droite):

- (a) la conjonctive est saisie à l'aide d'une pince à plusieurs mm du limbe dorsal ou dorso-latéral. Une aiguille 25 ou 27 gauges est introduite à ce niveau en tunnelisant l'épithélium sous-jacent alors que l'aiguille est avancée jusqu'au limbe ;
- (b) Le limbe est traversé en réalisant avec l'aiguille un mouvement de rotation. L'humeur aqueuse est aspirée ou la solution injectée ;
- (c) lors du retrait de l'aiguille, une bulle aqueuse sous-conjonctivale se développe, qui disparaît ensuite en quelques heures.

D'après SEVERIN, 1998 (tous droits réservés à AAEP).

### 2.3.2 Autres

L'acupuncture, la phytothérapie, le MSM (ou méthyl-sulfonyl méthane, 15 mg par voie orale deux fois par jour) ou l'homéopathie peuvent être tentées, notamment lorsque la médecine traditionnelle montre peu d'efficacité, et à la condition que cela n'aille pas à l'encontre des traitements traditionnels. [4,17]

## 2.4 Conduite à tenir face aux séquelles

Malheureusement, les séquelles sont nombreuses et irréversibles. Néanmoins certaines mesures peuvent améliorer le confort du cheval ou sa fonction visuelle. [43]

### 2.4.1 Énucléation/prothèse

Quand la vision est définitivement perdue, comme par exemple lors de décollement rétinien ou lors de phtisie bulbaire, l'énucléation associée éventuellement à la pose d'une prothèse, doit être envisagée.

En effet, l'énucléation évite les traitements antalgiques médicaux qui sont contraignants et par ailleurs d'efficacité variable. Ceci est une nouvelle approche de traitement et nous la reverrons plus en détail plus tard. [28]

### 2.4.2 Chirurgie de la cataracte

Une cataracte post- inflammatoire est souvent observée après un épisode d'uvéite. On peut envisager de la traiter chirurgicalement, à condition de vérifier auparavant que l'œil est toujours fonctionnel et d'attendre suffisamment (6 mois à 1 an) après l'uvéite, car l'œil reste longtemps sensible et l'acte chirurgical pourrait entraîner une rechute. [43]

## 2.5 Moyens de prévention des récurrences

### 2.5.1 Traitement anti-inflammatoire au long cours

Le principe est de poursuivre le traitement anti-inflammatoire même après résolution de l'épisode aigu d'uvéite, mais à des doses moindres.

L'aspirine, à la dose de 30 mg/kg/jour en une prise quotidienne, apparaît bien tolérée. Une étude montre que l'administration quotidienne d'aspirine à des chevaux adultes pendant plusieurs années ne s'accompagne d'aucun effet secondaire.

On peut aussi utiliser la phénylbutazone, à la dose de 1 à 2 g/500 kg/jour en une prise quotidienne. [4]

En même temps que ce traitement oral permanent, certains préconisent de continuer l'instillation quotidienne de collyre aux corticoïdes, et l'instillation de collyre à base d'atropine à 1% une à deux fois par semaine, de façon à obtenir une mydriase modérée et constante. L'efficacité de ces mesures de prévention n'est pas prouvée. [39]

Il existe des effets secondaires et des précautions d'emploi:

- l'aspirine a une action anticoagulante : il faut donc penser à arrêter le traitement avant toute intervention chirurgicale ;
- les anti-inflammatoires sont des substances dopantes : il faut donc penser à stopper leur administration avant une compétition ;
- les corticoïdes locaux sont contre-indiqués en cas d'ulcère cornéen : le propriétaire doit donc être averti des signes d'ulcère ;
- l'atropine collyre ne doit pas être instillée trop souvent, sans quoi la mydriase obtenue est trop importante et l'œil devient sensible à la lumière ambiante.

### 2.5.2 Injection intra-vitréenne de gentamicine

L'injection de 4 mg de gentamicine dans le vitré dans les cas récurrents de chevaux séropositifs à *Leptospira* a été utilisé avec succès (figure 11). Avant l'injection, on désinfecte la surface oculaire. Ces injections sont faites sous sédation associée à une anesthésie rétrobulbaire, aux blocs nerveux locaux et à une anesthésie de surface, ou sous anesthésie générale.

Bien que les données à long terme ne soient pas encore disponibles, les résultats préliminaires suggèrent un taux de réussite de 95% pour stopper les récurrences. [37]

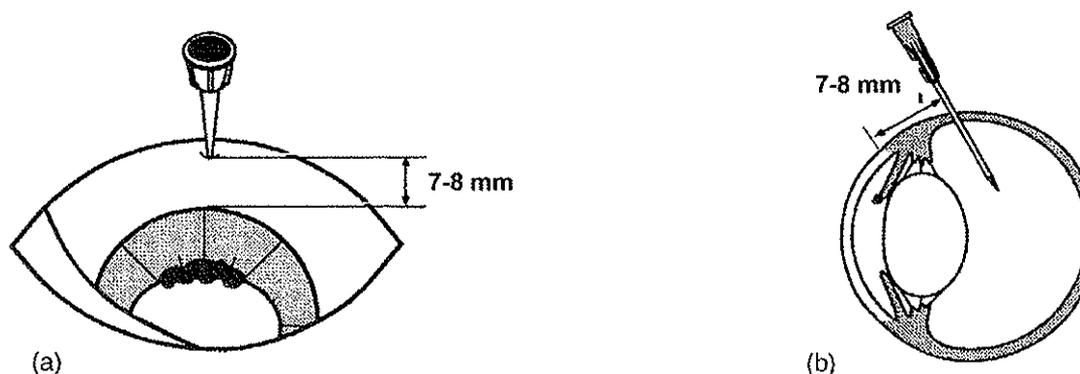


Figure 11 : Injection intra-vitréenne chez le cheval.

Vue antérieure (a) et coupe sagittale (b) schématisques d'un œil localisant la localisation adéquate de la ponction. Une aiguille 23-gauge est insérée à travers la conjonctive et la sclère 7 à 8 mm postérieurement au limbe dorsal, en direction du nerf optique pour éviter le cristallin. D'après SEVERIN, 1998 (tous droits réservés à AAEP).

Les complications possibles comprennent l'hémorragie sous-conjonctivale, l'hémorragie du corps vitré, l'infection intraoculaire, le déchirement et le décollement de la rétine et la possibilité d'une toxicité de la gentamicine envers la rétine. La perte de vision peut être due aux complications précédentes et à la progression de la cataracte, à la dégénérescence et au décollement de la rétine du aux épisodes récurrents d'uvéite. [37]

Le nombre d'attaques d'uvéite est significativement réduit grâce à cette méthode chez les chevaux dont l'uvéite est probablement due à la leptospirose. [37,17]

L'injection intra-vitréenne de gentamicine peut être indiquée chez les chevaux souffrant d'URE réfractaire au traitement médical traditionnel et qui, bien que l'œil ne soit plus visuel, continuent de manifester des épisodes d'inflammation douloureuse. Le traitement est similaire à celui parfois utilisé en cas de glaucome chronique dans un œil non visuel. Il consiste en l'injection d'1 mL d'un mélange de gentamicine à 5% et de dexaméthasone à 0,2%. En cas de succès, cette procédure peut permettre l'arrêt des épisodes d'uvéite tout en conservant le globe oculaire. Cependant, le propriétaire doit être avisé que la réponse à l'injection est variable. [37]

### 2.5.3 « Vaccination contre l'URE »

Il n'existe pas de réel vaccin.

Dans les cas d'URE associée à la leptospirose, la vaccination des chevaux avec une bactérine de leptospirose demeure un traitement controversé. Plusieurs vaccins bovins et porcins contenant des bactérines des sérotypes pathogènes sont maintenant disponibles sur le marché. Toutefois, il n'existe pas à ce jour d'essais cliniques disponibles pour vérifier l'efficacité et aucun vaccin n'a encore été prouvé pour utilisation chez le cheval. [28]

Une étude a étudié l'impact de la vaccination à l'aide de demi-doses d'un vaccin porcin inactivé multivalent (*Leptospira interrogans* sérovars *bratislava*, *canicola*, *hardjo*, *icterohaemorrhagica*, *pomona* et *L. kersneri* sérovar *grippotyphosa*) (Gestafend 5 + B®, Fort Dodge) lors d'URE.

L'étude a révélé que la moyenne de jours entre les récurrences a augmenté de façon significative. Il est possible que la vaccination améliore la clairance bactérienne en

développant les réactions immunitaire et humorale envers les leptospires, ou à l'inverse active le mécanisme de déviation immunitaire associée à la chambre antérieure (ACAID), diminuant ainsi la réaction immunitaire envers les antigènes de leptospires ou la réaction auto-immune envers les auto-antigènes oculaires. Chez des chevaux ayant reçu leur première dose vaccinale au moment d'un épisode d'uvéite active, aucune progression clinique de l'URE n'a été notée. Cela suggère une pénétration intraoculaire plus grande des cellules et anticorps induits par la vaccination à travers la barrière hémato-oculaire rendue perméable par l'inflammation en cours. [28]

Cependant, la progression de la maladie n'était pas affectée de façon significative. De plus, aucune association significative entre le nombre de récurrences et la progression de la maladie n'a été mise en évidence, soutenant l'hypothèse que l'inflammation oculaire est persistante et sub-clinique lors d'URE. [13]

L'étude conclut que des études additionnelles doivent être effectuées, mais qu'actuellement, les données disponibles ne préconisent pas la vaccination contre la leptospirose comme traitement associé au traitement de routine de l'URE. [37]

Aucun produit vaccinal équin destiné à la commercialisation n'est en cours de développement. Le traitement médical permet principalement de stopper la phase inflammatoire aiguë mais ne diminue pas le risque de récurrence d'épisodes supplémentaires d'uvéite. C'est pourquoi le recours à des méthodes chirurgicales dans le but de prévenir les épisodes récurrents d'uvéite peut être envisagé.

### 3 NOUVEAUX TRAITEMENTS

Les nouveaux traitements des uvéites récidivantes du cheval sont des traitements chirurgicaux. Il s'agit de la vitrectomie et de la pose d'implants libérant des molécules immunosuppressives dans le vitré.

Il s'agit de retirer chirurgicalement ou bien de neutraliser les sites immunocompétents présents dans les yeux des chevaux atteints. C'est une nouvelle approche thérapeutique où l'on cible les structures anatomiques supposées être à l'origine des récurrences. D'un traitement purement symptomatique, on passe à un traitement étiologique.

Une autre approche thérapeutique étiologique aurait pu agir sur les antigènes à l'origine des récurrences. Ceci est impossible car ces antigènes sont très variés et nombreux et seuls quelques-uns ont été identifiés. [4]

### 3.1 Vitrectomie

L'origine de cette approche chirurgicale provient de son utilisation en ophtalmologie humaine. La vitrectomie chez l'homme est réalisée depuis plus de 20 ans à des fins diagnostiques, pour identifier de possibles origines infectieuses et thérapeutiques, et afin d'améliorer la vision[3]. Suite à la chirurgie, une nette diminution de la fréquence et de la sévérité des épisodes d'uvéite, voire une rémission totale, a lieu chez les humains. [34]

L'utilisation de la vitrectomie chez le cheval, lors d'URE, est maintenant utilisée comme moyen de prévention des récurrences. Depuis 1989, la technique chirurgicale ainsi que la gestion péri-opératoire se sont progressivement améliorées. [17]

#### 3.1.1 Principe

Lors d'inflammation, des protéines sont libérées dans le vitré à partir du cristallin, de l'iris et de la rétine. Ainsi, le vitré joue un rôle important dans la pathogénèse des rechutes d'uvéite, en raison de la présence d'antigènes ou de cellules inflammatoires mémoire, qui perpétuent la maladie. [29]

Les zones du vitré qui contiennent les sites immunocompétents sont aspirées à l'aide d'un vitréotome, et remplacées par du liquide d'irrigation.

Cela est possible car le vitré, structure normalement translucide, prend un aspect trouble bien visible aux endroits où il contient des amas de cellules. A l'aide d'un matériel d'observation approprié, il n'y a plus qu'à pointer le vitréotome en direction de ces zones, constituées de cellules immunocompétentes. [4]

### 3.1.2 Sélection des patients

Le candidat à la vitrectomie est un cheval pour lequel on a diagnostiqué une uvéite récidivante et qui remplit les conditions suivantes :

- le cheval doit être en phase de repos et non en cours d'épisode inflammatoire. (Sinon l'intervention chirurgicale augmente l'inflammation et les chances de réussite deviennent quasi-nulles) ;
- le cheval dont l'anamnèse est inconnue mais qui présente des changements typiquement associés à l'URE ;
- le cheval atteint d'uvéite postérieure silencieuse donc sans manifestation de douleur, (la vitrectomie est aussi bénéfique dans les cas d'uvéite antérieure) ;
- le cheval souffrant d'URE causée par une infection à leptospire intraoculaire persistante. Une paracentèse d'humeur aqueuse peut permettre le titrage d'anticorps anti-leptospires par MAT et la détection d'ADN de leptospire par PCR. La décision chirurgicale doit être prise en fonction des résultats de ces tests ;
- un cheval présentant des opacités vitréennes denses, telles que des accumulations substantielles de débris cellulaires.[29]

Les indications plus rares de la vitrectomie sont une hémorragie intra-vitréenne, une uvéite septique, et un corps étranger dans la chambre vitrée. [17]

Les séquelles compromettant la vision, telles que le décollement rétinien, la cataracte, les synéchies postérieures étendues, ne sont que des contre-indications relatives à la vitrectomie, puisqu'alors la chirurgie n'a plus un rôle de maintien de la vision, mais permet plutôt la fin des épisodes inflammatoires et donc de la douleur et la conservation du globe oculaire. [29]

La vitrectomie est généralement contre-indiquée pour les yeux glaucomateux car la PIO élevée n'est que temporairement diminuée après la chirurgie

L'inflammation oculaire aiguë, la kératite ulcéreuse ou la conjonctivite infectieuse sont des contre-indications majeures à la chirurgie, qui ne ferait que majorer l'inflammation présente, rendant les chances de réussite quasi-inexistantes. Toute infection doit avoir été traitée de façon appropriée afin d'éviter d'intervenir chirurgicalement dans un contexte infectieux, ce qui augmente les chances de réussite de l'opération.

Les symptômes similaires à ceux de l'URE, telles que les uvéites non-infectieuses ou les problèmes oculaires récurrents (kératite, conjonctivite) ne répondent pas à la vitrectomie. [17]

### 3.1.3 Technique chirurgicale

#### 3.1.3.1 *Rappels anatomiques*

Le corps ciliaire est constitué d'une partie antérieure, la pars plicata, et d'une partie postérieure, la pars plana.

Chez l'homme, l'abord du vitré se fait classiquement par la pars plana : on parle alors de vitrectomie postérieure. Celle-ci permet de diminuer les risques d'hémorragies et de décollements rétiens.

Chez les autres mammifères, cet abord est plus risqué en raison de l'abondante vascularisation choroïdienne, qui s'étend jusqu'au corps ciliaire, mais chez le cheval la vitrectomie postérieure reste possible, le risque d'hémorragie étant faible mais cependant présent. C'est donc une complication dont le propriétaire doit être averti. [29]

#### 3.1.3.2 *Matériel*

##### 3.1.3.2.1 Le matériel d'observation

Le principe de la vitrectomie implique de disposer d'un éclairage et d'une visualisation de l'intérieur du vitré qui soient les meilleurs possibles.

Le matériel d'observation est le plus souvent choisi est l'ophtalmoscope indirect binoculaire, avec des lentilles de 20 et 30 dioptries. On peut aussi utiliser un microscope opératoire ou un ophtalmoscope indirect avec filtres colorés qui permet une meilleure observation du vitré. [29]

On peut opérer sur cheval couché donc sous anesthésie générale. Mais avec ce matériel d'observation, il est possible d'opérer sur cheval debout, simplement tranquilisé. Ce type d'anesthésie est moins lourd, plus disponible, mais offre moins de confort et de sécurité dans le cadre du geste chirurgical et de moins bonnes conditions d'asepsie que l'anesthésie générale. Enfin, la transparence du cristallin est une condition nécessaire à l'emploi de ce matériel.

Certains utilisent l'endoscopie comme moyen d'illumination et d'observation du site opératoire. Une fibre optique est introduite dans le vitré par la pars plana. C'est donc un matériel performant assurant en même temps l'observation et l'irrigation du vitré. Mais cette méthode oblige à opérer sur cheval couché. L'échographie est également un moyen d'observation envisageable. L'endoscopie et l'échographie peuvent être employés même en présence d'une perte de transparence du segment antérieur de l'œil. [4]

#### 3.1.3.2.2 Le matériel chirurgical

##### - Sclérotomie

L'incision de la sclère est réalisée au moyen d'un couteau à sclérotomie ou d'un laser CO<sub>2</sub>. Le laser CO<sub>2</sub> est un matériel plus sophistiqué donc moins disponible. Il présente l'avantage de réduire les risques d'hémorragie per-opératoire par rapport au couteau à sclérotomie. [29]

##### - Vitrectomie et irrigation du vitré

La vitrectomie se fait au moyen d'un vitréotome. C'est un instrument qui permet à la fois l'incision du matériel inflammatoire contenu dans le vitré et son aspiration. Il existe différents types de vitréotomes en fonction du diamètre, de la longueur, et de la possibilité qu'ils offrent ou non d'assurer l'irrigation du vitré en plus de la section et de la succion du vitré.

Ils peuvent être reliés à une unité de contrôle qui règle automatiquement les débits d'aspiration et d'irrigation en fonction de la pression intra-oculaire qui a été pré-sélectionnée (40 mmHg). [4]

Le système d'irrigation peut être intégré au vitréotome ou indépendant de celui-ci, mais il peut aussi être intégré à l'endoscope utilisé pour l'observation per-opératoire.

Quel que soit le système employé, l'irrigation se réalise avec du sérum physiologique, parfois additionnés de gentamicine à raison de 0,2 mg/mL. Les produits d'aspiration sont récupérés dans un récipient stérile en vue de leur analyse. [20]

##### - Fils

Des fils de traction sont bien souvent utilisés pour pouvoir mobiliser et fixer le globe dans les positions souhaitées durant l'intervention chirurgicale (exemple un fil 3/0).

Les fils utilisés pour les sutures de la conjonctive et de la sclère sont des fils synthétiques résorbables 4/0, 5/0, ou 6/0. [30]

### *3.1.3.3 Préparation et anesthésie du cheval*

#### 3.1.3.3.1 Le bilan pré-opératoire

Un bilan pré-opératoire permet d'évaluer l'état de l'œil du cheval afin de savoir si c'est un bon candidat au traitement chirurgical, et afin de disposer d'un point de comparaison pour les examens oculaires post-opératoires.

C'est aussi l'occasion de vérifier qu'il n'y ait pas de contre-indications à l'anesthésie. [29]

##### - Examen oculaire et évaluation de la fonction visuelle

L'examen oculaire permet de déceler une inflammation en cours ou des séquelles d'uvéite. L'évaluation de la PIO est très importante pour mettre en évidence une possible hypertonie (en cas de glaucome secondaire) ou une hypotonie (uvéite en cours), qui sont toutes deux des contre-indications à la chirurgie.

L'évaluation de la fonction visuelle est indispensable. L'interrogatoire du propriétaire, le test du clignement à la menace et le travail en longe sur de petits obstacles permettent de connaître la réalité de cette vision. L'électrorétinogramme (ERG) et l'échographie oculaire sont des outils complémentaires intéressants pour évaluer précisément le segment postérieur de l'œil en cas d'opacité du cristallin ou de synéchies postérieures étendues. [24]

##### - Examen général

Il comprend notamment un examen cardiovasculaire et respiratoire par auscultation, dosage des gaz du sang, et une numération formule sanguine.

#### 3.1.3.3.2 Le traitement pré-opératoire

Un traitement médical préparatoire à l'intervention chirurgicale est instauré dans les jours précédant celle-ci. Il peut durer de 2 à 8 jours.

Il s'agit d'un traitement associant des anti-inflammatoires par voie systémique à des antibiotiques et des corticostéroïdes par voie topique (onguent ophtalmique, 2 à 3 fois par jour). [28]

A cela s'ajoute un onguent ophtalmique d'atropine à 1% qui est administré jusqu'à l'obtention d'une mydriase. Si celle-ci est atteinte immédiatement, une application par jour est suffisante. La fréquence d'application des traitements locaux dépend du niveau de traitement mis en place avant l'hospitalisation

Le plus souvent c'est un AINS qui est prescrit par voie générale, éventuellement remplacé par un AIS si les AINS sont contre-indiqués. Par voie locale, on peut utiliser soit un AIS soit un AINS. Il faut arrêter tous les traitements locaux le jour de l'opération (en particulier les pommades, car elles détériorent la vision du vitré par le chirurgien) et les remplacer par du collyre à la gentamicine.

Certains n'instaurent pas de traitement pré-opératoire chez les chevaux atteints d'uvéite récidivante auxquels ils posent des implants de CsA, sauf en présence d'une inflammation oculaire active. [17]

#### 3.1.3.3 Anesthésie, installation et préparation aseptique

La vitrectomie peut être réalisée soit sous anesthésie générale (fixe ou gazeuse, le cheval est alors couché), éventuellement complétée d'une anesthésie locorégionale, soit sous tranquillisation, éventuellement complétée d'une anesthésie locale (le cheval reste alors debout et est placé dans un travail et tenu par un ou plusieurs aides).

L'état général du cheval, les locaux et le matériel disponibles, ainsi que l'habitude du chirurgien, font opter pour l'une ou l'autre des solutions. [29]

Une fois le cheval anesthésié et couché, ou bien tranquilisé, l'œil à opérer est soumis à une préparation aseptique classique. Puis des champs stériles sont disposés tout autour de l'œil. L'anesthésie générale permet de travailler dans des conditions d'asepsie plus rigoureuse que la tranquillisation. [28]

### 3.1.3.4 Etapes chirurgicales

L'ouverture de la fente palpébrale est maintenue par un spéculum conçu pour maintenir les paupières ouvertes (figure 12).

Le globe oculaire, qui doit rester fixe pendant toute la procédure chirurgicale, est stabilisé de deux manières : soit par un instrument placé dans le sac conjonctival ventral permettant la rotation du globe, soit avec des fils non perforants disposés tout autour du globe.

La profondeur anesthésique est augmentée afin d'apporter une immobilité oculaire supplémentaire et une analgésie cornéenne. [29,17,28,34]

La procédure chirurgicale est décrite en annexe 1.



Figure 12 : Vitrectomie trans-pars plana en cours de réalisation.

Le vitréotome est inséré par l'incision de sclérotomie réalisée 10 à 15 mm postérieurement au limbe. La procédure illustrée ici est effectuée sous microscope opératoire.

BROOKS d'après KELLER et al., 2005 (tous droits réservés à Elsevier Ed.)

### 3.1.3.5 Traitement post-opératoire

Après suture de la conjonctive, une injection sous-conjonctivale de 20 mg de sulfate de gentamicine avec 2 mg de dexaméthasone aqueuse est réalisée, suivie de l'application

d'onguent oculaire antibiotique dans le sac conjonctival. Aucun autre traitement n'est mis en place le jour de la chirurgie.

Après l'opération, les chevaux sont mis au repos. Les traitements médicaux sont instaurés au premier jour post-opératoire, et incluent un traitement anti-inflammatoire et antibiotique par voie générale: phénylbutazone orale (4 mg/kg toutes les 12 heures), des onguents oculaires d'atropine, d'antibiotiques (gentamicine), et de corticostéroïdes (dexaméthasone) ou une combinaison de tétracycline et de dexaméthasone (toutes les 4 heures).

Le but de ce traitement est de diminuer l'inflammation oculaire due à la chirurgie, d'améliorer le confort du cheval, et de prévenir tout risque infectieux. [17]

Le traitement général est maintenu de 3 à 15 jours, et le traitement local de 5 jours à 2 mois suivant l'appréciation du chirurgien.

Le cheval peut rentrer chez lui en général au cinquième jour post-opératoire.

### 3.1.4 Résultats

#### 3.1.4.1 *Arrêt des récurrences*

Les résultats obtenus sont excellents et comparables à ceux obtenus chez l'homme, où la réussite dans la prévention des récurrences d'inflammation est estimée à 88-90%.

Un constat intéressant a été également fait : des chevaux atteints bilatéralement mais opérés d'un seul côté ont tous connu plusieurs récurrences sur l'oeil non opéré, ayant entraîné la destruction du globe, tandis que l'oeil opéré n'a présenté aucun signe d'inflammation ou d'uvéite. La vitrectomie présente globalement une bonne efficacité dans la prévention des récurrences d'uvéite. [29,17,30]

L'efficacité du traitement peut être évaluée par tonométrie, une réponse thérapeutique positive se caractérisant entre autre par un retour de la PIO près de la normale. [37]

#### 3.1.4.2 *Conservation de la vision*

Un tiers des chevaux opérés montre une amélioration de leur vision, un tiers montre une stabilisation, et un tiers montre une détérioration allant jusqu'à la cécité. [17]

La vision peut être préservée pour les yeux dont le cristallin est transparent, la rétine normale, et dans lesquels peu ou pas de dommage inflammatoire oculaire est observable au moment de la chirurgie. Après la chirurgie, le vitré est plus clair dans tous les cas, voire transparent.

Parmi les causes de cécité, la cataracte arrive en première position (50% des cas), puis viennent les décollements rétinien, et les phtisies bulbaires.

De manière générale, lorsque l'œil présente des changements inflammatoires avant la chirurgie, le pronostic visuel est réservé à sombre. Les synéchies postérieures, autant que les produits inflammatoires adhérant à la capsule postérieure du cristallin, initient souvent la formation d'une cataracte qui continue de progresser, même si les produits inflammatoires ont été extraits de l'œil. [29,34]

L'utilisation du laser CO<sub>2</sub>, de l'échographie, de l'ERG, et une intervention suffisamment précoce (avant l'installation de synéchies postérieures, d'une opacité cristallinienne ou d'un début de décollement rétinien) permettent cependant de réduire les risques de survenue de complications. [17]

#### *3.1.4.3 Conservation du globe oculaire*

Lorsque l'œil présente des changements inflammatoires avant la chirurgie, la vitrectomie doit être réalisée dans le but de stopper les attaques douloureuses d'uvéite et de pouvoir arrêter le traitement médical, et non dans le but de préserver la vision.

Dans ce cadre, pour les yeux déjà sévèrement affectés, bien que le pronostic visuel soit nul, le pronostic de réussite de la vitrectomie reste tout de même bon.

Lors de glaucome, la PIO a pu être diminuée grâce à la vitrectomie. Les opacités cornéennes associées, présentes depuis longtemps, ont pratiquement disparu et le résultat final est bon même après plusieurs années. [17]

#### 3.1.5 Complications

Les complications survenant pendant ou après l'opération et directement liées à l'acte chirurgical sont le plus souvent les hémorragies (10%). Une hémorragie intraoculaire survient

très rarement (moins de 1% des cas) avec l'utilisation du laser à dioxyde de carbone. Elle a lieu dans environ 6% des cas lorsqu'on utilise une lame à double tranchant pour la sclérotomie. Le plus souvent, ce sont des hémorragies vitréennes modérées, survenant en cours d'intervention ou dans la période immédiatement post-opératoire, et qui se résorbent d'elles-mêmes, sans conséquences. Il arrive que des hémorragies sous-rétiniennes ou une hémorragie massive dès l'incision sclérale se développent, mais cela reste rare. Elles peuvent être traitées par une seconde opération si nécessaire. [17]

Des chutes de PIO, dont une ayant causé un saignement, ont été observées.

Des précautions per-opératoires, un abord soigné, et un matériel adapté permettent de réduire les risques d'hémorragie liée à la vitrectomie. D'autre part, l'état de l'oeil avant opération peut prédisposer à une hémorragie per-opératoire. C'est le cas par exemple du glaucome, d'où l'intérêt d'un examen oculaire pré-opératoire complet.

Aucun blépharospasme, épiphora ni photophobie ne sont décelés post-chirurgicalement, un léger effet Tyndall et de petites quantités de fibrine peuvent être observées dans la chambre antérieure dans 10 % des cas, qui disparaissent généralement au moment du congé de l'animal.

Bien que le vitré soit rendu plus clair dans tous les cas après vitrectomie, il n'est totalement transparent (rendant ainsi l'acuité visuelle), que dans 37 % des cas, des filaments de fibrine étant visibles dans presque 5 % des cas. [28]

Certaines complications chirurgicales de la vitrectomie (détachements rétiniens totaux, microphthalmie progressive) menacent la vision mais sont beaucoup plus rares que les précédentes sauf la cataracte. C'est un cas particulier de complication post-vitrectomie qui menace la vision, car elle apparaît beaucoup plus fréquemment que les autres. L'incidence des cataractes se développant sur les chevaux opérés, dans les semaines suivant la chirurgie (alors qu'avant l'opération leur cristallin était intact) va de 9% à 50%. [34]

Le nombre combiné de complications graves (endophtalmite septique, panuvéite) résultant en une énucléation est inférieur à 2%.

Le risque d'endophtalmite causée par *Streptococcus* spp. ou par *Staphylococcus* spp. est inférieur à 0,5%. Si cela survient, un second lavage de la chambre vitrée doit être aussitôt réalisé. Bien que les cas d'endophtalmite infectieuse soient compliqués par la formation rapide d'une cataracte, responsable de cécité, il existe une chance de préserver le globe.

Certaines complications chirurgicales (pleuropneumonie, troubles neurologiques) sont non spécifiques et liées à l'anesthésie d'où l'importance d'un examen général pré-opératoire et l'avantage de l'opération sur cheval debout par rapport à l'opération sur cheval couché. [17]

Les taux de succès et de complication de la vitrectomie varient selon les études, ce qui reflète probablement des protocoles opératoires et péri-opératoires différents d'une équipe à l'autre, notamment selon la sélection des cas. La technique chirurgicale (vitrectomie à un ou deux ports), l'équipement disponible (vitrectome et irrigation combinés ou non, instrument de sclérotomie, moyen d'observation direct ou indirect), la procédure anesthésique, ainsi que l'expérience du chirurgien, de l'anesthésiste et de leur équipe conditionnent la réussite de la vitrectomie. [17]

### 3.1.6 Intérêts

L'ablation de plus de 90% du corps vitré par vitrectomie et irrigation avec une solution de gentamicine sous anesthésie générale a été utilisée avec succès pour éliminer la fibrine, les cellules inflammatoires et les débris piégés dans le vitré afin d'améliorer la vision et retarder la progression des signes cliniques. Les résultats communiqués montrent un taux de réussite de plus de 95% dans la prévention de récurrences d'uvéites à l'aide de cette procédure chirurgicale.

La vitrectomie est une technique rapide, effectuée en environ 7 minutes, réduisant le temps d'anesthésie générale à 35 minutes.

Un échantillon de vitré stérile non dilué peut être obtenu en début de chirurgie pour la réalisation d'examens orientant ainsi le diagnostic étiologique de l'uvéite (dosage des anticorps anti-leptospires, culture bactériologique). L'intérêt de ce diagnostic étiologique à l'échelle individuelle est limité mais est très intéressant à l'échelle collective.

Dans les cas où des séquelles compromettent déjà la vision avant la chirurgie, ou dans des yeux non visuels démontrant tout de même des inflammations douloureuses, la vitrectomie n'a pas un simple rôle cosmétique. Elle empêche la douleur qui est associée à ces épisodes inflammatoires, rendant le cheval utilisable par son cavalier, et réduit les coûts et le temps

consacrés par le propriétaire au traitement. Cela permet donc l'arrêt des récurrences d'uvéite, tout en sauvant le globe. [28]

Dans certains cas, la vitrectomie associée à une exérèse du cristallin peut être tentée en derniers recours pour conserver la vision d'un oeil présentant une cataracte mature ou une luxation du cristallin mais dont la rétine est intacte. Ce dernier critère doit être confirmé par ophtalmoscopie, par la présence de réflexes pupillaires consensuels, et par des résultats échographiques et électrorétinographiques normaux.

Bien que généralement contre-indiquée dans un contexte de glaucome, la vision peut néanmoins être améliorée pendant un certain temps suite à une vitrectomie sur des yeux glaucomateux avec opacités vitréennes sévères. [17]

### 3.1.7 Limites

Bien que la vitrectomie trans pars plana semble constituer un traitement efficace, les résultats rapportés ne sont pas tous aussi favorables. [34]

La variation des résultats est multifactorielle. En Allemagne, l'étiologie leptospirale semble majoritaire dans les cas d'URE ; la vitrectomie, débarrassant le vitré des organismes potentiellement présents, contribue à arrêter la réponse immunitaire pathologique. Les manifestations cliniques de l'URE en Europe sont différentes de celles observées aux Etats-Unis. Les cas d'URE chroniques latentes sévères rencontrés chez les Appaloosas diminuent le pronostic de la vitrectomie car ces cas sont majoritairement lié à une réponse auto-immune et ne bénéficient pas de la vitrectomie, qui ne soustrait pas les auto-antigènes oculaires responsables des récurrences d'uvéite.

La vitrectomie n'est par conséquent pas conseillée aux Etats-Unis lors d'URE. [28]

La vitrectomie entraîne des complications chirurgicales qui menacent la vision. La fréquence des cataractes post-opératoires compromet l'efficacité de ce traitement dans le maintien de la fonction visuelle. Par contre, il peut toujours être une alternative à l'énucléation puisqu'il reste efficace dans la prévention des récurrences d'épisodes inflammatoires et améliore le confort du cheval.

Lorsqu'elle est réalisée à l'aide d'un ophtalmoscope indirect, la vitrectomie nécessite une transparence parfaite du cristallin. Elle peut tout de même être réalisée en présence d'une cataracte ou de synéchies postérieures étendues si l'on a recours à l'endoscopie ou à l'échographie pour observer le vitré. Mais dans de tels cas, les propriétaires doivent être prévenus que l'opération n'agira pas sur la cataracte et que donc la vision du cheval ne sera pas améliorée.

Si l'on utilise l'ophtalmoscopie indirecte, l'opération peut être réalisée sur cheval debout tranquilisé ou sur cheval couché. Néanmoins, pendant toute la durée de la vitrectomie, il est capital de bien veiller à ne toucher ni la capsule postérieure du cristallin, ni la rétine. L'anesthésie générale est alors préférable. Cette dernière devient essentielle lorsque l'on recourt à l'endoscopie ou au microscope opératoire. [29]

Certaines précautions doivent être prises pour améliorer les taux de succès et de complication lors de vitrectomie.

D'abord, dans la sélection des cas : par exemple, la présence d'un décollement rétinien augmente le risque de formation d'une cataracte et de progression du décollement de rétine après la chirurgie. Ce risque doit être exposé au propriétaire avant l'intervention chirurgicale. Si des séquelles d'URE chronique compromettent déjà la vision avant chirurgie, il est indispensable que le propriétaire comprenne le résultat attendu (arrêt des épisodes d'uvéite), les limites du traitement chirurgical (perte de la vision), et les complications possibles (inconfort ou douleur oculaire persistant, résultant d'une luxation cristallinienne ou d'un glaucome). [17]

Ensuite, dans le choix de la technique et du matériel de chirurgie : par exemple l'utilisation du laser à dioxyde carbone réduit les risques d'hémorragie intraoculaire, d'uvéite post-traumatique, de décollement rétinien, et d'endophtalmite, qui sont observés plus fréquemment avec la lame à double-tranchant (couteau à cataracte) ou l'unité haute-fréquence. De même, le vitréotome et la ligne d'irrigation conçus spécialement pour la vitrectomie chez le cheval sont essentiels car les instruments utilisés en chirurgie humaine sont trop petits et trop courts, ce qui augmente considérablement le temps de chirurgie et les complications. L'accès à la partie antérieure du vitré ne pose pas de problème, mais l'accès à la partie postérieure peut être difficile en fonction de la longueur du vitréotome. [29]

## 3.2 Différents implants à libération continue

### 3.2.1 Principe

Les dispositifs ou implants oculaires à libération médicamenteuse continue présentent beaucoup d'avantages par rapport aux méthodes plus traditionnelles de traitement oculaire. Ces avantages incluent la libération de molécules à des concentrations thérapeutiques constantes, directement au site d'action, ce qui permet de ne plus dépendre des propriétaires pour l'observance du traitement de leur cheval. Les taux libérés sont bien en dessous des doses toxiques du médicament, aboutissant à des concentrations moléculaires plus élevées au sein de l'œil sans aucun effet systémique adverse. Ces procédés sont également plus confortables pour le patient et réduisent le risque encouru lors d'injections intra-vitréennes fréquentes. Les implants oculaires doivent être stériles et composés d'un matériau non inflammatoire, biocompatible et biodégradable. [10]

Au lieu de retirer les sites immunocompétents comme lors de vitrectomie, on les neutralise par le biais d'un système libérant en continu de petites quantités d'une molécule immunosuppressive, la cyclosporine A (CsA).

La CsA est un peptide cyclique, non cytotoxique, dont les propriétés immunosuppressives consistent en l'inhibition de la transcription des gènes codant pour l'interleukine-2 (IL-2). Or l'IL-2 est la cytokine clef de l'initiation de la réponse immunitaire, puisqu'elle inhibe les stades précoces de la réponse immunitaire en empêchant ou en limitant l'activation des lymphocytes T.

De plus, la CsA a des propriétés anti-microbiennes semblables à celles du miconazole, elle n'interfère pas avec l'activité des polynucléaires neutrophiles, et elle a des effets restreints sur la phagocytose. Ainsi, cette molécule est idéale dans la prévention de l'activation des lymphocytes T lors des récurrences d'uvéite. [4]

Cependant, les traitements oculaires actuellement disponibles sont inadaptés : d'une part, la CsA est hydrophobe et, par conséquent, son application locale sous forme de collyre ou de pommade ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces dans l'œil, même en utilisant un excipient huileux. D'autre part, la voie systémique est prohibée en raison des effets secondaires de cette molécule sur l'organisme (néphrotoxicité, hépatotoxicité, neurotoxicité).

La CsA peut aussi être injectée dans le vitré, mais sa faible rémanence dans ce milieu obligerait à de fréquentes injections, et ceci n'est pas faisable en pratique chez le cheval.[17] Enfin, alors que l'approche traditionnelle de l'URE consiste à traiter exclusivement les épisodes cliniques d'uvéite, il a été montré que l'inflammation intraoculaire persiste sub-cliniquement, quelque soit le stade ou la forme de la maladie. Une approche optimale est d'utiliser ces implants à libération continue de CsA afin de traiter à la fois l'inflammation oculaire active et l'inflammation persistante. [24]

### 3.2.2 Implant intra-vitréen de cyclosporine A

Un implant intra-vitréen de cyclosporine A recouvert d'un polyvinyle de silicone/alcool a été évalué chez le cheval, il a révélé la production d'un taux constant de CsA dans les tissus oculaires.

Désormais les implants intra-vitréens de CsA utilisés sont conçus de la façon suivante : 10 mg de poudre de CsA sont comprimés dans des matrices de 3 mm ; chaque pastille obtenue est enveloppée de plusieurs couches de silicone et mise à sécher une nuit. Les pastilles sont couvertes par une feuille d'acétate d'éthylène-vinyle en ayant soin de laisser une face découverte. Elles sont ensuite traitées à 104°C pendant une heure, et optimisées pour atteindre un taux de libération de la CsA de 4 µg par jour. Enfin, elles sont stérilisées par rayonnements gamma avant usage. [23]

Leur taille finale est de 2 mm par 3 mm. Ils sont montés sur une petite tige permettant leur fixation à la sclère. Leur durée de vie attendue après implantation est d'environ cinq ans.

L'implantation d'un dispositif intra-vitréen de CsA dans les yeux de chevaux sains pendant un an n'a pas été associé à une inflammation oculaire ou à d'autres complications. [22]

Chez des chevaux atteints d'uvéite induite expérimentalement, ce dispositif a diminué la durée et la sévérité de l'inflammation, l'infiltration cellulaire, la destruction tissulaire, et le degré de transcription des cytokines pro-inflammatoires. Cependant, certains ont développé une phtisie bulbaire due à une endophtalmite, imputée au protocole chirurgical: les chevaux ont été opérés debout, augmentant le risque de traumatisme et de contamination pendant la chirurgie. Par conséquent, les protocoles ultérieurs ont été réalisés sous anesthésie générale afin de limiter ce type de complications. [23]

### 3.2.2.1 *Technique chirurgicale*

Cette chirurgie implique l'insertion d'un implant entre la sclère et l'uvée, 8 mm postérieurement au limbe.

L'utilisation d'un microscope opératoire offre plus de précision dans le geste chirurgical, mais il devient alors nécessaire d'opérer sous anesthésie générale. [24]

La procédure est décrite en annexe 2.

### 3.2.2.2 *Résultats*

La pose d'implants semble s'accompagner beaucoup moins fréquemment d'altération de la vision que la vitrectomie (cependant on dispose de moins de recul). [30]

Le dispositif a empêché le développement d'épisodes d'uvéite ultérieurs chez 81% des chevaux. Pour ceux qui ont présenté des récurrences, elles ont été moins sévères, plus courtes, et ont mieux répondu aux anti-inflammatoires oraux et topiques que les épisodes ayant précédé l'opération. De plus, la fréquence des épisodes d'uvéite a diminué.

Par ailleurs, les observations histologiques réalisées 9 à 12 mois post-chirurgicalement ont montré l'innocuité de l'implant. [23]

Cet implant réduit donc la fréquence et l'intensité des crises d'uvéite, tout en préservant la vision, dans plus de 65% des cas, protège l'architecture tissulaire et a tendance à dévier la réponse immunitaire vers un type humoral, et il peut durer jusqu'à 5 ans. La procédure est donc réalisable pour un traitement de l'URE à long terme, en se dédouanant de la capacité des propriétaires à réaliser le traitement. Une seconde implantation peut être effectuée si des crises d'uvéite resurgissent 5 ans après la première chirurgie. [24]

### 3.2.2.3 *Complications*

La complication chirurgicale la plus fréquente est l'hémorragie intraoculaire, qui est le plus souvent intra-vitréenne et se résorbe spontanément, sans conséquence pour l'œil. [24]

Une légère inflammation intraoculaire est détectée la plupart du temps dans les jours suivant l'opération. Elle est liée à l'intervention chirurgicale et est contrôlée par des anti-

inflammatoires par voie locale et générale. Cette inflammation disparaît lorsqu'on opère sur cheval couché (le geste chirurgical étant dans ce cas plus précis), sur un œil en phase de repos, et lorsqu'on administre des antiinflammatoires avant l'opération. Dans de rares cas, l'inflammation peut être sévère, incontrôlable, et oblige à l'énucléation du fait du développement d'une phtisie bulbaire. Une telle complication n'est pas survenue lors de chirurgie sous anesthésie générale. [22]

Les autres complications possibles comprennent la formation d'une cataracte, le décollement de rétine, le glaucome secondaire, et la dégénérescence vitréenne. Le phtisis sur des yeux rendus fragiles du fait de l'URE a été considérée comme responsable des complications observées.

L'incidence relativement élevée des décollements de rétine (13%) survenant lors de l'implantation intra-vitréenne, des dispositifs à libération continue moins invasifs ont été évalués. [26]

### 3.2.3 Implant suprachoroïdien de CsA (lamellaire scléral profond)

Un nouveau procédé permettant la libération continue de cyclosporine (ou d'une autre molécule immunosuppressive) directement au niveau du corps ciliaire a été développé pour être inséré dans l'espace suprachoroïdien. Cet espace, situé sous la sclère, mais extérieur à la choroïde, est un site permettant une libération médicamenteuse vers le segment postérieur de l'œil. Il est utilisé sans complication dans d'autres espèces pour éviter l'humeur aqueuse.[26]

#### 3.2.3.1 *Technique chirurgicale*

La technique d'implantation épisclérale peut être réalisée sur cheval debout, sous tranquillisation complétée d'une anesthésie loco-régionale (bloc rétro-bulbaire) ou le cheval peut être sous anesthésie générale.

L'implant mis au point est constitué d'une dose de 10% de CsA placée dans un réservoir central en polymère d'alcool de polyvynile. Le diamètre total de l'implant est de 6 mm. [26]

La procédure est décrite en annexe 3.

### 3.2.3.2 Résultats

Une étude d'implantation suprachoroïdale du dispositif contenant de la CsA a été menée sur une période de 3 ans. Les résultats de cet essai clinique suggèrent d'abord que les concentrations adéquates de CsA sont atteintes au niveau des structures intraoculaires, proches ou éloignées de l'implant, en 30 à 45 jours suivant l'implantation. [26]

Ensuite, l'utilisation d'un tel dispositif dans un modèle d'uvéite équine récurrente sévère et spontanée résulte en une réduction significative des flambées d'uvéite et des taux de cécité en période post-opératoire.

In vitro, la durée estimée de libération médicamenteuse de l'implant est d'environ 3 ans. Cliniquement, la durée de libération médicamenteuse des dispositifs actuels est d'environ 24 mois. [17]

L'étude de l'effet de la CsA sur la croissance in vitro de *Leptospira* spp. a montré un effet bactéricide en 3 jours à une concentration de 50 µg/mL, et un effet bactériostatique pendant 7 jours à 25 µg/mL. Or, selon cette même étude, ces concentrations de CsA sont dans l'intervalle de celles atteintes dans les tissus de l'uvée. Cela entretient la possibilité que la CsA libérée à partir de l'implant peut avoir un effet inhibiteur direct sur les leptospires qui contribue à l'uvéite.

Les concentrations de CsA provoquant in vitro l'inhibition de *L. interrogans* sont au même niveau que celles détectées dans les tissus de l'uvée in vivo avec un implant lamellaire scléral profond de CsA. Ainsi, ce type d'implant de CsA pourrait être thérapeutique dans les cas d'uvéite associée à la leptospirose, en réduisant la charge bactérienne, autant qu'en traitant la composante inflammatoire.

De plus, la CsA s'est montrée capable d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes, tels que des virus (hépatite C, herpes virus), des protozoaires (*Leishmania*, *Toxoplasma*), des parasites (*Toxocara*, *Angiostrongylus* spp.), et des organismes fongiques. La CsA aurait donc un double rôle, à savoir anti-infectieux et immunosuppresseur, qui permettrait le traitement des deux composantes pathologiques de l'URE : la réponse immunitaire et *Leptospira* spp.[26]

### 3.2.3.3 *Complications*

Aucun effet toxique ou délétère de la procédure chirurgicale, du dispositif, ou de la CsA au niveau de l'œil n'a été observé.

Les complications ou effets secondaires ne menaçant pas la vision après la chirurgie comprennent le développement d'un ulcère cornéen superficiel, un glaucome contrôlé médicalement, et la progression lente d'une cataracte.

Ainsi, la vision a été conservée dans 85% des yeux. Ceci est à mettre en rapport au fait que le tractus uvéal n'est pas pénétré. [26]

L'évaluation de ce dispositif suprachoroïdien étant favorable, l'acceptation par la Food and Drug Administration et la fabrication commerciale de ce dispositif devraient suivre.

### 3.2.4 Implant épiscléral de CsA

Afin de limiter au maximum l'effraction de la structure interne de l'œil, on a eu l'idée d'un implant épiscléral de CsA chez le cheval et on a réalisé une étude portant sur la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité. L'objectif est d'éviter les complications per et postopératoires, puisque cette procédure chirurgicale pourrait éliminer les risques de dommages au cristallin, réduire le risque d'endophtalmite, et diminuer le taux de décollement de rétine. [26]

#### 3.2.4.1 *Technique chirurgicale*

La technique d'implantation épisclérale a été réalisée sur cheval debout, sous tranquillisation complétée d'une anesthésie locale.

Le dispositif implanté est identique à celui utilisé pour l'implantation suprachoroïdienne. [26]

La technique est ainsi décrite :

1) Après préparation stérile de l'œil, stabilisation du globe oculaire et application topique de proparacaine, une incision de 6 mm de longueur est faite dans la conjonctive bulbaire dorso-temporale et dans l'épisclère

- 2) L'implant est disposé au contact de la sclère, environ 10 mm postérieurement au limbe temporal supérieur
- 3) Les marges de l'incision conjonctivale sont ensuite rapprochées à l'aide de fils résorbables.

#### 3.2.4.2 Résultats

Des études in vitro ont montré que la diffusion trans-sclérale de la CsA est très faible. In vivo, bien que l'implant soit resté en place, les concentrations dans le vitré, la choroïde et la rétine détectées sont extrêmement basses.

Ces observations ont été confirmées cliniquement pendant 12 mois, puisque l'implant épiscléral n'a été d'aucune efficacité dans le contrôle des épisodes inflammatoires d'URE.[26]

#### 3.2.4.3 Complications

Sur une période postopératoire de 12 mois, un cheval, parmi les 4, a présenté une cécité bilatérale, malgré la pose d'implant de CsA dans chaque oeil, en raison d'épisodes d'uvéite répétés et incontrôlables. Cela est à mettre en rapport avec l'inefficacité du dispositif épiscléral dans le contrôle de l'URE. Aucune autre complication per ou postopératoire n'a été rapportée. [26]

### 3.2.5 Synthèse sur les techniques d'implantation de CsA

#### 3.2.5.1 Sélection des patients

Les cas sont choisis sur la base de leur vécu, de la présentation clinique et du contrôle de l'inflammation intraoculaire.

Tout d'abord, les candidats potentiels doivent :

- présenter une URE chronique déterminée par un examen ophtalmologique complet,

- ne présenter qu'une inflammation faible ou non active, et souffrir de récurrences fréquentes ou de rechutes précoces d'URE suite à l'arrêt des traitements. Lors d'URE bilatérale, l'implantation de dispositif de CsA dans chaque oeil est possible.[17]

A l'inverse, les chevaux présentant une inflammation intraoculaire active, qui ne peut être contrôlée par des molécules anti-inflammatoires, ne sont pas des candidats à l'implantation de cyclosporine, puisque la cyclosporine a de faibles propriétés anti-inflammatoires et que des yeux en phase d'inflammation sont sujets aux complications postopératoires. Le contrôle de l'inflammation à l'aide de molécules anti-inflammatoires traditionnelles est crucial au succès de la technique d'implantation de cyclosporine.

Dans les cas où il existe un doute d'infection à *Leptospira*, les chevaux ne devraient pas être choisis comme candidats à cette procédure puisqu'à ce jour, aucune étude *in vivo* n'a montré l'efficacité de la cyclosporine dans le contrôle de la leptospirose. [37]

La preuve d'une lésion menaçant la vue, telle qu'une cataracte importante ou en cours de formation (affectant plus de 20% de la surface corticale antérieure), d'une dégénérescence rétinienne, ou de toute autre pathologie oculaire (telle que le glaucome), fait d'un tel cheval un mauvais candidat pour l'option chirurgicale.

En effet, une corrélation significative entre la présence préopératoire de glaucome, même médicalement contrôlé, et une augmentation des flambées d'uvéite postopératoires a été mise en évidence. [26]

Ainsi, nous retrouvons les mêmes conditions de sélection des patients pour la pose d'implants de cyclosporine que pour la vitrectomie, si ce n'est que, comme pour la vitrectomie par endoscopie ou par échographie, la transparence du cristallin n'est pas une condition indispensable.

### 3.2.5.2 *Gestion péri-opératoire*

Un traitement préopératoire chez les chevaux atteint d'uvéite récidivante n'est pas obligatoire pour la pose des implants de CsA, sauf en présence d'une inflammation oculaire active.

La mise en place chirurgicale de ces implants doit se faire sous anesthésie générale afin de minimiser les complications per-opératoires. [26]

La gestion postopératoire des chevaux comprend un traitement d'AINS (flunixin méglumine à 500 mg, par voie orale, une fois par jour pendant 5 jours), d'une pommade à base de 3 antibiotiques appliquée localement toutes les 12h pendant 10 jours, et d'une pommade mydriatique à base d'atropine 1% appliquée localement 1 fois par jour pendant 7 jours. Environ 25% des chevaux présentent un léger accès d'inflammation après l'arrêt de la flunixin méglumine, ce qui nécessite l'utilisation d'un traitement palliatif.

Lors de récurrence d'uvéite post-chirurgicale, le traitement traditionnel à base d'AINS systémiques, de corticostéroïdes et d'atropine locaux est recommandé. [17]

### 3.2.5.3 Intérêts

Les implants intra-vitréen et suprachoroïdien sont actuellement le moyen le plus simple et le plus efficace de prodiguer des doses constantes de CsA dans les milieux endoculaires de façon prolongée. L'implantation intravitréenne ou suprachoroïdienne d'un dispositif de CsA permet d'atteindre une dose intra-vitréenne continue de 4 µg par jour de CsA.

Contrairement à l'implantation épisclérale, les dispositifs intra-vitréen et suprachoroïdien ont montré leur efficacité dans le contrôle de l'URE, en diminuant le nombre des récurrences d'uvéite. Si il y a récurrence, elle nécessite une moindre médication pour contrôler l'inflammation, et sont de plus courte durée. [17]

L'avantage du site d'implantation suprachoroïdien réside dans le fait que les molécules médicamenteuses peuvent outrepasser la barrière sclérale et être libérées directement au niveau de la choroïde et la rétine, sans devoir pénétrer chirurgicalement la cavité vitréenne. Contrairement à la technique d'implantation intra-vitréenne, la pose de l'implant dans l'espace suprachoroïdien n'est associée à aucune complication menaçant la vision, telle que le décollement de rétine. [24,26]

Par conséquent, le pronostic visuel après implantation suprachoroïdienne est meilleur que lors d'une implantation intra-vitréenne. Ce pronostic est d'autant plus élevé que les critères de sélection des patients sont respectés.

#### 3.2.5.4 *Limites*

Actuellement, ces dispositifs ne sont pas disponibles commercialement. Ce type de chirurgie n'est réalisé que dans très peu de cliniques spécialisées et exclusivement aux Etats-Unis. La technique suprachoroïdienne n'est pas réalisable pour le moment dans un contexte de pratique courante. [26]

Des dispositifs similaires contenant d'autres molécules immunosuppressives, telles que le tacrolimus, le sirolimus et la rapamycine, sont en cours d'évaluation chez d'autres espèces animales. [17]

De nouveaux traitements chirurgicaux ont été récemment promues pour leur efficacité dans le traitement de l'URE. Le rôle des implants de CsA et de la vitrectomie par voie postérieure est de stopper la récurrence des épisodes inflammatoires d'uvéite, évitant ainsi des dommages chroniques irréversibles supplémentaires. La vitrectomie permet en plus de retrouver la transparence des milieux de réfraction oculaires. Tandis que l'implantation intra-vitréenne est indiquée pour des yeux souffrant d'URE progressive avec des changements oculaires minimaux, ou suprachoroïdienne, la vitrectomie est recommandée pour l'URE postérieure surtout et pour des yeux présentant des changements oculaires significatifs (synéchie, cataracte, dégénérescence vitréenne, atrophie rétinienne) dans les stades avancés d'URE.

Le but ultime de ces procédures est d'arrêter les récurrences inflammatoires et ainsi de conserver la vision et préserver le globe oculaire tout en soulageant la douleur. Malheureusement, ces thérapies sont à la fois invasives, chères et requièrent des compétences et un équipement spécialisés.

Ainsi, une autre option chirurgicale peut être proposée au propriétaire d'un cheval souffrant d'uvéite récidivante, en particulier lorsque celle-ci est réfractaire aux traitements médicaux ou que de nombreuses séquelles d'uvéite, irréversibles, sont présentes. Il s'agit de l'énucléation. [17]

### 3.3 Énucléation/prothèse

Le pronostic visuel lors d'uvéite chronique est toujours réservé et les propriétaires sont conscients que leur cheval atteint d'URE nécessitera, à plus ou moins long terme, une énucléation. Néanmoins, peu de chevaux ont subi une énucléation en raison de complications secondaires à l'uvéite, telles qu'un glaucome ou une infection cornéenne. [17]

Quand la vision est définitivement perdue, comme par exemple lors de décollement rétinien ou bien lors de phtisie bulbaire, l'énucléation, associée éventuellement à la pose d'une prothèse, doit être envisagée. De même, si un œil non visuel présente continuellement des signes d'inflammation ou de douleur, il est conseillé de recourir à l'énucléation. En effet, l'énucléation évite les traitements antalgiques médicaux qui sont contraignants à long terme et par ailleurs d'efficacité variable.

Cette procédure est faite traditionnellement sous anesthésie générale. Elle peut également être réalisée sur cheval debout, en particulier lorsque le cheval est un mauvais candidat pour une anesthésie générale (patient gériatrique, mauvaise condition générale, et/ou affection orthopédique). Dans ce cas, une contention adéquate, une sédation, ainsi qu'une anesthésie locale et régionale sont essentiels. [28]

Une fois le cheval placé dans un travail, la sédation peut être obtenue de différentes manières, selon la durée de la chirurgie :

1. grâce à des bolus répétés de détomidine (Dormosedan® ; 0,01-0,02 mg/kg, IV) et de tartrate de butorphanol (Torbugesic® ; 0,01-0,02 mg/kg, IV) ;
2. grâce à un bolus initial de détomidine (6µg/kg, IV) et de butorphanol (0,05-0,1 mg/kg, IV) suivi d'une perfusion lente de détomidine (12 mg dans 500 mL de solution saline 0,9% ou de lactate de Ringer) administrée à un débit de 0,1 µg/kg/min (soit 4 gouttes par seconde pour un cheval de 500 kg) pendant les 5 à 10 premières minutes, puis diminué à 1 à 2 gouttes par seconde une fois le niveau de sédation désiré obtenu.

Les blocs nerveux frontal, palpébral et rétrobulbaire sont ensuite réalisés. Sous anesthésie générale comme sur cheval debout, les complications faisant suite au bloc rétrobulbaire sont peu fréquentes. Les seules complications observées sont une hypersensibilité à la lidocaïne et un ulcère cornéen.

La procédure chirurgicale de l'énucléation, décrite à l'annexe 4, peut être suivie de la pose d'un implant de conformation en silicone qui améliore l'aspect cosmétique (figure 13).

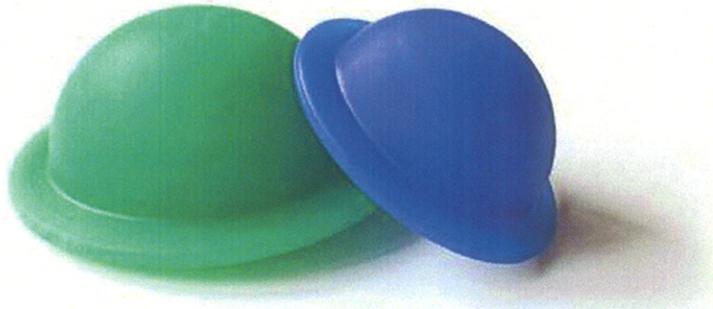


Figure 13 : Prothèses intraoculaires en silicone destinées à l'implantation intra orbitaire chez le cheval.

Après énucléation, la prothèse est installée dans l'orbite. La taille de la prothèse doit être choisie parmi les 2 tailles commercialisées en fonction de la taille de l'orbite du patient.

D'après Veterinary Ophthalmic Specialties, Inc. 2009. [7]

Une surveillance particulière des chevaux énucléés est nécessaire, puisque d'une part, un œil non visuel est plus enclin aux blessures, et d'autre part, l'implant intraoculaire n'est pas dénué de complications. Ainsi, les propriétaires doivent être informés que le moindre changement d'apparence de l'œil doit faire l'objet d'un examen vétérinaire immédiat.

**En conclusion**, le traitement médical traditionnel des uvéites récidivantes du cheval est purement palliatif, même si l'on a réussi à identifier la cause de l'épisode initial d'inflammation. Il représente une contrainte et un coût non négligeables pour le propriétaire et n'a aucune efficacité préventive.

L'utilisation des différents traitements chirurgicaux pour la gestion à long-terme de l'uvéite récidivante chez le cheval est prometteuse, notamment la vitrectomie et la pose d'implant suprachoroïdien de CsA. Ces nouveaux traitements chirurgicaux des uvéites récidivantes du cheval s'adressent en priorité à des yeux « calmes » et encore visuels. Il est donc important d'intervenir tôt et de faire un bilan préopératoire complet afin de savoir si le cheval est un bon candidat à ces traitements. La vitrectomie peut malgré tout être proposée sur un globe non

visuel comme alternative à l'énucléation, puisqu'elle empêchera de nouveaux accès douloureux.

La vitrectomie et la pose d'implants sont des techniques efficaces dans la prévention des récurrences et ne présentant pas de difficulté majeure. Cependant, la vitrectomie nécessite un équipement sophistiqué et n'est pas dénuée de complications relativement fréquentes entraînant la cécité. La limite principale de la pose supra-choroïdienne d'implants à libération continue de CsA est le manque de disponibilité de ces implants.

La meilleure attitude à avoir face à l'URE reste malgré tout, lorsque cela est possible, la prévention.

## 4 PERSPECTIVES D'AVENIR

### 4.1 Perspectives de recherche chez le cheval

#### 4.1.1 Elucidation de la pathogénie de l'URE

La compréhension de l'uvéite récurrente dans toutes les espèces dépend de la connaissance:

- du caractère génétique et de la prédisposition de certains individus à développer la maladie.
- des auto-antigènes participant à l'initiation et la perpétuation de l'inflammation, (car on sait désormais que la maladie est auto-immune).
- des mécanismes immunitaires initiant la réponse immunitaire et médiant la destruction tissulaire

La recherche essaye de déterminer la prédisposition génétique de certaines races au syndrome de l'URE continue. Si, comme l'haplotype ELA-A9 chez l'Appaloosa et le German Warmblood, d'autres marqueurs génétiques sont associés à l'URE, les chevaux porteurs de ce génotype pourraient être identifiés et exclus de la reproduction, permettant ainsi de diminuer la prévalence de cette maladie. Il serait aussi intéressant de savoir s'il existe une relation entre

les peptides dérivés d'auto-antigènes à l'origine d'une réaction auto-immune et les allèles de CMH exprimés par les chevaux. [17]

Les autres buts de ces recherches sont la détermination plus précise du rôle de la leptospirose ou d'autres organismes dans l'initiation et la pathogénèse de l'URE, et la quantification des évènements immunitaires qui caractérisent l'inflammation et arbitrent les récurrences. Jusqu'à aujourd'hui, les protéines impliquées dans le phénomène de réaction croisée n'ont pas toutes été identifiées. [28]

#### 4.1.2 Futurs outils diagnostiques

Lors d'URE, la réponse immunitaire prépondérante est de type cellulaire (Th1), bien que des auto-anticorps soient détectables dans le sérum. Ce phénomène se rapproche de celui observé dans certaines maladies auto-immunes humaines (le lupus érythémateux systémique, le diabète de type I, l'arthrite rhumatoïde), lors desquelles, malgré une réaction auto-immune à médiation cellulaire, des titres sériques positifs en auto-anticorps ont été retrouvés plusieurs mois à plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. Dans ces maladies, la détection en phase préclinique de certains auto-anticorps sériques permet d'identifier les individus à risque. De la même façon, si cela est vérifié chez le cheval, une détection précoce des chevaux susceptibles de développer une URE serait possible. [17]

L'identification de biomarqueurs est intéressante dans l'amélioration du diagnostic et du traitement des maladies auto-immunes. Des études ont mis en évidence la diminution de l'expression du PEDF au niveau du vitré et de la rétine chez les chevaux atteints. Cependant, il est impossible d'utiliser de tels échantillons pour le diagnostic de routine de l'URE.

Par contre, les marqueurs sériques sont très utilisés étant données la facilité d'obtention et de conservation du sérum, et la rapidité de développement des tests de détection clinique de routine. La composition du protéome sérique reflète la plupart des processus biologiques physiologiques et pathologiques. Or, il a été mis en évidence une diminution significative de l'expression sérique du PEDF chez les chevaux atteints d'URE par rapport aux chevaux sains. La sous-expression de cette protéine dans la phase aiguë d'uvéite n'est pas limitée à l'organe cible et représente donc un biomarqueur de l'uvéite prometteur.

La valeur prédictive de la sous-expression du PEDF lors de test de routine mérite un examen rapproché. [28]

#### 4.1.3 Perspectives thérapeutiques

Certains ont réussi à inhiber la progression d'une forme d'encéphalite auto-immune expérimentale chez le rat, en induisant une tolérance envers le peptide PLP (proteolipid protein) entier. Cette tolérance induite a inhibé le développement d'une nouvelle auto-réactivité dirigée contre des peptides dérivés du PLP, et donc la progression de la maladie.

Cette approche chez le cheval permettrait de bloquer les dommages tissulaires et l'évolution de la maladie. Afin de mettre au point ce type de traitement précoce et spécifique d'un antigène, il est nécessaire de déterminer la cible immunitaire initiale, ou la cascade d'épitopes-cibles impliqués lors d'URE.

Cependant, comme chez les patients humains atteints de maladies auto-immunes, rien ne permet de prédire les prochains épitopes cibles mis en jeu lors d'URE. Ainsi, l'intervention thérapeutique visant à induire une tolérance envers un des peptides de la cascade d'épitopes ne semble pas être appropriée pour l'URE. [41]

Une autre option pourrait être de déterminer des agents inhibiteurs des cytokines inflammatoires impliquées lors d'URE comme la chémokine RANTES, qui recrute et active les leucocytes lors de l'inflammation aiguë associée à l'uvéite.

Une thérapie basée sur la neutralisation du TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor) a montré son efficacité dans le contrôle de l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE) chez le rat, mais n'a pas encore été testé chez le cheval. Le TNF $\alpha$  est une cytokine relâchée par certaines cellules, dont les macrophages et les cellules T, lors de la réponse inflammatoire. Elle induit l'initiation de l'infiltration leucocytaire et l'activation des macrophages, et engage la réponse cellulaire de type Th1 au sein des tissus. Lors d'UAE, les concentrations augmentées en TNF $\alpha$  sont responsables des dommages tissulaires, notamment au niveau de l'épithélium rétinien pigmentaire, et des réactions auto-immunes qui en découlent. Une thérapie visant à bloquer le récepteur à TNF $\alpha$  a permis un arrêt de la progression de l'UAE dans des essais chez des patients humains. [28]

De nos jours, on porte un grand intérêt aux injections intraoculaires de molécules anti-inflammatoires ou immunosuppressives dans le traitement de maladies inflammatoires intraoculaires chez l'homme. Cela s'explique par la disponibilité commerciale des molécules employées, la facilité d'administration, l'efficacité et l'absence de complications, qui apportent des niveaux thérapeutiques oculaires suffisants sans toxicité ni effet systémique.

De plus, la rapamycine pourrait être intéressante, en raison de ses propriétés antibiotiques et immunosuppressives. L'étude de la distribution et de la toxicité de la rapamycine après injection sous-conjonctivale et intravitréenne a été réalisée. Il n'y a eu aucune preuve de toxicité oculaire. Contrairement à la voie sous-conjonctivale, l'injection intravitréenne de rapamycine a permis d'atteindre en 7 jours des concentrations thérapeutiques au sein du vitré et de l'humeur aqueuse. La rapamycine réduisant l'inflammation oculaire lors d'uvéite chez le lapin, l'étude de son efficacité chez le cheval lors d'URE devrait désormais être réalisée. [38]

Une autre molécule immunosuppressive, le tacrolimus, mérite d'être testée chez le cheval. En effet, cet agent immunosuppresseur a un type d'action similaire à la cyclosporine A, mais en plus puissant. De plus, la libération continue de tacrolimus à partir d'un implant intra-vitréen a montré une grande efficacité dans la suppression de l'inflammation associée à une uvéite expérimentale chez le lapin. Il serait intéressant de mettre au point un implant à libération continue de tacrolimus, similaire à celui de la cyclosporine A. [38]

Lors de phase de latence, de nouvelles approches thérapeutiques semblent indispensables pour dévier les barrières oculaires naturelles et prévenir les récurrences. Nous avons vu que les implants à libération continue de molécules représentent un de ces moyens. A plus long terme, on pourrait imaginer des vecteurs, dont le rôle serait de libérer des gènes au niveau de chaque segment oculaire, dans le traitement des maladies congénitales et acquises. [26]

Des études futures pourraient associer les réponses microbiennes et auto-immunes afin de définir une cause et une pathogénèse spécifiques de l'URE. Des études spécifiques devraient définir la relation génétique entre des haplotypes ELA spécifiques et les différentes formes de l'uvéite équine, identifier précisément les antigènes et les réponses immunitaires impliquées dans l'immunopathogénèse de l'uvéite, et déterminer la relation des agents infectieux avec la réponse immunitaire. La connaissance de tels mécanismes pourra aider à la prévention et au

traitement de l'URE à travers l'immunorégulation d'une réponse immunitaire bien identifiée.[17]

## 4.2 Contribution de l'URE à la recherche sur l'uvéite auto-immune humaine

### 4.2.1 L'URE, un modèle spontané d'uvéite récurrente

L'URE et les uvéites humaines sont similaires dans leurs manifestations, leur incidence, le manque de traitement réellement efficace, et leur résultat final (la cécité). Des études cliniques et de laboratoires parallèles chez les rongeurs, les chevaux, et l'homme permettraient d'accroître la compréhension actuelle de l'immunopathogénèse de l'uvéite récurrente et de déterminer des cibles appropriées pour la prévention et le traitement, à la fois chez le cheval et chez l'homme. [17]

Les pathologies équinés qui ont un intérêt chez l'homme sont nombreuses : maladies infectieuses, tumeurs, désordres à médiation immune. [40] En particulier, l'URE et l'uvéite chez l'homme possèdent de nombreuses ressemblances : le cheval est la seule espèce, à part l'homme, qui développe spontanément des uvéites récurrentes ; puis, une inflammation continue est présente, malgré l'absence de signes cliniques, comme chez l'homme au stade latent d'uvéite. L'URE constitue donc un modèle spontané complet de l'uvéite auto-immune chez l'homme. [28]

### 4.2.2 Intérêt de l'URE dans l'étude de l'uvéite auto-immune humaine

Les études cliniques de l'URE représentent une opportunité unique d'étudier une uvéite qui :

- survient naturellement et spontanément, plutôt qu'induite en laboratoire,
- a un lien établi entre l'infection bactérienne et l'uvéite associée à l'immunité,
- implique une population relativement homogène et définie, dans laquelle l'anamnèse peut être précisément comparée aux traits pathologiques,
- permet l'identification et le dépistage des individus à risque,

- permet l'acquisition aisée de tissus et de sérum utiles, à n'importe quel stade de la maladie,
- apporte un cadre plus contrôlé que les études de l'uvéite humaine.

De la même façon, les épidémies d'uvéites associées à la leptospirose chez l'homme apportent un aperçu complémentaire d'une population identifiable dans laquelle les réactifs spécifiques de l'homme, non disponibles pour les études équine, sont disponibles pour l'évaluation précise des mécanismes immunopathologiques. [17]

Nous avons vu que le cRALBP est un auto-antigène majeur dans l'uvéite récurrente équine spontanée. Il a récemment été démontré que le cRALBP est aussi un auto-antigène dans l'uvéite auto-immune chez l'homme, en révélant que 56% de patients atteints d'uvéite auto-immune possède des auto-anticorps anti-cRALBP sériques. [11]

#### 4.2.3 Limites du modèle d'URE

Beaucoup de critiques, concernant la pertinence de l'utilisation et de la comparaison des modèles animaux expérimentaux d'uvéite à l'uvéite chez l'homme, sont émises. La société actuelle est de plus en plus contre la recherche et les tests sur les animaux. Les modèles expérimentaux ne sont pas des représentations authentiques de l'uvéite chez l'homme. Les éléments déclenchant ou la prédisposition génétique varient d'une espèce à l'autre. L'extrapolation des données expérimentales n'est possible qu'en connaissant les limites de chaque modèle expérimental utilisé. [17]

Bien qu'il existe une multitude de syndromes cliniques chez le cheval et l'homme, certains traits communs de l'inflammation intraoculaire sont observés dans tous les cas. Le résultat d'uvéite récurrent sévère non contrôlée (perte de la vision) est une conséquence inacceptable chez l'homme comme chez le cheval. Chez le cheval, l'URE est une cause majeure de pertes économiques partout dans le monde, ce qui motive de nombreuses études d'intérêt diagnostique ou thérapeutique. Les recherches actuellement menées sur l'URE devraient apporter une meilleure compréhension des caractéristiques clinico-pathologiques de l'uvéite dans toutes les espèces, et les nouvelles thérapies en cours de développement chez le cheval pourraient mener à une amélioration du traitement chez l'homme, avec une diminution de la cécité chez ces deux espèces partout dans le monde. [28]

# Conclusion

Notre compréhension de l'URE a bien évolué depuis son évocation par Vegetius jusqu'à nos jours.

Sa pathogénèse est longtemps demeurée floue, mais on commence, depuis une dizaine d'années, à mieux en comprendre les mécanismes qui impliquent une prédisposition génétique avec une réponse immunitaire lymphocytaire de type Th1 enrôlant des auto-antigènes, une infection microbienne, ou les deux.

L'URE est une maladie grave, invalidante et la cause la plus fréquente de cécité chez le cheval. Beaucoup de progrès restent à faire si l'on veut éradiquer cette affection aux répercussions économiques importantes.

Le traitement classique des phases aiguës d'uvéites fondé sur l'administration topique et systémique de molécules à une fréquence élevée de manière prolongée rend difficile la gestion de ces chevaux, menant à terme à un échec thérapeutique et à la cécité. Aucun vaccin n'existe pour la prévention de l'URE chez le cheval.

De nouvelles avancées thérapeutiques ont vu le jour ces dernières années : la vitrectomie par voie postérieure et l'implant suprachoroïdien de CsA. Ces techniques chirurgicales font naître un nouvel espoir puisqu'elles diminuent la fréquence des récurrences d'uvéite et diminuent le risque de perte de la vision à long-terme.

De nouvelles recherches portant sur l'immunologie de l'URE, ainsi que des progrès en matière de thérapie et de prévention, offriront des possibilités de gestion supplémentaires et accessibles à tous dans l'avenir.

Le recul pris à propos des avancées thérapeutiques chez le cheval et l'analogie entre l'URE et l'uvéite auto-immune chez l'homme offre de nombreuses perspectives de recherche et de potentiels bénéfiques réciproques.

# Bibliographie

1. ANONYME. Images Google [en ligne]. Disponible sur <http://www.google.fr> (Page consultée en avril 2010).
2. BARNETT K.C., LAVACH J.D., CRISPIN S.M., et al. Color atlas and text of equine ophthalmology. C.V. Mosby, London, 1995, 38-39, p.66-170.
3. BARNETT K.C. Iris and ciliary body. In: BARNETT K.C., CRISPIN S.M., LAVACH D.J., et al. Equine ophthalmology : An atlas & text. 2<sup>nd</sup> edition. Edinburgh : Saunders, 2004, p.183-199.
4. BEGON E. Progrès dans le traitement des uvéites récidivantes du cheval. Etude bibliographique. Thèse de médecine vétérinaire. Créteil : école national vétérinaire d'Alfort, 2003, 69 p.
5. BRANDES K., WOLLANKE B., NIEDERMAIER G. et al. Recurrent uveitis in horses : vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospores. Journal of Veterinary Medicine series A-Physiology Pathology Clinical Medic, 2007, 54, p.270-275.
6. BROOKS D.E. Ocular emergencies and traumatism. In : AUER J.A., STICK J.A. Equine surgery, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia : Saunders, 1999, p.508-514.
7. BRYAN G., CHANEY N. Veterinary Ophthalmic Specialities, Inc. [en ligne]. Disponible sur [www.vetospec.com/images/0140\\_large-implants.jpg](http://www.vetospec.com/images/0140_large-implants.jpg) (Page consultée le 31 mars 2010).
8. BURNET Z. La visite d'achat du cheval : approche pratique sur CD-ROM interactif. Thèse de médecine vétérinaire. Lyon I : école national vétérinaire de Lyon, 2007, 128 p.
9. CASSE G. De la garantie des vices cachés ou rédhibitoires des équidés : historique, actualité, analyse jurisprudentielle. Thèse de médecine vétérinaire. Toulouse : école nationale vétérinaire de Toulouse, 2005, 148 p.

10. DAVIS J.L., GILGER B.C., ROBINSON M.R. Novel approaches to ocular drug delivery. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 2004, 2, p.195-205.
11. DEEG C.A. Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, 2008, 11, 1, p.61-65.
12. DEEG C.A. A proteomic approach for studying the pathogenesis of spontaneous equine recurrent uveitis (ERU). *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009, 128, 1-3, p.132-136.
13. DEEG C.A., EHRENHOFER M., THURAU S.R. et al. Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses. *Experimental Eye Research*, 2002, 75, p.127-133.
14. DEEG C.A., MARTI E., GAILLARD C., et al. Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9. *Equine Veterinary Journal*, 2004, 36, 1, p.73-75.
15. DEEG C.A., HAUCK S.M., AMANN B. et al. Major retinal autoantigens remain stably expressed during all stages of spontaneous uveitis. *Molecular Immunology*, 2007, 44, p.3291-3296.
16. DESBROSSE A.M., MIERE M., PRONOST S., VALON F. Uvéites équine et leptospirose. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 2003, 157, p.59-62.
17. DWYER A.E., GILGER B.C. Equine recurrent uveitis. In : GILGER B.C. *Equine ophthalmology*. London : Saunders, 2005, p.285-322.
18. GILGER B.C. Equine recurrent uveitis. In : ROBINSON N.E. *Current therapy in Equine medicine*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia : Saunders, 2002, p.468-473.
19. GILGER B.C. Equine recurrent uveitis. In : ROBINSON, N.E., SPRAYBERRY, K.A. *Current therapy in Equine medicine*, 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia : Saunders, Elsevier, 2009, p.635-638.

20. GILGER B.C., MICHAU T.M. Equine recurrent uveitis: new methods of management. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*, 2004, 20, p.417-427.
21. GILGER B.C., MALOK E., CUTTER K.V. et al. Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1999, 71, p.17-28.
22. GILGER B.C., MALOK E., STEWART T. et al. Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2000, 76, p.239-255.
23. GILGER B.C., MALOK E., STEWART T. et al. Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Veterinary Ophthalmology*, 2000, 3, p.105-110.
24. GILGER B.C., WILKIE D.A., DAVIDSON M.G., ALLEN J.B. Use of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device for treatment of equine recurrent uveitis. *American Journal of Veterinary Research*, 2001, 62, 12, p.1892-1896.
25. GILGER B.C., YANG P., SALMON J.H. et al. Expression of a chemokine by ciliary body epithelium in horses with naturally occurring recurrent uveitis and in cultured ciliary body epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research*, 2002, 63, 7, p.942-947.
26. GILGER B.C., SALMON J.H., WILKIE D.A. et al. A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2006, 47, p.2596-2605.
27. GOLDSBY R.A., QKINDT T.J., OSBORNE B.A. *Immunologie, le cours de Janis Kuby*. Paris : Dunod, 2001, 660 p.
28. GOUACHE J. *L'uvéite récurrente équine : actualités bibliographiques*. Thèse de médecine vétérinaire. Toulouse : école nationale vétérinaire de Toulouse, 2009, 101 p.

29. ISARD P.F. La vitrectomie postérieure dans la prévention et le traitement des uvéites récidivantes chez les équins. Techniques et résultats. *Pratique Vétérinaire Equine*, 2000, 32, 125, p.35-39.
30. ISARD P.F. L'uvéite récidivante équine se traite chirurgicalement. *La Semaine Vétérinaire*, 2003, 1080, 14 p.
31. JAPAUD S. Recherche d'une auto-immunisation uvéo-rétinienne dans les uvéites du cheval. Thèse de médecine vétérinaire, Nantes : école nationale vétérinaire de Nantes, 1993, 62 p.
32. JONGH O., CLERC B. Immunopathologie en ophtalmologie des animaux de compagnie: 1<sup>ère</sup> partie. *Le Point vétérinaire*, 1992, 23, 142, p.1055-1062.
33. JONGH O., CLERC B. Immunopathologie en ophtalmologie des animaux de compagnie : 2<sup>ème</sup> partie. *Le Point vétérinaire*, 1992, 24, 143, p.41-48.
34. KELLER R.L., HENDRIX D.V.H. New Surgical Therapies for the Treatment of Equine Recurrent Uveitis. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2005, 4, 1, p.81-86.
35. KRAWIECKI J.M. Le diagnostic des uvéites du cheval. *Bulletin des groupements techniques vétérinaires (GTV)*, 1995, 1, p.67-71.
36. KRAWIECKI J.M. L'étiologie des uvéites du cheval. *Pratique Vétérinaire Equine*, 1994, 26, p.181-186.
37. PINARD C.L. L'uvéite équine : ce qu'en pensent les chevaux ... *Médecin vétérinaire du Québec*, 2005, 35, p.136-140.
38. SAKURAI E., NOZAKI M., OKABE K. et al. Scleral plug of biodegradable polymers containing Tacrolimus (FK506) for experimental uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2003, 44, p.4845-4852.
39. SCHWINK K.L. Equine uveitis. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*, 1992, 8, p.557-574.

40. STEINBACH F., DEEG C., MANUEL S., WAGNER B. Equine immunology : offspring of the serum horse. *Trends in Immunology*, 2002, 23, 5, p.223-225.
41. TUOHY V.K., KINKEL R.P. Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2000, 48, p.347-351.
42. VALON F. Etude clinique, diagnostic et traitements des leptospiroses équinnes. *Pratique Vétérinaire Equine*, 1998, 30, 120, p.215-222.
43. ZARA J., DESBROSSE A.M. Les uvéites du cheval. *Pratique Vétérinaire Equine*, 2000, 32, 125, p.25-33.

# Annexes

## Annexe 1

La procédure chirurgicale de la vitrectomie est ainsi décrite :

- (1) Après une préparation stérile des paupières et de la surface cornéenne à l'aide d'un mélange de solution saline équilibrée et de gentamicine (20 mg dans 250 mL), et un drapé standard, le globe est stabilisé afin de dégager la conjonctive bulbaire dorsolatérale ;
- (2) Un volet conjonctival de 10 à 15 mm de longueur est réalisé en regard du limbe afin d'exposer la sclère ;
- (3) Pour la sclérotomie, différentes modalités sont possibles, selon l'instrumentation utilisée:
  - a. Elle peut être réalisée à l'aide d'un laser à dioxyde de carbone dont le faisceau est dirigé vers le centre du globe, de 12 à 14 mm du limbe selon la taille du cheval, ou à l'aide d'une lame à double tranchant, environ 10 mm caudalement au limbe en visant également le centre du globe. De cette manière, la pénétration du globe oculaire se fait à travers la pars plana ciliaris, ceci afin d'éviter les traumatismes envers la rétine ou le corps ciliaire (figure 14).
  - b. Une ou deux incisions sclérales sont réalisées, selon le type de vitréotome utilisé. Lorsqu'il s'agit d'un vitréotome combinant l'irrigation et la succion, une seule incision est faite à 12h. Lorsque le vitréotome et la ligne d'irrigation sont indépendants, deux incisions sont faites à 11h et à 1h.
- (4) Lors de vitrectomie à double-port, la ligne d'irrigation est introduite la première, suturée à la sclère, puis suivie de la seconde incision accueillant le vitréotome pour chambre postérieure. Le vitréotome de chambre antérieure, à irrigation coaxiale, est introduit dans le vitré à travers l'unique plaie de sclérotomie (photographie 1 en annexe).
- (5) Les débits d'aspiration et d'irrigation doivent être réglés de façon à maintenir une pression intraoculaire (PIO) constante d'environ 40 mmHg durant toute la vitrectomie.
- (6) Le vitréotome étant introduit et les réglages maîtrisés, on procède à la vitrectomie en commençant par le centre du vitré, puis en s'éloignant progressivement en direction de la périphérie. L'ensemble du matériel inflammatoire visualisé sous forme d'opacités est incisé et aspiré, l'objectif étant d'enlever le plus possible de vitré (supérieur à 90%).
- (7) La cavité vitrénne est irriguée avec une solution saline équilibrée (Balanced Salt Solution®, Alcon) additionnée de gentamicine à la concentration de 20 mg dans 250 mL. Ce même type de fluide est utilisé pour remplacer le volume aspiré.

(8) En appuyant sur la sclère à l'aide d'un instrument, le corps ciliaire est amené en regard de l'ouverture pupillaire afin d'être débarrassé d'éventuelles membranes inflammatoires présentes à son niveau.

(9) A la fin de la procédure, une PIO de 50 mmHg est rétablie. Le vitréotome, ainsi que la canule d'irrigation, si elle est indépendante, sont retirés et les incisions sclérales aussitôt refermées (ce qui est facilement obtenu si l'on a placé à l'avance les sutures sclérales).

(10) La suture de la sclérotomie est faite en apposant les marges de la plaie grâce à un surjet continu de polyglactin 910 6-0 (Vicryl®, Ethicon), suivie de la suture du volet conjonctival bulbaire avec le même type de fil, ou avec du polyglecaprone 6-0 ou 5-0.

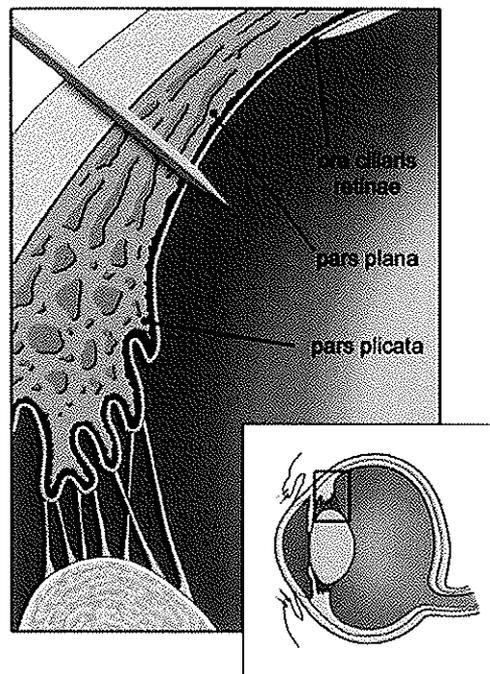


Figure 14 : Schéma d'un œil en coupe transversale indiquant la localisation de la sclérotomie lors de vitrectomie trans-pars plana.

Le point d'entrée dans le vitré est idéalement réalisé dans la pars plana, évitant ainsi la pars plicata et la rétine afin de minimiser les risques d'hémorragie et de décollement de rétine.

D'après KELLER ET HENDRIX, 2005 (tous droits réservés à Elsevier Inc.).

## Annexe 2

La procédure chirurgicale de l'implant intra-vitréen de CsA est décrite :

- 1) Après préparation stérile de l'oeil et stabilisation du globe oculaire, une incision conjonctivale bulbaire de 5 mm de longueur est faite à l'aspect dorsotemporal de l'oeil, parallèlement et 10 mm postérieurement au limbe ;
- 2) Une sclérotomie de pleine épaisseur de 4 mm de longueur est réalisée 10 mm postérieurement au limbe, en regard de l'incision conjonctivale, cette localisation permet un abord du vitré à travers la pars plana ;
- 3) L'implant est positionné dans le vitré à travers la plaie de sclérotomie et la pars plana (figure 15) ;
- 4) Il est ancré à la sclère grâce à un point de suture, réalisé avec un fil de nylon 6/0, et passant par la tige de l'implant ;
- 5) Une petite vitrectomie est réalisée en regard du site de sclérotomie, afin d'éviter un prolapsus du vitré suite à l'introduction de l'implant ;
- 6) La sclère est suturée avec le type de fil précédent ou à l'aide de fils synthétiques résorbables 4/0, 5/0, ou 6/0;
- 7) La suture de la conjonctive recouvrant la sclérotomie est faite à l'aide d'un polyglactin 910/6-0 (Vicryl, Ethicon).

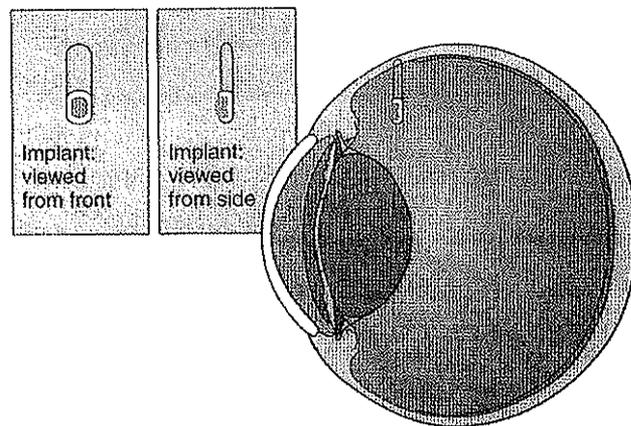


Figure 15 : Site d'implantation chirurgicale d'un dispositif intra-vitréen de libération continue de cyclosporine A chez le cheval.

Vues frontale (a) et latérale (b) schématiques de l'implant de CsA ; (c) Coupe transversale schématique d'un oeil ayant reçu un implant intravitréen de CsA. Suite à une incision conjonctivale dorso-latérale, une sclérotomie de pleine épaisseur de 4 mm est faite 10 mm postérieurement et parallèlement au limbe. L'implant est placé dans le vitré à travers l'incision et la pars plana et ancré à la sclère à l'aide d'une unique suture.

D'après GILGER et al., 2001.

### Annexe 3

La procédure chirurgicale de l'implant suprachoroïdien de CsA est ainsi décrite (figure 16) :

- 1) Après préparation stérile de l'oeil et stabilisation du globe oculaire, le cadran dorso-latéral du globe est identifié. L'application locale de phényléphrine à 2,5% peut réduire le saignement.
- 2) Une incision conjonctivale longue de 10 mm est réalisée parallèlement et approximativement 8 mm caudalement au limbe et juste latéralement à l'insertion du muscle droit dorsal. La cautérisation est généralement nécessaire.
- 3) Un volet scléral de 7mm exposant l'uvée sous-jacente est créé au travers de l'incision conjonctivale. L'uvée, noire, devient visible à travers la sclère.
- 4) Le dispositif de CsA est placé sous le volet scléral, dans l'incision, au contact du tissu uvéal. L'attention est portée à minimiser la manipulation de l'implant avec la main ; il n'est pas recommandé d'utiliser des pinces à dents.
- 5) Le volet scléral est fermé, suivi de la suture de la conjonctive recouvrant la sclérotomie, à l'aide d'un polyglactin 910 5-0 ou 6-0 (Vicryl®, Ethicon).

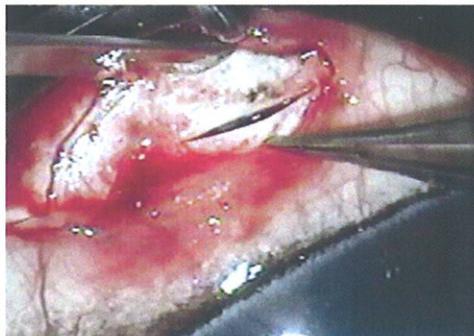


Figure 16 : Procédure chirurgicale d'implantation dans l'espace supra-choroïdien du dispositif à réservoir de CsA chez le cheval.

Un volet scléral de 7 mm<sup>2</sup> d'épaisseur partielle de 90 à 95% de profondeur au centre est fait 10 mm postérieurement au limbe supérieur temporal;

L'implant de cyclosporine est placé sous le volet scléral, à proximité même du tissu uvéal sous-jacent ;

D'après KELLER et HENDRIX, 2005 et GILGER et al., 2006 (tous droits réservés à Elsevier Ed. et Association for Research in Vision and Ophthalmology).

## Annexe 4

Procédure chirurgicale de l'énucléation (figure 17) :

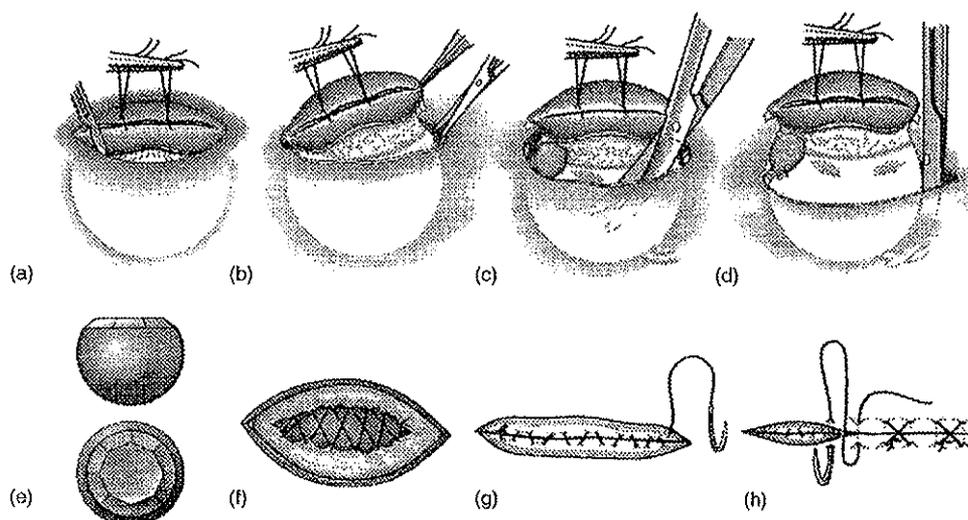


Figure 17 : Enucléation trans-palpébrale chez le cheval.

- (a) Les paupières sont suturées ensemble et la peau est incisée de 5 à 7 mm du bord palpébral;
- (b) Les adhérences nasales et temporales des paupières sont sectionnées. Une dissection mousse à l'aide de ciseaux est poursuivie jusqu'à l'adhérence conjonctivale du limbe ;
- (c) Les insertions musculaires extrinsèques sont séparées de la sclère par des ciseaux. Une attention doit être portée à ne pas enlever la glande lacrymale temporale ni la glande de la troisième paupière ;
- (d) Le globe oculaire est élevé précautionneusement de façon à ce que le nerf optique et le muscle rétracteur de l'oeil puissent être incisés à l'aide de ciseaux Mayo courbes ou à énucléation ;
- (e) L'implant orbital en gomme de silicone est taillé avant d'être placé (vue latérale au-dessus, vue de face en-dessous) ;
- (f) Les tissus et le fascia périorbitaires sont refermés au-dessus de l'implant par des sutures résorbables. La pénicilline G est injectée en arrière de l'implant (250 000 UI) ;
- (g) Le tissu sous-cutané est refermé et de la pénicilline G est injectée en avant de la prothèse ;
- (h) La peau est fermée par des points en croix.

D'après SEVERIN, 1998.

# Table des matières

Remerciements .....	4
Sommaire.....	6
Liste des abréviations .....	8
1ère partie : DONNEES GENERALES SUR LES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL .....	11
1 DEFINITION .....	11
2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	15
<b>2.1 Prévalence .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Facteurs de prédisposition.....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Age .....	16
2.2.2 Sexe .....	16
2.2.3 Race.....	17
2.2.4 Facteurs génétiques .....	18
2.2.4.1 Haplotype .....	18
2.2.4.2 Phénotype.....	19
2.2.5 Facteurs environnementaux.....	20
2.2.5.1 Conditions d'hygiène.....	20
2.2.5.2 Saison et climat .....	21
2.2.5.3 Séropositivité.....	21
2.2.5.4 Vaccination.....	21
3 ETIOLOGIE .....	21
<b>3.1 Origine de l'inflammation initiale de l'uvée .....</b>	<b>21</b>
3.1.1 Uvéites d'origines traumatiques.....	22
3.1.2 Uvéites d'origines infectieuses.....	22
3.1.2.1 Infection bactérienne.....	22
3.1.2.2 Infection virale .....	23
3.1.2.3 Infection mycosique.....	23
3.1.3 Uvéites d'origine parasitaires.....	23
3.1.4 Uvéites néoplasiques .....	24
3.1.5 Uvéites dysimmunitaires .....	24
3.1.5.1 Uvéites auto-immunes .....	24
3.1.5.2 Uvéites par hypersensibilité.....	25
<b>3.2 Origine des récédives .....</b>	<b>25</b>
3.2.1 Mécanismes immunopathologiques .....	25
3.2.2 Fragilisation de l'oeil .....	26
4 SYMPTOMES ET SEQUELLES .....	26
<b>4.1 Symptômes en phase aiguë .....</b>	<b>26</b>
4.1.1 Symptômes généraux .....	26
4.1.2 Symptômes oculaires.....	26
<b>4.2 Séquelles demeurant en phase de repos .....</b>	<b>27</b>
5 DIAGNOSTIC.....	30
<b>5.1 Clinique .....</b>	<b>30</b>
5.1.1 En phase aiguë.....	30
5.1.2 En phase de latence .....	32
5.1.3 En visite d'achat .....	33

<b>5.2</b>	<b>Etiologique</b> .....	<b>33</b>
<b>5.3</b>	<b>Différentiel</b> .....	<b>35</b>
<b>5.4</b>	<b>Pronostic</b> .....	<b>36</b>
5.4.1	Pronostic de récurrence .....	37
5.4.2	Conséquences dégénératives et cicatricielles des crises d'uvéite .....	37
5.4.2.1	<i>Modifications du segment antérieur de l'oeil</i> .....	37
5.4.2.2	<i>Cataracte et luxation du cristallin</i> .....	38
5.4.2.3	<i>Synérèse du vitré</i> .....	38
5.4.2.4	<i>Rétinohoroidite et décollement de rétine</i> .....	39
5.4.2.5	<i>Glaucome et phtisie bulbaire</i> .....	39
5.4.3	Pronostic visuel .....	39
2 <sup>ème</sup>	<b>partie : IMMUNOLOGIE ET UVEITE RECIDIVANTE EQUINE</b> .....	<b>43</b>
1	<b>NOTIONS D'IMMUNOLOGIE OCULAIRE</b> .....	<b>43</b>
1.1	<b>Isolement immunologique de l'œil</b> .....	<b>43</b>
1.1.1	Barrières anatomiques .....	43
1.1.2	Drainage lymphatique et circulation sanguine .....	44
1.1.3	Milieu hostile au déroulement de la réponse immunitaire .....	44
1.2	<b>Statut particulier de l'uvéé</b> .....	<b>45</b>
2	<b>MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES A L'ORIGINE DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL</b> .....	<b>46</b>
2.1	<b>Rappels immunologiques</b> .....	<b>46</b>
2.1.1	Hypersensibilité.....	46
2.1.2	Auto-immunité .....	48
2.2	<b>L'épisode initial d'uvéite</b> .....	<b>49</b>
2.3	<b>La récurrence des uvéites</b> .....	<b>50</b>
2.3.1	Une réaction inflammatoire à médiation immune.....	50
2.3.1.1	<i>Au sein de l'oeil</i> .....	50
2.3.1.2	<i>Au sein de la glande pinéale</i> .....	52
2.3.2	La réponse de type Th1 .....	53
2.3.3	Les mécanismes auto-immuns .....	55
2.3.3.1	<i>Eléments de preuve</i> .....	55
2.3.3.1.1	Mise en évidence de cellules auto-réactives .....	55
2.3.3.1.2	Identification des auto-antigènes .....	56
2.3.3.1.3	Induction d'une uvéite expérimentale.....	57
2.3.3.2	<i>La réaction auto-immune</i> .....	59
2.3.3.2.1	Mimétisme moléculaire .....	59
2.3.3.2.2	Domages tissulaires de voisinage .....	60
2.3.3.2.3	L'expression constante à augmentée des autoantigènes.....	60
2.3.3.2.4	Extension d'épitopes.....	61
2.3.4	Anomalie de la régulation de la réponse immunitaire et activation de voisinage .....	63
2.3.4.1	<i>Dysfonctionnement des cellules régulatrices</i> .....	64
2.3.4.2	<i>Défaut de maintien de la barrière hémato-rétinienne</i> .....	65
2.3.4.3	<i>Un environnement pro-inflammatoire</i> .....	66
2.4	<b>Cas particulier : Leptospira</b> .....	<b>66</b>
2.4.1	Toxicité directe par persistance intraoculaire de Leptospira.....	68
2.4.2	Synthèse des hypothèses auto-immunes et leptospirose .....	71
2.4.3	Modulation de la réponse immunitaire par les leptospires intraoculaires.....	72
3 <sup>ème</sup>	<b>partie : TRAITEMENTS DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL</b> .....	<b>75</b>

1	<b>GESTION DE L'ENVIRONNEMENT</b> .....	75
1.1	<b>En phase active</b> .....	75
1.2	<b>En phase de latence</b> .....	76
2	<b>TRAITEMENT CLASSIQUE</b> .....	77
2.1	<b>Traitement symptomatique</b> .....	77
2.1.1	Buts.....	77
2.1.2	Principes .....	78
2.1.3	Moyens .....	78
2.1.3.1	<i>Anti-inflammatoires</i> .....	78
2.1.3.2	<i>Cycloplégiques et mydriatiques</i> .....	79
2.1.3.3	<i>Antibiotiques</i> .....	80
2.1.3.4	<i>Autres</i> .....	81
2.1.4	Limites.....	81
2.2	<b>Traitement étiologique</b> .....	82
2.2.1	Antibiotiques .....	82
2.2.2	Immunosuppresseurs .....	82
2.2.3	Anti-parasitaires .....	83
2.3	<b>Traitements alternatifs</b> .....	83
2.3.1	Injection intra-camérale de TPA .....	83
2.3.2	Autres .....	84
2.4	<b>Conduite à tenir face aux séquelles</b> .....	84
2.4.1	Enucléation/prothèse .....	85
2.4.2	Chirurgie de la cataracte.....	85
2.5	<b>Moyens de prévention des récurrences</b> .....	85
2.5.1	Traitement anti-inflammatoire au long cours.....	85
2.5.2	Injection intra-vitréenne de gentamicine.....	86
2.5.3	« Vaccination contre l'URE ».....	87
3	<b>NOUVEAUX TRAITEMENTS</b> .....	88
3.1	<b>Vitrectomie</b> .....	89
3.1.1	Principe.....	89
3.1.2	Sélection des patients .....	90
3.1.3	Technique chirurgicale.....	91
3.1.3.1	<i>Rappels anatomiques</i> .....	91
3.1.3.2	<i>Matériel</i> .....	91
3.1.3.2.1	Le matériel d'observation.....	91
3.1.3.2.2	Le matériel chirurgical.....	92
3.1.3.3	<i>Préparation et anesthésie du cheval</i> .....	93
3.1.3.3.1	Le bilan pré-opératoire .....	93
3.1.3.3.2	Le traitement pré-opératoire .....	93
3.1.3.3.3	Anesthésie, installation et préparation aseptique.....	94
3.1.3.4	<i>Étapes chirurgicales</i> .....	95
3.1.3.5	<i>Traitement post-opératoire</i> .....	95
3.1.4	Résultats .....	96
3.1.4.1	<i>Arrêt des récurrences</i> .....	96
3.1.4.2	<i>Conservation de la vision</i> .....	96
3.1.4.3	<i>Conservation du globe oculaire</i> .....	97
3.1.5	Complications.....	97
3.1.6	Intérêts .....	99
3.1.7	Limites.....	100
3.2	<b>Différents implants à libération continue</b> .....	102

3.2.1	Principe.....	102
3.2.2	Implant intra-vitréen de cyclosporine A.....	103
3.2.2.1	<i>Technique chirurgicale</i> .....	104
3.2.2.2	<i>Résultats</i> .....	104
3.2.2.3	<i>Complications</i> .....	104
3.2.3	Implant suprachoroïdien de CsA (lamellaire scléral profond).....	105
3.2.3.1	<i>Technique chirurgicale</i> .....	105
3.2.3.2	<i>Résultats</i> .....	106
3.2.3.3	<i>Complications</i> .....	107
3.2.4	Implant épiscléral de CsA .....	107
3.2.4.1	<i>Technique chirurgicale</i> .....	107
3.2.4.2	<i>Résultats</i> .....	108
3.2.4.3	<i>Complications</i> .....	108
3.2.5	Synthèse sur les techniques d'implantation de CsA.....	108
3.2.5.1	<i>Sélection des patients</i> .....	108
3.2.5.2	<i>Gestion péri-opératoire</i> .....	109
3.2.5.3	<i>Intérêts</i> .....	110
3.2.5.4	<i>Limites</i> .....	111
<b>3.3</b>	<b>Enucléation/prothèse</b> .....	<b>112</b>
<b>4</b>	<b>PERSPECTIVES D'AVENIR</b> .....	<b>114</b>
<b>4.1</b>	<b>Perspectives de recherche chez le cheval</b> .....	<b>114</b>
4.1.1	Elucidation de la pathogénie de l'URE .....	114
4.1.2	Futurs outils diagnostiques.....	115
4.1.3	Perspectives thérapeutiques.....	116
<b>4.2</b>	<b>Contribution de l'URE à la recherche sur l'uvéite auto-immune humaine</b> ....	<b>118</b>
4.2.1	L'URE, un modèle spontané d'uvéite récurrente.....	118
4.2.2	Intérêt de l'URE dans l'étude de l'uvéite auto-immune humaine.....	118
4.2.3	Limites du modèle d'URE.....	119
	Conclusion.....	120
	Bibliographie .....	121
	Annexes .....	126
	Annexe 1.....	126
	Annexe 2.....	128
	Annexe 3.....	130
	Annexe 4.....	131
	Liste des figures.....	136
	Liste des tableaux .....	137
	Serment de Galien .....	138

# Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'œil.....	12
Figure 2 : photo d'un Warmblood Européen .....	17
Figure 3 : Appaloosa à robe de base claire.....	20
Figure 4 : Appaloosa à robe de base foncée .....	20
Figure 5 : test à la fluorescéine .....	31
Figure 6 : Cataracte chez le cheval .....	38
Figure 7 : Infiltration lymphocytaire du corps ciliaire et de l'iris lors d'URE.....	51
Figure 8 : Infiltration du corps ciliaire et de la choroïde par des lymphocytes T et B lors d'URE.....	52
Figure 9 : photos de leptospires .....	67
Figure 10 : Procédure d'injection dans la chambre antérieure de l'œil.....	84
Figure 11 : Injection intra-vitréenne chez le cheval.....	86
Figure 12 : Vitrectomie trans-pars plana en cours de réalisation.....	95
Figure 13 : Prothèses intraoculaires en silicone destinées à l'implantation intra orbitaire chez le cheval.....	113
Figure 14 : Schéma d'un œil en coupe transversale indiquant la localisation de la sclérotomie lors de vitrectomie trans-pars plana.....	127
Figure 15 : Site d'implantation chirurgicale d'un dispositif intra-vitréen de libération continue de cyclosporine A chez le cheval.....	129
Figure 16 : Procédure chirurgicale d'implantation dans l'espace supra-choroïdien du dispositif à réservoir de CsA chez le cheval.....	130
Figure 17 : Enucléation trans-palpébrale chez le cheval.....	131

# Liste des tableaux

Tableau I : classification clinique de l'URE .....	13
Tableau II : Diagnostic clinique de l'URE : signes cliniques en phase aiguë et en phase quiescente d'uvéite .....	29
Tableau III : syndromes « mascarade » dans le diagnostic différentiel de l'URE .....	41

# Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3314

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **TITRE : L'uvéite récidivante équine et son traitement**

### **RESUME :**

L'uvéite récidivante est la première cause de cécité chez le cheval. Elle sert de modèle animal d'uvéite spontanée pour l'homme. L'URE a fait l'objet de nombreuses études qui essaient de comprendre les mécanismes immunologiques mis en jeu afin d'en déduire des approches de traitements différents. Les connaissances actuelles indiquent une prédisposition génétique de certains individus pour une réponse immunitaire lymphocytaire de type Th1 impliquant des auto-antigènes oculaires, une infection par *Leptospira*, ou les deux. Il n'existe aucun vaccin contre l'URE mais de nouveaux traitements ont vu le jour : il s'agit de la vitrectomie par voie postérieure et de la pose d'implants de cyclosporine A dans le vitré. Ce sont actuellement les techniques les plus efficaces.

---

## **TITLE : Equine recurrent uveitis and its treatment**

### **ABSTRACT :**

Equine recurrent uveitis is the most common cause of blindness in horses and is an animal model for spontaneous uveitis in man. ERU has been the subject of numerous studies to understand the immunological mechanisms involved in order to define and perfect new therapeutic treatments. Current knowledge clearly indicates a genetic predisposition for either an immune Th1-lymphocyte mediated reaction involving ocular auto-antigens, or infection by *Leptospira*, or both. No vaccine against ERU exists, however new treatments have been developed : posterior vitrectomy and the implantation of an intravitreal sustained-release cyclosporine A delivery device. These two techniques are currently the most effective in preventing recurrences and maintaining vision.

---

**DISCIPLINE :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :** uvéite récidivante, cheval, oeil, immunologie, traitement.

---

Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland 87025 Limoges Cedex