



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 3467](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/3467)

**To cite this version :**

GOUACHE, Jeanne. *L'uvéite récurrente équine : actualités bibliographiques*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2009, 101 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

---

# L'UVEITE RECURRENTE EQUINE : ACTUALITES BIBLIOGRAPHIQUES

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 2009  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Jeanne, Hélène, Gisèle GOUACHE**  
Née le 8 février 1985, à Chartres

---

Directeur de thèse : **M. le Professeur Alain REGNIER**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Jean-Louis ARNE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Alain REGNIER**  
**Mme Séverine BOULLIER**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. A. MILON

**Directeurs honoraires** M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

**Professeurs honoraires** :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*  
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*  
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie et Thérapeutique*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*  
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*  
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**INGENIEUR DE RECHERCHE**

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique Equine*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine, Ophtalmologie*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DOSSIN Olivier**, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

**MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL**

- Mlle **BUCK-ROUCH**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*  
M. **SEGUELA Jérôme**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **GIN Thomas**, *Production et pathologie porcine*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*  
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

# REMERCIEMENTS

*A notre Président de jury de thèse,*

**Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE**

Professeur des Universités.

Praticien Hospitalier.

*Ophthalmologie.*

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury,

Hommages respectueux.

*A notre jury de thèse,*

**Monsieur le Professeur Alain REGNIER**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

*Physiopathologie oculaire.*

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

Sincères remerciements.

**Madame la Docteure Séverine BOULLIER**

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

*Immunologie générale et médicale.*

Qui m'a aidée dans la réalisation de ce travail avec beaucoup de disponibilité et d'attention et qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

*A mes parents,*

Pour la merveilleuse enfance que vous m'avez offerte et pour toutes les belles et bonnes choses que vous m'avez fait découvrir au cours de nos virées gastronomico-culturelles.

*Chantal*, j'espère devenir une femme aussi forte que toi.

*Antoine*, ta générosité est un modèle pour moi.

Merci pour votre soutien inconditionnel et l'Amour que vous me donnez.

*A ma « grande » sœur et mon grand frère,*

Pour toutes ces années partagées entre complicité et disputes.

*Marie*, pour tes précieux conseils de sœur et pour la passion du cheval que tu m'as transmise.

*Pierre-Damien*, pour avoir été mon compagnon de jeu et pour me faire toujours autant rire par les noms d'oiseaux dont tu nous affubles (la vieille faisane restant mon préféré !).

*A vous quatre*, parce que nous avons encore tant de choses à partager.

*A mes grands-parents de Beauce et de Bretagne,*

*A Camille et Mathilde,*

Parce qu'il faut du courage lorsque l'on atterrit dans notre famille de fous !

*Aux Landais, Pascale, Serge, Camille,*

Pour votre sens de l'accueil et de la fête. Vive Dax, vive la feria !

*A Stéphane K,*

Pour m'avoir enseigné l'art de monter à cheval, à ta façon.

*A l'équipe des internes équins de Saint-Hyacinthe,*

*Laurence, Myriam, Guillaume, Johanne, Agathe, Perrine, Julie,*

*Et aux pièces rajoutées,*

*Pauline l'exotique, Aurélie la canine, Marion et Clara les bovines,*

Pour cette « ostie » de fabuleuse année d'internat passée à St-Hyahya entre chevaux, boulot, (dodo), brunchs, Bouffons, fous rires et excursions nature ou citadines... Je regretterai longtemps l'équipe exceptionnelle que nous avons formée.

*A toute l'équipe des résidents, cliniciens, techniciens et animaliers de l'Hôpital Equin de Saint-Hyacinthe,*

Pour cette ambiance de travail si agréable, où règnent l'excellence, le savoir, la pédagogie, et la bonne humeur.

Merci pour cette année inoubliable passée au Québec.

*A Pauline, Emilie, Claire, Perrine, Claire-Marie et Jee-Bee,*

Pour ces années-lycée qui n'auraient pas été si épanouissantes sans votre amitié.

*Aux vétos Toulousains,*

*Mes doc' Kara, Yannick, Davy, Elise, Sydney, Jérémy, Mélanie, Aurélien,*

Pour m'avoir si bien accueillie et initiée à la vie de l'ENVT.

*Mes co-promos Delphine, Sno, Alex, Marion, Myriam, Ariane, Anne L, Anne P, Mado, Majida, Baptiste, Guillaume, Mathieu, Thomas, Flo, FX, Léni, Mickael, Alex B,...*

*Et les autres, Katia, Zorba, Chef...*

Pour tous ces cafés, préchauff', booms, boomettes et inter-écoles (inter-picoles) mémorables.

*Baptiste*

Pour ton soutien dans les mauvais moments. Encore merci.

*Mes supers poulots Hélène, Marie, Sophie, Laure, Aurélie, Laura, Nicolas, Thomas, Vincent, Evence, ...*

Pour le coup de jeune que vous m'avez redonné pendant cette dernière année à l'Ecole !

*A Nathaniel,*

Des surprises que me réserve la vie, tu es la plus charmante.

" La gloire et le plaisir, la honte et les tourments,

Tout doit être commun entre de vrais amants"

*Corneille, Extrait de Cinna.*



# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>I. EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>9</b>
A. <i>Prévalence</i>	9
1. En Europe	9
2. Aux Etat-Unis	9
B. <i>Agents initiateurs d'uvéite</i>	10
1. Traumatisme	10
2. Infection	10
a) Organismes bactériens	10
b) Organismes viraux	11
c) Organismes mycosiques	11
d) Parasites	11
3. Néoplasies	12
4. Dysimmunité	12
a) Uvéites auto-immunes	12
b) Uvéites par hypersensibilité	12
C. <i>Facteurs de prédisposition</i>	13
1. Race	13
2. Facteurs génétiques	14
a) Haplotype	14
b) Phénotype	15
3. Age	15
4. Sexe	15
5. Facteurs environnementaux	16
a) Conditions d'hygiène	16
b) Saison et climat	16
c) Séropositivité	16
d) Vaccination	16
<b>II. IMMUNOLOGIE ET URE</b>	<b>17</b>
A. <i>L'épisode initial d'uvéite : inflammation uvéale due à l'atteinte du privilège immunitaire intraoculaire</i>	17
B. <i>La récurrence des uvéites : modalités de la réponse inflammatoire</i>	19
1. Une réaction inflammatoire à médiation immune	19
a) Au sein de l'œil	19
b) Au sein de la glande pinéale	21
2. La réponse induite est de type Th1	21
3. Des mécanismes auto-immuns pour expliquer la récurrence des uvéites	23
a) Eléments de preuve	23
(1) Mise en évidence d'agents auto-réactifs	23
(2) Identification des auto-antigènes	24
(3) Induction d'une uvéite expérimental similaire à la maladie spontanée	24
b) Initiation et perpétuation de la réaction auto-immune	26

(1)	Mimétisme moléculaire	26
(2)	Dommages tissulaires de voisinage	26
(3)	Une expression constante à augmentée des auto-antigènes lors d'URE	27
(4)	Extension d'épitopes	27
4.	Anomalie de la régulation de la réponse immunitaire et activation de voisinage	29
a)	Dysfonctionnement des cellules régulatrices	29
b)	Défaut de maintien de la barrière hémato-rétinienne	30
c)	Un environnement pro-inflammatoire	31
C.	<i>Une cause majeure d'URE: Leptospira</i>	32
1.	Toxicité directe par persistance intraoculaire de <i>Leptospira</i>	33
2.	Synthèse possible des hypothèses auto-immunes et de la leptospirose	35
3.	Une modulation de la réponse immunitaire par les leptospires intraoculaires	35
<b>III.</b>	<b>DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC</b>	<b>37</b>
A.	<i>Clinique</i>	37
1.	En phase aiguë d'uvéite	37
2.	En phase quiescente d'uvéite	38
3.	Dans le cadre d'une visite d'achat	38
B.	<i>Etiologique</i>	39
C.	<i>Différentiel</i>	41
D.	<i>Pronostic</i>	41
1.	Pronostic de récurrence	41
2.	Conséquences dégénératives et cicatricielles des crises d'uvéite	42
a)	Modifications du segment antérieur de l'œil	42
b)	Cataracte et luxation du cristallin	42
c)	Synérèse du vitré	42
d)	Rétinohoréïdite et décollement de rétine	43
e)	Glaucome et phtisie bulbaire	43
3.	Pronostic visuel	43
<b>IV.</b>	<b>TRAITEMENTS ACTUELS DE L'URE</b>	<b>45</b>
A.	<i>Gestion environnementale : mesures hygiéniques visant à diminuer l'incidence de l'URE</i>	45
1.	En phase active	45
2.	En phase quiescente	45
B.	<i>Traitement médical</i>	47
1.	Traitement usuel des phases aiguës d'uvéite : traitement symptomatique	47
a)	Buts et principes du traitement	47
b)	Moyens thérapeutiques	47
(1)	Anti-inflammatoires	47
(2)	Cycloplégiques et mydriatiques	48
c)	Limites	48
2.	Traitement étiologique	49
a)	Antibiotiques	49
b)	Immunosuppresseurs	49
c)	Anti-parasitaires	50
3.	Injection intra-camérale de TPA	50

4.	Traitements alternatifs	51
5.	Traitements au long cours de prévention des récurrences : limiter les récurrences	52
a)	Traitement anti-inflammatoire	52
b)	Injection intra-vitréenne de gentamicine	52
c)	Vaccination « contre l'URE »	54
C.	<i>Traitement chirurgical</i>	55
1.	Vitrectomie	55
a)	Principe	55
(1)	Technique chirurgicale	55
(2)	Résultats	58
(a)	Arrêt des récurrences	58
(b)	Conservation de la vision	58
(c)	Conservation du globe oculaire	59
(3)	Complications	59
(4)	Sélection des patients	60
(5)	Gestion péri-opératoire	61
(6)	Intérêts	61
(7)	Limites	62
2.	Implant à libération continue	63
a)	Principe	63
b)	Implant intra-vitréen de cyclosporine A	64
(1)	Technique chirurgicale	65
(2)	Résultats	66
(3)	Complications	67
c)	Implant suprachoroïdien de CsA (lamellaire scléral profond)	68
(1)	Technique chirurgicale	68
(2)	Résultats	69
(3)	Complications	69
d)	Implant épiscléral de CsA	70
(1)	Technique chirurgicale	70
(2)	Résultats	70
(3)	Complications	70
e)	Synthèse sur les techniques d'implantation de CsA	71
(1)	Sélection des patients	71
(2)	Gestion péri-opératoire	71
(3)	Intérêts	72
(4)	Limites	72
3.	Enucléation/prothèse	73
<b>V.</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>76</b>
A.	<i>Environnement</i>	76
B.	<i>Vaccination contre la leptospirose</i>	76
<b>VI.</b>	<b>PERSPECTIVES</b>	<b>78</b>
A.	<i>Perspectives de recherche chez le cheval</i>	78
1.	Elucidation de la pathogénie de l'URE	78
2.	Futurs outils diagnostiques	78
3.	Perspectives thérapeutiques	79

<i>B. Contribution de l'URE à la recherche sur l'uvéite auto-immune humaine</i>	<i>81</i>
1. L'URE, un modèle spontané d'uvéite récurrente à composante auto-immune pour l'homme	81
2. Intérêt de l'URE dans l'étude de la pathogénie de l'uvéite auto-immune humaine	81
3. Intégration du modèle de l'URE dans les essais thérapeutiques	82
4. Limites du modèle d'URE	82
<b>CONCLUSION</b>	<b>83</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>85</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>95</b>
<b><u>Tableau 1</u></b> : Diagnostic clinique de l'URE : signes cliniques en phase aiguë et en phase quiescente d'uvéite.	<b>98</b>
<b><u>Tableau 2</u></b> : Syndromes « mascarade » dans le diagnostic différentiel de l'URE.	<b>99</b>
<b><u>Tableau 3</u></b> : Posologies, indications et précautions d'usage des molécules utilisées pour le traitement des uvéites en phase aiguë chez le cheval.	<b>100</b>
<b><u>Photographie 1</u></b> : Vitrectomie trans-pars plana en cours de réalisation.	<b>95</b>
<b><u>Photographie 2</u></b> : Procédure chirurgicale d'implantation dans l'espace supra-choroïdien du dispositif à réservoir de CsA chez le cheval.	<b>97</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b><u>Figure 1</u></b> : Infiltration lymphocytaire du corps ciliaire et de l'iris lors d'URE.	18
<b><u>Figure 2</u></b> : Infiltration du corps ciliaire et de la choroïde par des lymphocytes T et B lors d'URE.	18
<b><u>Figure 3</u></b> : Procédure d'injection dans la chambre antérieure de l'œil.	48
<b><u>Figure 4</u></b> : Injection intra-vitréenne chez le cheval.	51
<b><u>Figure 5</u></b> : Schéma d'un œil en coupe transversale indiquant la localisation de la sclérotomie lors de vitrectomie trans-pars plana.	55
<b><u>Figure 6</u></b> : Site d'implantation chirurgicale d'un dispositif intra-vitréen de libération continue de cyclosporine A chez le cheval.	64
<b><u>Figure 7</u></b> : Enucléation trans-palpébrale chez le cheval.	72
<b><u>Photographie 1</u></b> : Placement des aiguilles d'acupuncture dans le traitement de l'URE chez le cheval.	49
<b><u>Photographie 2</u></b> : Implant à libération continue de cyclosporine A destiné à l'implantation intra-vitréenne.	63
<b><u>Photographie 3</u></b> : Implant à libération lente de CsA destiné à l'implantation supra-choroïdienne chez le cheval.	66
<b><u>Photographie 4</u></b> : Prothèses intraoculaires en silicone destinées à l'implantation intra orbitaire chez le cheval.	76



## INTRODUCTION

L'uvéie est la tunique vasculaire de l'œil, comprenant l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Véritable interface entre l'œil et le reste de l'organisme, elle est la cible privilégiée de processus inflammatoires, appelés uvéites. Chez le cheval, ces uvéites prennent souvent un caractère récurrent, on parle alors d'uvéite récidivante équine (« equine recurrent uveitis » ou ERU en anglais). Les épisodes d'inflammation de l'uvéie sont ainsi séparés par des périodes plus ou moins longues (quelques semaines à plusieurs mois voire années) où l'œil est « calme ».

Cette affection, décrite pour la première fois au quatrième siècle après Jésus Christ par Vegetius, a aussi été appelée ophtalmie périodique, fluxion périodique, moon blindness, mal de lune, *morbis lunaticus*, autant de noms qui mettent en avant son caractère récurrent, autrefois attribué au cycle lunaire.

L'uvéite récurrente équine n'est pas une simple maladie mais un syndrome, caractérisé par différentes formes cliniques (classique, insidieuse, antérieure, postérieure...). La forme classique en phase aiguë se définit par la présence d'une inflammation des annexes oculaires, d'une douleur oculaire, d'exsudation en chambre antérieure, d'un œdème cornéen, d'une hypotonie oculaire, voire d'un décollement rétinien.

L'URE a beaucoup de similitudes avec le syndrome de fourbure. D'abord, elles impliquent de multiples tissus au sein d'une zone-clé : l'œil en cas d'uvéite, le pied lors de fourbure. On leur prête par ailleurs une variété d'agents initiateurs mais l'étiologie et la pathogénie de ces maladies restent encore mal connues. Ce sont des affections par ailleurs relativement fréquentes chez le cheval mais qui n'en demeurent pas moins délétères pour l'animal, d'autant plus que la réponse à la thérapie est très variable d'un individu à l'autre.

Répondue dans le monde entier, l'URE est la cause majeure de cécité chez le cheval, devenant responsable de pertes économiques majeures pour l'industrie équine. En France, « l'uvéite isolée » est inscrite dans la liste des vices rédhibitoires du cheval.

Une meilleure compréhension de l'URE s'avérant nécessaire, cette étude a pour but de rendre compte des connaissances actuelles relatives à cette affection. Ainsi, après avoir dressé le bilan épidémiologique de l'URE, nous en étudierons le déterminisme, puis nous traiterons des actualités diagnostiques. Enfin, nous achèverons cette étude par les progrès récents réalisés en termes de traitement et de prévention des uvéites récidivantes du cheval, suivis des perspectives de recherche.





# I. EPIDEMIOLOGIE

## A. Prévalence

L'URE est une affection mondialement répandue : 10% à 15% de la population équine mondiale en serait atteinte (SPIESS, 1997 d'après DEEG, 2008 ; REHBUN, 1979 d'après DEEG *et al.*, 2002a).

Les différentes enquêtes menées jusqu'à aujourd'hui dans diverses parties du monde évaluent la prévalence des uvéites récidivantes équines à des valeurs allant de 0,13% à 70%, avec une moyenne de 13% (SZEMES et GERHARDS, 2000).

### 1. En Europe

Au début du vingtième siècle, les statistiques de l'armée française estimaient cette prévalence à 0,3-0,4% de l'effectif (KRAWIECKI, 1995 d'après BEGON, 2003). Depuis, aucune étude ne s'est intéressée à la prévalence actuelle de l'URE en France.

Au Royaume-Uni, l'URE est relativement peu commune, avec une prévalence citée de 1,0 à 2,5%. Elle semble moins présente à l'heure actuelle qu'auparavant, en particulier chez les chevaux de race Pur-sang (BARNETT, 2004).

Enfin, l'enquête la plus récente en Europe est celle de SZEMES et GERHARDS. Menée en 2000 sur une population de 1014 chevaux de la région de Cologne-Bonn, elle a montré que 7,6% des chevaux présentaient des signes d'URE.

### 2. Aux Etats-Unis

Au début des années 1990, la prévalence aux Etats-Unis était évaluée à 8-25% selon les enquêtes de SCHWINK (1992) et NELSON (1995) (d'après DWYER et GILGER, 2005).

En 2005, sur les 9,2 millions de chevaux que comptaient les Etats-Unis, 736 000 d'entre eux, soit 8%, souffraient d'URE (BROOKS, 2009).

**Les différences significatives en termes de prévalence** peuvent s'expliquer par la diversité des agents étiologiques et l'hétérogénéité de leur distribution géographique, ainsi que par la proportion de races de chevaux prédisposées à l'URE au sein de la population équine totale d'un pays ou d'un continent à l'autre.

## **B. Agents initiateurs d'uvéite**

Au cours des 3 derniers siècles, de nombreuses hypothèses concernant les causes d'URE ont été avancées. Avant 1940, les théories dominantes incluaient diverses causes infectieuses, une déficience en riboflavine, le climat, une hypersensibilité provoquée par des toxines, et des parasites (DWYER et GILGER, 2005).

A l'heure actuelle, beaucoup d'agents peuvent être responsables de l'épisode initial d'uvéite et plusieurs peuvent coexister.

### **1. Traumatisme**

Un **trauma oculaire**, quelque soit sa nature (choc externe contondant, trauma pénétrant, chirurgie endo-oculaire) peut être à l'origine d'une inflammation non spécifique de l'uvéée par un mécanisme direct (rupture des cellules des tissus oculaires) ou indirect (libération suite au traumatisme de médiateurs de l'inflammation qui atteignent les cellules uvéales).

Une lésion cornéenne isolée peut également entraîner **une uvéite neurogène** par le biais d'un réflexe mettant en jeu la branche ophtalmique du nerf trijumeau (responsable de l'innervation de la cornée, de la conjonctive et de l'uvéée). L'atteinte cornéenne entraîne une stimulation réflexe des nerfs sensitifs cornéens, et par conséquent :

- un réflexe oculomoteur responsable de la contraction du muscle sphincter de l'iris et du muscle ciliaire ;
- un réflexe axonal entre la cornée et l'uvéée provoquant la vasodilatation des capillaires iriens, la modification de leur perméabilité et la migration de polymorphonucléaires neutrophiles. (NASISSE et NELMS, 1992 d'après GILGER, 2002).

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

### **2. Infection**

Une infection bactérienne, virale, mycosique ou parasitaire, qu'elle soit locale ou systémique, peut provoquer une uvéite (DWYER et GILGER, 2005 ; GILGER, 2002 ; BARNETT, 2004).

#### **a) Organismes bactériens**

L'infection bactérienne à l'origine de l'uvéite peut être **systémique**. Ce cas est fréquent chez le poulain : l'uvéite septicémique du nouveau-né implique alors *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Actinobacillus*, *Salmonella*, ou *Rhodococcus equi*. Chez l'adulte, la leptospirose représente la pathologie la plus fréquemment associée à l'uvéite ; plus rarement sont rencontrées la gourme septicémique (*Streptococcus* sp.), la brucellose (*Brucella abortus*), la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), et la salmonellose.

Le rôle initiateur de la maladie de Lyme a cependant été remis en question. Pour exemple, plusieurs chevaux atteints d'URE et présentés à l'Université de Pennsylvanie en 2005 avaient des titres sériques pour *Borrelia burgdorferi* extrêmement élevés. Cependant, une étude réalisée en 1996 par GERHARDS et WOLLANKE n'a montré aucune corrélation significative entre les signes cliniques d'URE et des titres sériques en anticorps contre *B. burgdorferi* augmentés (d'après GERARD *et al*, 2006).

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

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, 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 zooepidemicus*, *Rhodococcus equi*, ainsi que des staphylocoques et des colibacilles.

### **b) Organismes viraux**

Sont concernés avant tout les virus de la rhinopneumonie équine (EHV-1 et EHV-2) chez l'adulte, et de l'adénovirus équin chez le poulain (LAVACH, 1990, d'après ZARA et DESBROSSE, 2000). Plus rarement, la grippe équine (Influenza), le virus de l'artérite équine, et le virus Parainfluenza type 3 sont impliqués dans certaines uvéites (DWYER et GILGER, 2005).

### **c) Organismes mycosiques**

*Aspergillus fumigatus* et *Fusarium solari* appartiennent à la flore normale de l'œil mais peuvent être responsables d'uvéites, par réponse-réflexe à la kératite primaire, selon le mécanisme expliqué en I)B)1) (BROOKS, 1999 et FORD, 2003 d'après SCOTTY, 2005).

### **d) Parasites**

Certains parasites oculaires pourraient entraîner une uvéite : *Toxoplasma gondii*, *Onchocerca cervicalis* ou *Halickephalobus deletrix*.

*Toxoplasma gondii* peut occasionner une uvéite par action cytotoxique directe du parasite due à sa pénétration cellulaire. C'est un phénomène rare et contesté : un seul cas rapporte l'isolement de ce protozoaire lors d'affection oculaire, et aucun schéma pathologique spécifique de *T. gondii* n'a été défini chez le cheval, tant dans des conditions naturelles qu'expérimentales (TASSI, 2007).

En 1995, l'équipe de RAMES ont décrit le premier cas d'uvéite aiguë unilatérale équine due à la présence intraoculaire d'*Halickephalobus deletrix* (RAMES *et al.*, 1995). En 2000, 2 autres cas impliquant ce nématode, dont l'épidémiologie et la biologie sont méconnues, ont été rapportés (KINDE *et al.*, 2000 ; BROOKS, 2007).

L'onchocercose (*Onchocerca cervicalis*) est une maladie systémique, beaucoup moins présente depuis l'utilisation généralisée d'ivermectine ; cependant, elle est toujours un agent initiateur fréquent d'uvéite. A la suite d'un traitement anthelminthique, l'inflammation provoquée par la mort des microfilaires d'*Onchocerca* et la libération d'antigènes au sein de la cornée est à l'origine de la crise d'uvéite (LEMAGNE et CADORE, 2002). Cependant, selon SEVERIN (1998), la distribution étendue de ce parasite et sa présence chez des animaux n'ayant aucune affection oculaire rend la relation de causalité difficile à établir.

Enfin, malgré une étude d'ALEXANDER et KELLER (1990) indiquant l'absence de corrélation entre parasitisme et URE (sur 130 chevaux atteints d'URE), l'implication des parasites intestinaux, tels que les Strongyles, est toujours évoquée dans la liste des agents déclencheurs (DWYER et GILGER, 2005).

### 3. Néoplasies

Certaines tumeurs oculaires peuvent entraîner secondairement une uvéite. Il s'agit principalement du mélanome malin intraoculaire et du lymphosarcome (ZARA, DESBROSSE, 2000).

### 4. Dysimmunité

#### a) Uvéites auto-immunes

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

Ces antigènes appartiennent à la cornée, au cristallin et à la rétine. Les antigènes rétiens et cristalliniens, isolés précocement du système immunitaire lors de l'embryogénèse, peuvent donner lieu, suite à leur libération accidentelle, à une réaction auto-immune. Cette libération intervient notamment lors de la rupture de la capsule du cristallin (uvéite phakoclastique), du fait d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale (ZARA, DESBROSSE, 2000).

Par ailleurs, certains antigènes oculaires ont une parenté avec des antigènes de leptospires, qui est à l'origine d'une réaction auto-immune (PARMA *et al.*, 1985 ; PARMA *et al.*, 1992 ; VERMA *et al.*, 2005).

#### b) Uvéites par hypersensibilité

L'hypersensibilité résulte d'au moins deux contacts avec un même antigène, séparés par un temps de latence. Le premier contact, dit « sensibilisant », peut provenir de différents agents étiologiques.

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

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

La gourme (*Streptococcus spp.*) peut aussi se compliquer d'une uvéite dysimmunitaire par hypersensibilité (HINES, 1984 et MILLER et WHITLEY, 1987, d'après ZARA et DESBROSSE, 2000).

Enfin, un foyer infectieux chronique extérieur à l'œil (sinusite, abcès dentaire, métrite, etc) peut entraîner une uvéite par hypersensibilité à des toxines bactériennes essaimées dans la circulation générale (JONGH et CLERC, 1992, d'après ZARA et DESBROSSE, 2000). Ce type de mécanisme a été mis en évidence par l'équipe de ZARFOSS : avant et après l'induction d'une fourbure chez 4 chevaux, des examens ophtalmologiques ainsi que des prélèvements d'humeur aqueuse et de vitré pour analyse ont été réalisés. L'inflammation ophtalmique et l'augmentation d'activité de la MMP-9 (enzyme intervenant dans le processus inflammatoire) sont survenues suite au développement de la fourbure par surcharge de glucides (ZARFOSS *et al.*, 2005).

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 (ATTENBURROW *et al.*, 1983, SCHMIDT *et al.*, 1982, HINES, 1984, d'après ZARA et DESBROSSE, 2000).

Enfin, une réaction d'hypersensibilité est suspectée d'être à l'origine de l'affection oculaire appelée **kérato-uvéite idiopathique**. Celle-ci consiste en une iridocyclite associée à une kératite stromale non ulcéreuse, progressant à partir du limbe, avec infiltrat inflammatoire et néovascularisation superficielle et profonde, et pour laquelle aucune liaison avec des agents pathogènes habituels n'a pu être mise en évidence. On observe par ailleurs une bonne réponse de cette affection aux traitements à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs locaux et l'histologie est en faveur d'un mécanisme dysimmunitaire (BROOKS *et al.*, 1990 et GRATZEK *et al.*, 1995, d'après ZARA et DESBROSSE, 2000).

Contrairement à l'épisode initial inflammatoire, les recrudescences d'uvéite sont rarement spécifiques d'un pathogène. N'importe quelle réponse immunitaire est un initiateur potentiel de la maladie, que ce soit en réponse à une infection, un stress, ou une vaccination. La majorité des cas sont identifiés dans la phase récurrente de la pathologie, et par conséquent, l'étiologie spécifique n'est jamais déterminée.

### **C. 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 (PINARD, 2005), bien que l'épisode initial d'uvéite survienne fréquemment entre 4 et 8 ans, soit au moment des premières performances (DWYER et GILGER, 2005).

En revanche, la récurrence des épisodes d'uvéite présente des facteurs de prédisposition.

#### **1. Race**

Certaines races sont prédisposées au développement d'une uvéite récurrente : les **Appaloosas**, les **Warmbloods Européens**, et les **chevaux de trait** (PINARD, 2005).

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

- concernant l'uvéite antérieure, aucune prédisposition raciale n'a été démontrée (DWYER et GILGER, 2005) ;
- le syndrome d'uvéite postérieure est plus fréquent chez les Warmbloods, les races de trait et les chevaux Européens (ANGELOS *et al.*, 1988 et DWYER *et al.*, 1995 d'après DWYER et GILGER, 2005) ;
- la forme insidieuse d'URE est plus commune chez les races de trait et Appaloosa 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 (ANGELOS *et al.*, 1988 et DWYER *et al.*, 1995, d'après DWYER et GILGER, 2005).

Au total, le risque d'URE est environ 8 fois plus élevé pour la race Appaloosa que pour les autres races (DWYER *et al.*, 1995, d'après DWYER et GILGER, 2005).

Les Trotteurs seraient eux moins à risque de développer ce syndrome (ANGELOS *et al.*, 1988 et DWYER *et al.*, 1995, d'après DWYER et GILGER, 2005).

En 2000, SZEMES et GERHARDS ont mené une étude sur une population de 1014 chevaux de la région de Cologne-Bonn, dont 77 étaient atteints d'URE. Parmi les 43 races et types représentés, le groupe « Pur-sang » était plus rarement affecté que les groupes « Warmbloods » et « Poneys ».

## 2. Facteurs génétiques

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

### a) Haplotype

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 [système HLA (Human Leucocyte Antigen) chez l'homme, ELA (Equine Leucocyte Antigen) chez le cheval] dont le rôle est primordial dans la mise en œuvre des réactions de défense immunologique de l'organisme. Ces groupes de gènes correspondent aux protéines de surface (CMH) 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.

ANTCZAK et son équipe pensaient que les chevaux Appaloosas avaient un terrain génétique propice aux uvéites en raison d'aberrations dans leur CMH, en particulier dans le sous-type antigénique lymphocytaire (ELA) (ANTCZAK *et al.*, 1989, d'après DWYER et GILGER, 2005).

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 (DEEG *et al.*, 2004a).

Cette susceptibilité génétique a été démontrée pour l'URE par l'équipe de KAESE (KAESE *et al.*, 2005) : des allèles localisés sur le chromosome 20 au sein du CMH ont été déterminés à l'aide de 5 marqueurs microsatellites chez 49 Appaloosas atteints d'URE, 32 Appaloosas sains et 27 Standardbreds sains. La fréquence des allèles 206 et 182 était significativement plus élevée chez les Appaloosas atteints (0,42 et 0,45) en comparaison aux Appaloosas sains (0,18 et 0,26). 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, réalisée cette fois chez 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, 32 étant atteints d'URE, 37 étant sains. Les « spécificités » pour différents allèles au niveau du locus A (CMH de classe I) ont été déterminées. Quarante-et-un pourcents des chevaux atteints d'URE étaient porteurs de l'haplotype ELA-A9, alors qu'aucun des chevaux contrôles ne l'était (DEEG *et al.*, 2004a).

L'haplotype influencerait peut-être même la **sévérité** des épisodes d'uvéite chez le cheval, puisque WILLBANKS *et al.* (1997, d'après DEEG *et al.*, 2004a) ont montré ce phénomène chez la souris.

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'embryogénèse. Certains allèles pourraient contribuer à créer un terrain favorable à l'installation d'uvéites récidivantes (MATTHEWS, 1992, d'après BEGON, 2003).

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 (DWYER et GILGER, 2005).

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.

## **b) Phénotype**

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

Les Appaloosas souffrant d'URE sont souvent caractérisés par une robe globalement claire, rouanne ou tachetée de points plus foncés, changeant de couleur selon les saisons et devenant plus claire à mesure que le cheval vieillit. 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 (DWYER et GILGER, 2005 ; BROOKS *et al.*, 2007).

Inversement, SZEMES et GERHARDS (2000) ont observé une accumulation des cas d'URE parmi les chevaux à robe sombre (« black horses ») et les chevaux à robe mouchetée (« dappled horses »), 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 l'étude).

## **3. Age**

Les études portant sur ce facteur ne permettent pas de dresser de conclusion nette. L'équipe de WOLLANKE (WOLLANKE *et al.*, 2001) conclue à une absence d'association entre l'âge et l'URE, DWYER rapporte que 80 chevaux sur 160 atteints d'URE avaient moins de 12 ans (DWYER, 1998, d'après DWYER et GILGER, 2005), tandis que SZEMES et GERHARDS (2000) 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). GILGER (2002) indique que l'épisode initial d'uvéite a majoritairement lieu entre 4 et 6 ans, soit au moment des premières performances du cheval.

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 (GILGER, 2002).

## **4. Sexe**

Les études à ce sujet sont contradictoires. Selon PINARD (2005) et DWYER et GILGER (2005), il n'existe à ce jour aucun rapport faisant état d'une prédisposition à l'URE reliée au sexe, bien que l'équipe de WOLLANKE (WOLLANKE *et al.*, 2001) ait montré une absence d'association entre le sexe et l'URE. Inversement, SZEMES et GERHARDS (2000) ont observé dans leur population de Cologne que les hongres étaient significativement plus affectés par l'URE que les étalons et les juments.

## **5. Facteurs environnementaux**

### **a) Conditions d'hygiène**

De mauvaises conditions d'hygiène, une vaccination ou une prévention anti-parasitaire insuffisantes, interviennent indirectement dans l'apparition de l'URE, dans la mesure où elles peuvent favoriser l'exposition du cheval à des agents pathogènes responsables d'uvéites. C'est notamment le cas pour la leptospirose et la toxoplasmose, et les autres infections bactériennes, virales ou parasitaires (BEGON, 2003).

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 (DWYER et GILGER, 2005).

### **b) Saison et climat**

Les infections par des leptospires seraient plus nombreuses pendant les saisons pluvieuses, au printemps et à l'automne.

Par ailleurs, plusieurs enquêtes sérologiques réalisées chez des chevaux ont montré que 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 (MYERS, 1976 d'après GILGER, 2002), et dans les vallées fluviales en climat tempéré. Ces régions connaissent des taux élevés d'URE dans la population résidente de chevaux. D'autres régions caractérisées par des climats arides et secs ont des taux d'URE plus bas (DWYER et GILGER, 2005).

### **c) Séropositivité**

Selon GILGER (DWYER et GILGER, 2005), tout titre sérologique positif 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.

### **d) 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 (DWYER et GILGER, 2005).

Suite à un premier épisode d'uvéite, et lorsque certaines conditions génétiques et/ou environnementales sont réunies, un individu est susceptible de développer un syndrome d'uvéite récurrente. Par quels mécanismes pathogènes l'épisode initial d'uvéite est suivi de rechutes, menant la plupart du temps à une cécité ?



## II. IMMUNOLOGIE ET URE

### ***A. L'épisode initial d'uvéite : inflammation uvéale due à l'atteinte du privilège immunitaire intraoculaire***

**L'œil est un milieu hostile au déroulement de la réponse immunitaire**, par le nombre restreint de cellules présentatrices d'antigène contenues dans les tissus oculaires, par les cytokines inhibitrices de la réponse immunitaire contenues dans les fluides oculaires, et par le fort potentiel d'induction de l'apoptose des lymphocytes T (LT) dans l'œil.

De plus, il existe un phénomène appelé **ACAID** (anterior chamber-associated immune deviation), ou déviation immunitaire associée à la chambre antérieure. Du fait de l'absence de drainage lymphatique de l'œil, la réponse immunitaire primaire se fait à distance de l'œil. Par la suite, grâce aux LT suppresseurs, 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.

La cristalloïde 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.

Ensuite, les structures avasculaires (cornée, cristallin, vitré) sont assez inertes d'un point de vue immunologique : les antigènes pénétrant à leur niveau ont tendance à y rester longtemps (HINES, 1984, MAIR et CRISPIN, 1989, MATTHEWS, 1999 d'après BEGON, 2003).

**L'œil est donc un « site immunologique privilégié »**. Cette tolérance aux agressions serait une adaptation permettant de protéger cet organe fragile d'une réaction inflammatoire exagérée, toujours destructrice, tout en autorisant une défense locale (MATTHEWS, 1999 et ROMEIKE *et al.*, 1998 d'après BEGON, 2003).

Ainsi, tout dysfonctionnement, toute atteinte des structures intraoculaires est susceptible d'altérer ces différents mécanismes de protection, et par là-même peut conduire à une uvéite récidivante.

#### **L'uvéite débute lorsque les barrières hémato-oculaires sont compromises.**

Physiologiquement, cette barrière permet de préserver la transparence des humeurs aqueuse et vitrée, puisque les jonctions serrées entre les cellules des parois capillaires oculaires empêchent les cellules et les grosses molécules de passer à travers les vaisseaux sanguins de l'iris et de la choroïde.

La barrière hémato-oculaire permet également d'isoler les structures intraoculaires de la circulation normale liée à la surveillance immunitaire, rendant le tissu interne de l'œil un site immunoprivilégié (BROOKS *et al.*, 2007).

Indépendamment de la cause, lors d'uvéite aiguë, les vaisseaux sanguins uvéaux 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 (PINARD, 2005).

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

La plupart des cellules qui traversent la barrière sont initialement des **neutrophiles**. L'hypopion et l'opacification des milieux oculaires deviennent alors des signes d'URE cliniquement visibles. Les neutrophiles sont vite suivis par un grand nombre de **lymphocytes**,

dont certains infiltrent le tissu connectif du corps ciliaire et de l'iris, formant de larges amas semblables à des follicules.

Des **anticorps** et des **cytokines inflammatoires** sont détectables au sein 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).

Des **exsudats** nombreux et abondants 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 (BROOKS *et al.*, 2007).

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. GILGER et DWYER (2005) pensent que la récurrence des épisodes, typique de l'URE, se développe en raison d'un des 3 schémas pathogènes suivants :

1. 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 ;
2. le dépôt de complexes immuns anticorps-antigènes au niveau du tractus uvéal induisant une inflammation ultérieure ou l'intervention de réactions auto-immunes ;
3. la persistance au niveau du tractus uvéal de LT immunocompétents sensibilisés qui se réactivent quand un signal leur est donné.

Les différentes hypothèses vont maintenant être discutées.

## **B. La récurrence des uvéites : modalités de la réponse inflammatoire**

### **1. Une réaction inflammatoire à médiation immune**

#### **a) Au sein de l'œil**

Les éléments de preuve sont d'abord **cliniques et thérapeutiques**. Les rechutes observées au cours de la maladie et le contrôle de l'inflammation intraoculaire par des traitements anti-inflammatoires, incluant l'action immunosuppressive des corticostéroïdes ou des implants de cyclosporine, et non par des antibiotiques, nous orientent vers une réaction immunitaire.

Ensuite, de récentes études équine ont montré un risque augmenté d'uvéite chez les German Warmbloods portant l'haplotype ELA-9 (DEEG *et al.*, 2004a) et la présence d'allèles de susceptibilité à l'URE situés dans la région du CMH (loci de classe I et II) chez les Appaloosas (KAESE *et al.*, 2005 ; RUTHERFORD *et al.*, 2008). Ainsi, l'association n'est pas simplement génétique mais génétique au travers des **gènes associés au système immunitaire**.

De plus, des études immunohistochimiques sur différents types d'échantillons intraoculaires ont révélé une importante **activité immunitaire, cellulaire et humorale**, chez les chevaux atteints d'uvéite récidivante.

Ainsi, l'équipe d'EULE a montré que les **milieux intraoculaires** des chevaux atteints d'URE contiennent des titres en immunoglobulines (tous isotypes confondus) plus élevés que les chevaux sains (EULE *et al.*, 2000).

GILGER *et al.* (1999) 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. **La choroïde et la rétine** sont également infiltrées par ces cellules mononuclées et ce, **à tous les stades de la maladie** (en début d'évolution comme au stade final, en phase active comme en phase quiescente) (voir figures 1 et 2) :

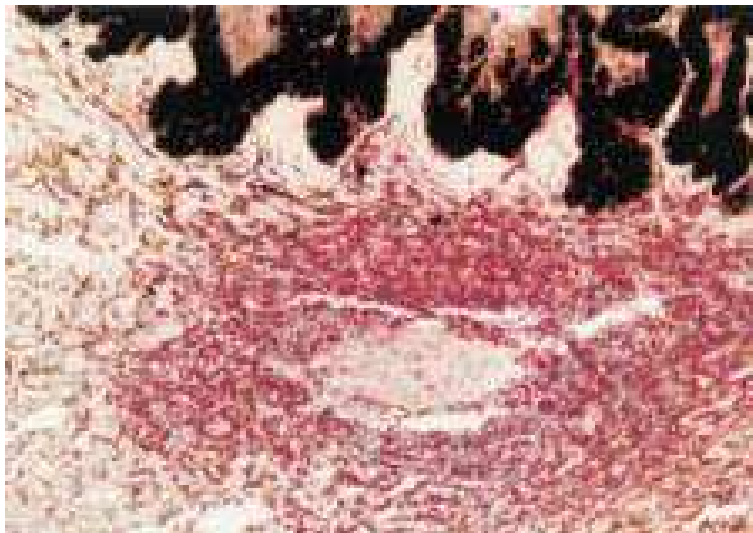
- En début d'évolution, lorsque les changements histologiques sont mineurs, seules les cellules T sont présentes ;
- Ensuite, des follicules lymphoïdes se forment, dans l'épithélium non pigmenté du stroma irien et du corps ciliaire, et dans la choroïde, sous la zone de transition entre rétine sans photorécepteurs et rétine avec photorécepteurs. Les follicules sont constitués d'un centre de LB CD3- entouré de LT ;
- 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 (DEEG *et al.*, 2002a).



**Fig. 1 : 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 (●). Coloration à l'hémalun-éosine et observation au microscope optique (X10).

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



**Fig. 2 : 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, majoritairement CD3+, adhérentes aux villosités du corps ciliaire, et un follicule lymphoïde, au centre CD3-, entouré d'une périphérie riche en cellules T. Immunohistochimie (CD3) par méthode biotine-streptavidine sur sections paraffinées, observation au microscope optique (X80).

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

**La chorioretinite** perdurerait, même **en l'absence d'uvéite cliniquement active** (DEEG *et al.*, 2002a). C'est ainsi que des cellules inflammatoires mononuclées, généralement dégénérées, associées à une destruction du réseau fibrillaire au sein du vitré, ont été observées par microscopie à transmission électronique chez les chevaux souffrant d'URE en phase non active (NIEDERMAIER *et al.*, 2006a ; BRANDES *et al.*, 2007).

### **b) Au sein de la glande pinéale**

Des amas de **LT activés** exprimant le **CMH II** ont été observés au sein de septa fibrosés de la glande pinéale chez des chevaux atteints d'uvéite. Les **LB**, organisés en **follicules**, n'étaient présents que lors d'uvéite active. Ainsi, l'inflammation de la glande pinéale est associée à l'uvéite et est **transitoire**, tout comme l'uvéite est récurrente (KALSOW *et al.*, 1999).

Ce phénomène a également été observé lors d'induction expérimentale d'uvéite chez des cochons d'Inde à l'aide de protéines rétinienne solubles. Curieusement, l'infiltration de la glande pinéale par des lymphocytes était observable avant l'implication de la rétine (KALSOW *et al.*, 1978, d'après DEEG, 2008).

Lors d'uvéite, l'inflammation, pourtant limitée aux structures oculaires, implique également 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 » (TORTORA et GRABOWSKI, 2001 ; FURELLAUD et BONNET, 2009).

Ainsi, lors d'uvéite, une **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. La réponse induite est de type Th1**

Les LT représentent la population infiltrante majoritaire de l'uvéite et du vitré des chevaux malades, avec une **prédominance de LT CD4+** (ROMEIKE *et al.*, 1998 ; GILGER *et al.* ; 1999 ; DEEG *et al.*, 2001 ; DEEG *et al.*, 2002a).

La PCR quantitative inversée 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 (GILGER *et al.*, 1999).

Ces résultats suggèrent fortement que la réponse immunitaire dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite récidivante est une réponse de type Thelper 1, donc avant tout une réponse à médiation cellulaire.

Néanmoins, **aucune réponse Th1** n'est détectée **parmi les leucocytes sanguins périphériques** des chevaux atteints d'uvéite chronique. Ainsi, seule une réponse immunitaire locale et indépendante, en l'occurrence oculaire, est présente (GILGER *et al.*, 1999).

GILGER *et al.* (2002) 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. Chez des chevaux naturellement atteints d'URE, en comparaison 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. Ainsi, RANTES est associée aux réponses de type Th-1 : elle favorise le recrutement des LTh-1.

Cet emballement de la réponse Th1 implique un **mécanisme d'hypersensibilité de type IV**. En effet, les LT sont prédominants dans les infiltrats cellulaires présents dans l'uvéie des chevaux malades, indiquant une **réaction à médiation cellulaire** (ROMEIKE *et al.*, 1998 ; GILGER *et al.*, 1999 ; DEEG *et al.*, 2002a). D'autre part l'expression du **CMH II** est plus élevée dans l'uvéie des chevaux malades que dans celle des chevaux sains. Cette observation va de pair avec la forte proportion de LT dans l'uvéie des yeux atteints. En effet, une expression accrue du CMH II entraîne une plus grande présentation de l'antigène et donc une plus grande **activation des LT 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.

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'uvéie. Lors d'un deuxième contact avec l'œil, ceux-ci seraient responsables d'une **forte réponse immunitaire locale** : la libération de cytokines, la multiplication et l'afflux cellulaires entraînant alors une uvéite (MAIR et CRISPIN, 1989 et HINES, 1984, d'après BEGON, 2003).

La persistance des LT peut être à l'origine de récurrences de l'inflammation oculaire lors d'un nouveau contact avec l'antigène contre lequel ils sont sensibilisés.

D'autre part, des **follicules lymphoïdes** sont observés dans la majorité des cas d'URE :

- dans les yeux modérément affectés, 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 d'inflammation chronique, comme cela a été observé dans des cas d'uvéite induite expérimentalement chez les rats, particulièrement par une protéine rétinienne (IRBP) (d'après DEEG *et al.*, 2002a). Or, les peptides dérivés d'IRBP sont les activateurs les plus puissants des LT chez les chevaux atteints d'URE (DEEG *et al.*, 2001). 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. On retrouve donc encore une fois un des schémas pathogènes propres à l'hypersensibilité de type IV : des follicules lymphoïdes, semblables à des granulomes, se forment lors de **stimulation chronique par un antigène persistant au sein de l'œil**, les cellules inflammatoires se transformant en **cellules épithélioïdes**.

Par ailleurs, des LT et des LB, parfois organisés en follicules, ont été mis en évidence dans les yeux mais aussi dans la **glande pinéale** de chevaux atteints d'URE (KALSOW *et al.*, 1999).

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

### 3. Des mécanismes auto-immuns pour expliquer la récurrence des uvéites

#### a) Eléments de preuve

Selon les postulats de WITEBSKY, plusieurs critères doivent être présents pour pouvoir 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 (ROSE et BONA, 1993).

#### *(1) Mise en évidence d'agents auto-réactifs*

Les **fluides intraoculaires** des chevaux souffrant d'URE contiennent des **auto-anticorps** dirigés contre des antigènes rétiniens (on a pour l'instant identifié les antigènes S et IRBP) (HINES et HALLIWELL, 1991 ; DEEG *et al.*, 2001) ainsi que des **LT auto-réactifs** à ces mêmes antigènes (DEEG *et al.*, 2001).

**Dans le territoire systémique**, un tel degré d'auto-réactivité n'est pas retrouvé parmi les **lymphocytes périphériques sanguins** : la réactivité lymphocytaire envers les auto-antigènes rétiniens entiers semble beaucoup plus faible qu'au niveau oculaire (HINES et HALLIWELL, 1991 ; DEEG *et al.*, 2001), variable selon les auto-antigènes considérés (DEEG *et al.*, 2006a ; 2006b), mais tout de même détectable à un moment ou à un autre de la maladie (DEEG *et al.*, 2006b).

Concernant les titres en **auto-anticorps** spécifiques des auto-antigènes rétiniens, dans certaines études, aucune différence significative entre le groupe sain et le groupe atteint d'URE n'a été détectée (MAXWELL *et al.*, 1991 d'après BEGON, 2003 ; HINES et HALLIWELL, 1991 ; EULE *et al.*, 2000). A l'inverse, DEEG *et al.* (2001 ; 2006a) ont mis en évidence une production augmentée d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes rétiniens dans le sérum de chevaux atteints d'URE (81% des sera positifs pour l'un ou les deux antigènes rétiniens testés) comparée aux chevaux sains (22% des sera positifs). Cela indique une production spécifique d'auto-anticorps chez les chevaux malades, soit dans le système immunitaire périphérique (associée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne), soit dans l'œil (suite à l'infiltration de cellules B spécifiques).

Ces éléments sont la démonstration de la présence d'**agents auto-réactifs** (auto-anticorps et lymphocytes auto-réactifs) au sein de **l'organe-cible** qu'est l'œil, comparée au sang périphérique, chez les chevaux atteints d'URE.

## (2) Identification des auto-antigènes

Comme dans les uvéites auto-immunes chez l'homme, la réponse auto-immune lors d'uvéite récurrente chez le cheval est dirigée contre au moins deux antigènes, identifiés comme étant **l'antigène S** et l'Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (**IRBP**) (MAXWELL *et al.*, 1999 ; HINES et HALLIWELL, 1999 ; DEEG *et al.*, 2001 ; DEEG *et al.*, 2006a ; DEEG *et al.*, 2006b). Ces protéines sont exclusivement exprimées par la rétine et la glande pinéale (DEEG, 2008).

On observe plus une auto-réactivité envers des peptides dérivés de ces 2 antigènes, notamment le peptide R14, qu'envers l'antigène entier, surtout dans les lymphocytes périphériques sanguins (HINES et HALLIWELL, 1991 ; DEEG *et al.*, 2001). Le peptide R14, dérivé de l'IRBP, est immunodominant, et le peptide étudié le plus uvéitogène (DEEG *et al.*, 2001 ; DEEG *et al.*, 2002b).

Moins étudiées, la **rhodopsine** et la **recoverine** ont pourtant été mises en évidence dans les réponses auto-immunes lors d'URE (MAXWELL *et al.*, 1991 d'après DEEG *et al.*, 2001 ; DEEG *et al.*, 2006a).

Dans la plupart des maladies auto-immunes, plusieurs antigènes participent à la pathogénèse de la maladie. Ainsi, 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 en 2 dimensions, la spectrométrie de masse a permis d'identifier 2 auto-antigènes supplémentaires : la cellular Retinaldehyde-Binding Protein (**cRALBP**) et la malate-déshydrogénase (**MDH**) (DEEG *et al.*, 2006a ; DEEG *et al.*, 2006c, DEEG, 2009).

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, et qui participe au cycle visuel (DEEG *et al.*, 2006a).

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 et chez le rat 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 (DEEG *et al.*, 2001).

## (3) Induction d'une uvéite expérimental similaire à la maladie spontanée

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

DEEG *et al.* (2002b) ont montré que **l'IRBP**, injecté par voie sous-cutanée avec l'adjuvant de Freund complet et une toxine de *Bordetella pertussis*, était capable d'**induire, dans 100% des cas, une uvéite** dont les caractéristiques cliniques et histologiques sont similaires à l'URE spontanée. Les injections répétées d'IRBP provoquent une récurrence des symptômes d'uvéite. A l'inverse, les chevaux « contrôle », auxquels seuls la toxine et l'adjuvant ont été injectés, n'ont montré 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'uvéïte. L'IRBP, seulement exprimée dans le segment postérieur de l'œil, provoque également une infiltration lymphocytaire dans le segment oculaire antérieur. **L'IRBP est donc un auto-antigène majeur.**

Chez le rat de Lewis, **la MDH et la cRALBP** ont induit une uvéïte avec une incidence élevée (71% et 89%, respectivement). Lors d'uvéïte induite par cRALBP, l'architecture rétinienne était largement détruite avec une perte complète des segments externes de photorécepteurs et des changements dans les couches rétinienne (DEEG *et al.*, 2006a). L'uvéïte induite chez le rat par la MDH était caractérisée par une destruction focale des segments externes de photorécepteurs (DEEG, 2009), et présentait de plus une composante inflammatoire marquée, menée par des cellules T CD3+ envahissantes (DEEG *et al.*, 2008).

L'équipe de DEEG a ensuite testé le potentiel pathologique des auto-antigènes candidats MDH (DEEG, 2009) et CRALBP (DEEG *et al.*, 2006a) directement chez le cheval. Les injections sous-cutanées de MDH n'ont **pas induit d'uvéïte chez le cheval** malgré la formation considérable d'auto-anticorps et les cellules T auto-agressives, spécifiques du MDH.

DEEG *et al.* (2004b) avaient déjà observé cela avec un autre auto-antigène uvéïque, **l'antigène S**. L'antigène S est considéré comme l'auto-antigène uvéïque majeur et nombreux sont les chercheurs qui utilisent l'uvéïte expérimentale induite par l'antigène S chez le Rat de Lewis. L'antigène S a largement **échoué dans l'induction d'uvéïte chez le cheval**, à part dans un cas (incidence 20%). Comme chez le Rat de Lewis, cette uvéïte 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 traversaient pas la barrière hémato-rétinienne dans la majorité des cas.

Il en était de même dans les expériences d'injection sous-cutanée de MDH dans lesquelles l'équipe de DEEG a été capable d'induire une réponse auto-immune spécifique de la MDH chez tous les chevaux testés, mais ne menant pas au développement d'une uvéïte (DEEG, 2009 ; DEEG, 2008).

**L'antigène S et la MDH** sont donc considérés chez le cheval comme de **faibles auto-antigènes**.

Inversement, **la cRALBP** a prouvé son uvéïtogenécité chez le cheval avec une incidence de 100%. De plus, la cRALBP a également été capable de réinduire une uvéïte chez les chevaux, comme cela avait été possible avec l'IRBP (DEEG *et al.*, 2006a).

**La cRALBP est un auto-antigène majeur** chez le cheval.

L'uvéïte équine expérimentalement induite par le **cRALBP** ou **l'IRBP** sont à notre connaissance le seul modèle animal dans lequel les recrudescences d'une maladie auto-immune peuvent être **provoquées** à plusieurs reprises, de manière prédictive et bien définie (DEEG, 2008).

Ainsi, tous ces **éléments de preuve satisfont les 3 critères du postulat de Witebsky**, indiquant la **composante auto-immune des uvéïtes récurrentes chez le cheval**.

Bien que les anticorps et les lymphocytes T intraoculaires, réagissant aux antigènes oculaires, indiquent qu'il y a une réponse auto-immune, ils ne révèlent pas si l'auto-immunité est impliquée dans la pathogénèse, ou si elle est un résultat de l'URE.

## b) Initiation et perpétuation de la réaction auto-immune

### (1) *Mimétisme moléculaire*

Il s'agit d'une **réactivité croisée** entre deux molécules partageant des **épitopes communs ou similaires** bien que provenant de gènes différents. Elle est basée sur la possibilité théorique que des séquences similaires, partagées par un antigène du soi (antigène 1) et un autre antigène (antigène 2), sont suffisantes pour résulter en une activation croisée de cellules B ou T par l'antigène 2.

L'antigène 2 peut être dérivé d'un organisme pathogène ou appartenir au CMH du soi.

**Dans le premier cas de figure**, l'entrée du pathogène porteur de cet antigène va déclencher une réponse immunitaire forte. Le mimétisme moléculaire signifie que la réponse immunitaire, d'abord dirigée contre l'agent infectieux, se dirige faussement, après élimination de celui-ci, vers un épitope appartenant au tissu de l'hôte (tissu oculaire lors d'URE), et similaire au premier (THURAU *et al.*, 1997, d'après DEEG, 2008).

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 (LUCCHESI et PARMA, 1999 ; LUCCHESI *et al.*, 2002 ; PARMA *et al.*, 1992 d'après DEEG, 2008 ; VERMA *et al.*, 2005). Deux lipoprotéines de la membrane interne de *Leptospira* intervenant dans ce phénomène de mimétisme moléculaire ont même été identifiées : ce sont LruA et LruB (VERMA *et al.*, 2005).

**Le deuxième cas de figure** est illustré par une étude de l'équipe de DEEG. Puisque 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 également être envisagé chez le cheval (DEEG *et al.*, 2001).

Dans beaucoup de désordres auto-immuns, 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 (« **bystander effect** ») dû à la stimulation immunitaire systémique ou locale par le pathogène.

### (2) *Dommages tissulaires de voisinage*

En conséquence de l'inflammation, de la réponse immunitaire primaire, ou de 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 (HABIN, 1994, d'après GILGER, 2002).

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 (BEGON, 2003).

Les agents infectieux ne feraient probablement qu'activer l'URE, tandis que les auto-antigènes perpétueraient la maladie, soit par leur expression constante, soit par le phénomène d'extension d'épitopes.

### **(3) Une expression constante à augmentée des auto-antigènes lors d'URE**

Les attaques d'URE évoluent, la plupart du temps, vers une phtisie bulbaire et une cécité. Une énucléation est alors nécessaire, bien qu'il soit évident d'après les données d'histopathologie que **les structures exprimant majoritairement les auto-antigènes**, telles que la matrice d'interphotorécepteurs (site exprimant l'IRBP), ou les segments externes des photorécepteurs (site exprimant l'IRBP et l'antigène S) sont complètement **détruites** (DEEG *et al.*, 2002a).

Il a été montré que les auto-antigènes rétiens majeurs sont exprimés dans des **quantités constantes (cRALBP, Ag S), voire augmentées (IRBP)** (DEEG *et al.*, 2007a), et peuvent ainsi provoquer des rechutes d'uvéite, **même chez les patients aveugles**.

Ceci est en contraste avec d'autres maladies auto-immunes, comme 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 (CHIOVATO *et al.*, 2003, d'après DEEG, 2008).

L'expression constante voire augmentée des 3 auto-antigènes rétiens majeurs au sein de la rétine lors d'URE est surprenante. La destruction des sites d'expression physiologique de ces protéines devrait mener à un épuisement de ces auto-antigènes au sein de l'œil. La raison de cette expression préservée n'est pas claire, alors même que d'autres protéines photoréceptrices, telles que la rhodopsine, disparaissent, rendant la phototransduction non fonctionnelle (DEEG *et al.*, 2007a).

Cependant, ce phénomène doit clairement être **responsable des attaques inflammatoires en cours malgré les dommages tissulaires majeurs dans les stades finaux de la maladie**.

Deux hypothèses sont avancées :

- soit un changement dans une boucle de rétrocontrôle s'opère ;
- soit l'expression des auto-antigènes est augmentée par les cellules rétiennes en cours de régénération. Les cytokines et les facteurs de croissance, présents au niveau des lésions rétiennes, participeraient en entretenant des expressions élevées d'auto-antigènes, voire en induisant des expressions aberrantes. De fait, une surexpression de cytokines a été observée, dont l'IFN $\gamma$  (HAUCK *et al.*, 2007) et le VEGF (DEEG *et al.*, 2007b) au niveau des lésions d'uvéite.

Ainsi, l'analyse de la régulation de la différenciation cellulaire et des boucles de rétrocontrôle endogène au sein du tissu-cible qu'est l'œil est nécessaire chez les chevaux atteints d'URE.

### **(4) Extension d'épitopes**

L'uvéite récurrente équine est fondamentalement caractérisée par ses épisodes successifs de rémission-rechute. Ce phénomène pourrait être expliqué par l'extension d'épitopes (« **epitope spreading** »). La réaction à un nouvel épitope mène à un épisode d'uvéite qui cesse lorsque les cellules régulatrices contrent l'inflammation (se référer au II.4). 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**) (TUOHY et KINKEL, 2000).

Une première indication de ce mécanisme est apparue lors de l'étude du **modèle d'URE** induit par l'IRBP (DEEG *et al.*, 2002b). Chez 5 chevaux, sur les 7 immunisés à l'aide d'IRBP bovin, une extension intra- et intermoléculaire de l'antigène S a été observée, bien que les animaux aient seulement reçu des injections d'IRBP. Ce même phénomène a été observé lors d'une petite étude portant sur 2 hommes atteints d'uvéïte spontanée (DE SMET *et al.*, 2001, d'après DEEG *et al.*, 2006b). Une autre explication du phénomène observé pourrait être qu'un même LT reconnaît les deux peptides, ou bien qu'en raison des dommages tissulaires inflammatoires, d'autres auto-antigènes deviennent accessibles, activant alors de nouveaux LT.

DEEG *et al.* (2006b) 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 d'observation, les 8 chevaux du groupe URE ont montré une auto-réactivité des lymphocytes aux 2 antigènes testés. A l'inverse, aucune réactivité n'a été détectée chez les 5 sujets contrôles. C'est donc une indication de **l'extension intermoléculaire d'épitopes** dans l'URE spontanée.

Des schémas **d'extension intramoléculaire d'épitopes** ont également été observés : envers l'antigène S chez 6 chevaux, envers l'IRBP chez 5 chevaux.

De plus, les épisodes d'uvéïte cliniquement observés lors de cette étude étaient accompagnés d'une néo-réactivité de la réponse immunitaire chez 5 des 7 chevaux. Pour 3 chevaux, l'équipe de DEEG a été capable de comparer directement la réaction immunitaire avant un épisode d'uvéïte avec la réaction pendant la phase active d'uvéïte. 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'uvéïte**.

Cependant, même lors des phases quiescentes, des changements majeurs de la réponse immunitaire ont également été observés. De plus, les deux études précédentes ne démontrent pas précisément qu'un seul et même clone T reconnaît les deux peptides. **La preuve d'extension d'épitopes n'est donc pas formelle et la signification des néo réactivités** observées lors de phases quiescentes reste **incertaine**.

Plusieurs raisons à cette néoréactivité sont possibles :

- des signes d'uvéïte postérieure ont pu être manqués, expliquant pourquoi des changements de la réponse immunitaire ont été observés lors de phases considérées « quiescentes ». Si la réponse auto-agressive est dirigée envers des épitopes uvéïtogènes 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 quiescentes pourrait alors être une fonction régulatrice inconnue ou une fonction protectrice de ces clones de cellules T. L'uvéïtogenécité des peptides pourrait aussi varier selon les chevaux testés, en raison de l'hétérogénéité du CMH, résultant en une variation du potentiel inducteur d'uvéïte selon les déterminants *in vivo* ;
- la réaction observée serait un épiphénomène de l'uvéïte, qui reflèterait seulement les dommages rétiniens, sans implication directe dans la pathogénèse.

Une autre étude à long terme menée par DEEG et son équipe a établi pour la première fois l'implication de la **cRALBP** dans le phénomène d'extension d'épitopes (3 chevaux sur 10) (DEEG *et al.*, 2006a). Comme dans l'étude précédente (DEEG *et al.*, 2006b), cette réactivité des cellules T envers cRALBP était précédée ou suivie d'un changement de réactivité envers d'autres antigènes rétinien (antigène S, IRBP et peptides dérivés), et parfois associée à un épisode d'uvéite.

Par ailleurs, l'extension de l'auto-réactivité des cellules T dirigée depuis un seul déterminant prédominant jusqu'à de multiples épitopes se ferait dans un **ordre hiérarchique**, progressant du plus immunodominant à des épitopes moins immunodominants, introduisant la perspective de « cible mouvante » et « d'épitope du jour » (TUOHY et KINKEL, 2000).

A l'inverse des modèles murins d'extension d'épitopes, mais similairement aux données de patients atteints de maladies auto-immunes, **aucun schéma hiérarchique de déterminants cibles** permettant de prédire les prochains épitopes cibles n'a été observé. (DEEG *et al.*, 2006b).

Ainsi, dans la plupart des maladies auto-immunes, plusieurs auto-antigènes participent à la pathogénèse et l'extension d'épitope est responsable de l'induction, de la progression de la maladie, et des recrudescences inflammatoires (DEEG, 2008). Ce phénomène complique la détermination de la réponse immune initiale (DEEG *et al.*, 2002b). Lors d'URE, la preuve formelle d'une extension d'épitopes n'a pas encore été apportée.

#### **4. Anomalie de la régulation de la réponse immunitaire et activation de voisinage**

A 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 uvéites récidivantes du cheval. Il s'agit d'une dépression des mécanismes immunosuppresseurs normaux.

Cette anomalie de régulation est illustrée par l'étude de DEEG *et al.* (2004b) : bien que tous les chevaux immunisés à l'aide d'antigène S aient développé des réponses immunitaires spécifiques de cet antigène, seul 1 cheval sur les 5 a développé une uvéite, non récurrente, associée à une infiltration cellulaire inflammatoire des couches internes de l'œil. Ces cellules activées ont passé la barrière hémato-rétinienne formée par l'épithélium pigmentaire rétinien. La barrière hémato-rétinienne de ce cheval était-elle défectueuse ? Les LT spécifiques de l'antigène S différaient-ils par une activation de marqueurs, de récepteurs à chémokines, ou par l'expression de cytokines ?

Récemment, l'exploration systématique des protéomes intraoculaires de chevaux atteints d'uvéite spontanée et de chevaux sains a rendu possible l'identification de protéines différentiellement régulées qui appartiennent à des voies impliquées dans la réponse immunitaire et le maintien de la barrière hémato-rétinienne (DEEG *et al.*, 2007b ; HAUCK *et al.*, 2007).

##### **a) Dysfonctionnement des cellules régulatrices**

Plusieurs études ont montré la présence **d'auto-anticorps** vis-à-vis d'auto-antigènes **chez des individus sains** (HINES et HALLIWELL, 1991 et MAXWELL *et al.*, 1991, d'après BEGON, 2003).

Il existe donc un **phénomène de tolérance** du système immunitaire vis-à-vis de ces auto-antigènes. Cette tolérance 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** (BEGON, 2003).

De tels phénomènes sont présumés lors d'URE, notamment dans l'expérience de DEEG *et al.* (2004b), où, contrairement à l'IRBP, l'antigène S ne provoquait pas chez les chevaux de rechute d'uvéïte 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**, qui **préviendraient des rechutes futures**, comme cela a été décrit chez le rat dans le modèle d'encéphalite auto-immune expérimentale (SUN *et al.*, 1999 d'après DEEG *et al.*, 2004b).

**Un défaut de LT suppresseurs** (ou cellules suppressives T CD8+) pourrait être à l'origine de l'anomalie de régulation de la réponse immunitaire. Les LT suppresseurs bloquent la production d'anticorps et diminuent le rôle des LT cytotoxiques en inhibant leur prolifération par l'intermédiaire de cytokines anti-inflammatoires, principalement anti-Th1.

D'après plusieurs études réalisées chez l'homme (NUSSENBLAT *et al.*, 1983 d'après BEGON, 2003), un défaut quantitatif et qualitatif concernant les lymphocytes T suppresseurs a été identifié chez des **patients humains atteints d'uvéïte**.

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'uvéïte** auto-immune expérimentale des rats de souches sensibles (CASPI *et al.* ; 1988, d'après DEEG *et al.*, 2004b).

Ainsi il est probable qu'un dysfonctionnement dans les boucles de régulation puisse générer un « emballement » de la réaction auto-immune, qui deviendrait alors pathologique. Cependant, aucune donnée à ce sujet n'est disponible chez le cheval lors d'URE.

Nous venons d'évoquer l'intervention de tels dysfonctionnements dans la genèse de réactions auto-immunes, mais ils peuvent également intervenir au cours de la réponse immunitaire à des antigènes étrangers à l'organisme.

## **b) Défaut de maintien de la barrière hémato-rétinienne**

COOLEY *et al.* (1990, d'après BEGON, 2003) ont montré que l'épithélium non pigmenté des chevaux atteints d'uvéïte récidivante possède **moins de jonctions étanches** que celui des chevaux sains. De plus, dans les modèles équinés d'uvéïte 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 rétiniennes de Mueller (RMG) (DEEG *et al.*, 2006a ; DEEG *et al.*, 2007b). Cela explique, au niveau moléculaire, la rupture de la barrière hémato-rétinienne, par hyperperméabilité des vaisseaux rétiniens, lors d'URE (d'après DEEG *et al.*, 2006a).

HAUCK *et al.* (2007) 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'uvéïte, mettant en évidence une rupture 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 (STEEL *et al.*, 1993, d'après DEEG, 2008). Cette protéine est produite par les cellules de l'épithélium rétinien pigmentaire (PEDF) ainsi que par les RMG. L'expression de ce facteur est diminuée

de façon significative lors d'uvéïte, jusqu'à environ 20% de son niveau normal d'expression au niveau du vitré (DEEG *et al.*, 2007b) et de la rétine (HAUCK *et al.*, 2007). PEDF agit comme un régulateur des facteurs inflammatoires et supprime la perméabilité endothéliale en protégeant les protéines des jonctions serrées (occludines) (ZHANG *et al.*, 2006, d'après DEEG, 2008).

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'organe-cible** (ZIPPLIES *et al.*, 2009).

### c) Un environnement pro-inflammatoire

D'abord, une étude de ROMEIKE *et al.* (1998, d'après BEGON, 2003), montrant une augmentation de l'expression du CMH II dans les yeux des chevaux atteints d'uvéïte récidivante, est un élément en faveur, étant donné le rôle que joue ce CMH II dans la régulation de la réponse immunitaire. Sa surexpression est le signe d'une amplification anormale de cette réponse immunitaire.

Ensuite, le **composant du complément C3**, qui est associé à la réponse inflammatoire, est surexprimé au sein de la rétine lors d'URE (DEEG *et al.*, 2007b ; HAUCK *et al.*, 2007). Or, des dépôts des produits de la dégradation de C3 ont été retrouvés en grandes quantités lors de conditions pathologiques, comme la rétinopathie diabétique (GERL *et al.*, 2002 d'après DEEG, 2008). De plus, l'activation intraoculaire du complément, en particulier le récepteur 3 du complément, a un impact significatif sur l'évolution de l'uvéïte auto-immune expérimentale chez le rat (JHA *et al.*, 2006a,b d'après DEEG, 2008).

Enfin, lors d'URE, un lien direct entre une diminution de l'expression du PEDF et l'apparition simultanée de **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) (non décelable dans l'œil sain) et de **l'IFN  $\gamma$** , au niveau des lésions rétinienne, a été démontré. De plus, les changements rétinien sont accompagnés d'une **surexpression** de la protéine acide fibrillaire gliale (**GFAP**) et de la **vimentine**, ainsi que d'une **sous-expression** de la **glutamine synthétase** (DEEG *et al.*, 2007b ; HAUCK *et al.*, 2007).

Ces schémas d'expression indiquent un **état d'activation** des **RMG** lors du processus pathologique (HAUCK *et al.*, 2003, d'après DEEG, 2008), également observé dans les modèles d'uvéïte expérimentaux chez le cheval et le Rat de Lewis (DEEG *et al.*, 2006a).

Ces RMG activées rétrocontrôlent négativement l'expression du PEDF et commencent à exprimer l'IFN  $\gamma$  (HAUCK *et al.*, 2007).

Ainsi, il semblerait que les RMG jouent un rôle fatidique dans la progression de l'uvéïte, en déclenchant directement les processus inflammatoires à travers l'expression et la sécrétion d'IFN  $\gamma$  (DEEG, 2008). Il est possible, que dans des conditions inflammatoires, elles agissent en cellules présentatrices d'antigènes (CASPI et ROBERGE, 1989, d'après HAUCK *et al.*, 2007).

Plus récemment, une **surexpression** du **kininogène** de haut poids moléculaire dans le vitré et la rétine de cas d'uvéïte, associée à une sous-expression sérique de cette même protéine, a été mise en évidence. Le kininogène de haut poids moléculaire est une protéine plasmatique jouant un rôle important dans **l'inflammation** et la promotion de la **néovascularisation**. L'immunochimie a de plus démontré une co-expression du kininogène et du VEGF (évoqué précédemment) au sein d'yeux inflammés. Etant donné que la néovascularisation joue un rôle majeur dans la de l'uvéïte, l'identification d'un tel facteur proangiogénique dans la rétine devrait contribuer à l'élucidation de la pathogénèse de l'uvéïte (ZIPPLIES *et al.*, 2009).

### **C. Une cause majeure d'URE: *Leptospira***

De tous les éléments infectieux déclencheurs de l'URE, la leptospirose à *Leptospira interrogans* est le plus significatif mondialement.

Selon la taxonomie, les leptospires sont distribués en deux espèces, *Leptospira interrogans*, pathogène, et *Leptospira biflexa*, saprophyte, elles-mêmes composées de plus de 200 sérovars sur la base des agglutinines de surface. Par commodité, les sérovars apparentés antigéniquement sont organisés en sérogroupes (d'après LUCCHESI *et al.*, 2002).

**Le sérovar** le plus souvent associé à l'URE en **Amérique du Nord et du Sud** est *pomona*. Le sérovar *grippotyphosa* est prédominant chez les chevaux en **Europe centrale**, mais la maladie associée au sérovar *pomona* y est également rencontrée. Des cas sporadiques ont été associés aux sérovars *autumnalis* et *icterohemorrhagiae* (d'après DWYER et GILGER, 2005).

Après pénétration par les muqueuses ou un tégument abrasé, une phase de bactériémie d'environ 8 jours suivie d'une invasion des organes internes par la bactérie, une forte réponse immunitaire de l'hôte par des anticorps (détectables 4 à 8 jours après infection) élimine les leptospires de l'organisme-hôte. Cependant, outre la persistance des leptospires au niveau du tractus génital et des tubules rénaux, ces bactéries peuvent également coloniser les chambres antérieure et postérieure de l'œil (DWYER et GILGER, 2005).

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. Le premier épisode s'apaise avec ou sans traitement, mais réapparaît à des intervalles aléatoires (imprévisibles/irréguliers). Les épisodes suivants d'inflammation peuvent être plus ou moins sévères que l'épisode initial, et, par les dommages tissulaires provoqués, créent des déficits visuels. La cécité est un résultat final commun (BROOKS *et al.*, 2007).

L'uvéite en tant que séquelle d'une infection à *Leptospira* est bien documentée. Cependant, la pathogénèse du 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'œil ?



## 1. Toxicité directe par persistance intraoculaire de *Leptospira*

Des recherches indirectes par détection d'anticorps anti-*Leptospira* ont d'abord été réalisées. 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 associée à la leptospirose, suggérant une infection intraoculaire (WOLLANKE *et al.*, 2001 ; WOLLANKE *et al.*, 2004a ; VERMA *et al.*, 2005 ; BRANDES *et al.*, 2007). Néanmoins, aucune différence significative des titres en anticorps anti-leptospire n'a été observée par GILGER *et al.* (2008) :

- 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).

Bien que d'impressionnantes réponses immunitaires envers les protéines de *Leptospira* puissent être mesurées au sein des yeux atteints (VERMA *et al.*, 2005), on ne sait pas bien si la réponse immunitaire est générée dans l'œil ou reflète seulement une perméabilité de la barrière hémato-rétinienne.

Certaines études soutiennent l'hypothèse avancée dans les années 80 d'une **synthèse intraoculaire des anticorps**, résultant de la présence intraoculaire de leptospires (WOLLANKE *et al.*, 2001 et 2004a ; GILGER *et al.*, 2008). Malgré tout, le ratio IgG/albumine dans les yeux atteints suggère une **fuite de protéines à partir d'une barrière hémato-aqueuse défectueuse**, plutôt qu'une synthèse intraoculaire d'anticorps (DEEG *et al.*, 2001 ; DEEG *et al.*, 2007b ; HALLIWELL et HINES, 1985 d'après DEEG, 2008).

Cependant, contrairement aux nouvelles techniques utilisées, ces tests ne détectent pas les anticorps se liant spécifiquement aux antigènes exprimés par des bactéries vivantes (PALANIAPPAN *et al.*, 2002, d'après DWYER et GILGER, 2005).

C'est pourquoi une **recherche directe de ces organismes** a été réalisée par culture, afin de vérifier la présence intraoculaire de leptospires viables. Ainsi, des leptospires ont été occasionnellement **cultivés** 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% à 53%, jusqu'à 75% des chevaux souffrant d'URE en Allemagne (sur 242, 351 et 12 chevaux respectivement), alors qu'aucune des cultures issues des chevaux sains ne s'est révélée positive (WOLLANKE *et al.*, 2001 et 2004a ; BRANDES *et al.*, 2007 ; respectivement). En Europe de l'Ouest, HARTSKEERL *et al.* (2004) ont isolé des leptospires dans plus de 32% des échantillons intraoculaires (humeur aqueuse et vitré) des 501 chevaux atteints d'URE, la vaste majorité de ces isolats 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 se sont révélées négatives. Toutefois, l'association entre une culture positive et l'uvéite n'était pas significative (FABER *et al.*, 2000).

On note d'ores et déjà une dichotomie entre les résultats des études Européennes et ceux de l'unique étude Californienne.

La **PCR** étant un outil plus fiable que la culture bactérienne pour la détection de *Leptospira*, la recherche d'ADN de leptospire par PCR a été concluante dans beaucoup des cas dont les cultures étaient négatives : 71% et 100% des échantillons de vitré en Europe de l'Ouest (WOLLANKE *et al.*, 2004a ; BRANDES *et al.*, 2007, respectivement) et 55% des échantillons d'humeur aqueuse en Californie (FABER *et al.*, 2000). Cette dernière étude montre une association significative entre une PCR à *Leptospira* positive et l'uvéïte.

Inversement, dans une étude menée par GILGER *et al.* (2008) dans le Sud-Est des Etats-Unis, aucun ADN de *Leptospira* n'a été détecté chez les chevaux atteints d'URE.

Ces résultats suggèrent une probable **différence géographique de prévalence intraoculaire des *Leptospira***. Puisqu'il n'y a aucune différence de prévalence de l'URE entre ces 2 régions, GILGER conclut que *Leptospira* ne joue pas un rôle direct dans la perpétuation de l'uvéïte récurrente aux Etats-Unis.

Selon les études Européennes, des titres vitréens en anticorps anti-leptospire significativement plus élevés sont détectés lorsque des leptospires viables sont détectées par microscopie (BRANDES *et al.*, 2007) et lorsque les cultures vitréennes sont positives (WOLLANKE *et al.*, 2001).

De plus, dans la majorité des cas, les anticorps vitréens sont dirigés contre un sérovar équivalent au sérotype obtenu par culture, indiquant probablement que les anticorps vitréens sont induits et maintenus par la présence de leptospires au sein de l'œil (WOLLANKE *et al.*, 2001).

Enfin, WOLLANKE *et al.* (2004a), ayant observé un fort taux de présence intra-vitréenne de leptospires chez les chevaux atteints d'URE et une disparition complète des épisodes d'uvéïte après vitrectomie, concluent que les récurrences d'uvéïte sont dues à une infection intraoculaire à *Leptospira* persistante provoquant des phénomènes auto-immuns associés à cette cause infectieuse, et non aux auto-antigènes qui subsistent après vitrectomie.

Inversement, l'étude de GILGER *et al.* (2008) émet l'hypothèse que *Leptospira* participe au déclenchement de la maladie mais pas de façon directe aux récurrences.

Toutes ces données suggèrent que la **leptospirose oculaire est un problème Européen** puisque les leptospires intraoculaires persistent fréquemment chez les chevaux atteints d'URE en Europe et moins, voire pas du tout, selon les régions des Etats-Unis.

Or, l'équipe d'HARTSKEERL a remarqué que seul un petit nombre de sérovats différents sont isolés par culture des fluides intraoculaires, alors que la présence d'anticorps contre de tels sérovats dans le sang et les fluides oculaires suggère qu'une infection a lieu. Ces chercheurs font l'hypothèse que, **malgré la possibilité pour de nombreux sérovats de pénétrer dans l'œil, seule une petite partie d'entre eux sont capables d'y persister**. Cela expliquerait les différences géographiques de prévalence observées précédemment (HARTSKEERL *et al.*, 2004).

Cependant, une infection persistante de *Leptospira* pathogènes au sein de l'œil n'explique pas la rémission des épisodes inflammatoires lors de traitements immunosuppresseurs. Au contraire, un traitement immunosuppresseur en présence de leptospires intraoculaires vivants provoquerait une flambée de leur prolifération (WOLLANKE *et al.*, 2001). Ainsi, une hypothèse serait la **prise de relais par les réactions auto-immunes** développées précédemment.

## 2. Synthèse possible des hypothèses auto-immunes et de la leptospirose

Une infection par un leptospire pourrait induire les réponses auto-immunes développées précédemment : soit par la libération d'auto-antigènes rétinien résultant d'une toxicité bactérienne, soit par une réaction croisée entre les antigènes de leptospire et les auto-antigènes oculaires, ou encore par la mise en jeu d'agents de la réponse immunitaire qui créent à leur tour des dommages aux structures oculaires.

L'hypothèse d'une maladie infectieuse initiatrice en tant qu'amorce d'une maladie auto-immune est connue depuis des décennies sous le nom de « **mimétisme moléculaire** » (ZHAO *et al.*, 1998, d'après DEEG, 2008).

Comme nous l'avons expliqué précédemment, 2 nouvelles lipoprotéines immunogènes appartenant à *Leptospira* ont été décrites, **LruA et LruB**, qui sont exprimées au sein des yeux des chevaux atteints d'uvéïte récurrente, et qui réagissent de façon croisée avec les tissus oculaires équin (VERMA *et al.*, 2005). Les anticorps spécifiques de LruA et LruB reconnaissent des protéines d'extraits de tissus oculaires : l'antiserum 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 de *Leptospira* (*L. interrogans*) et non chez les espèces saprophytes (*Leptospira biflexa*). D'après les données issues du fractionnement de cultures de leptospires, ces lipoprotéines sont localisées dans la membrane interne de la bactérie.

Les fluides oculaires uvéïques 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 à anticorps (VERMA *et al.*, 2005).

Une **réactivité croisée** par homologie antigénique entre des lysats de leptospires et la **cornée** ou le **cristallin** avait déjà été rapportée par les équipes de PARMA (1985 et 1992 d'après DEEG, 2008). 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*) (LUCCHESI et PARMA, 1999 ; LUCCHESI *et al.*, 2002).

## 3. Une modulation de la réponse immunitaire par les leptospires intraoculaires

La survie intraoculaire prolongée de *Leptospira spp.*, notée par les équipes Européennes, indique l'absence de molécules et de cellules efficaces impliquées dans la réponse immunitaire naturelle menant à l'élimination du spirochète.

Cela pourrait être expliqué par les effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires de facteurs responsables du privilège immunitaire oculaire. Ce phénomène, appelé **déviaton immunitaire associée à la chambre antérieure** (ACAID en anglais), que nous avons décrit précédemment, pourrait être induit par la pénétration de *Leptospira spp* dans le compartiment oculaire.

Or, une réponse pro-inflammatoire d'hypersensibilité retardée est présente lors d'URE, associée à une réponse humorale immunitaire locale envers de multiples protéines de leptospires, indiquant une perte du privilège immunitaire.

Ainsi, cette réactivité au sein des structures oculaires initierait ensuite un processus menant à la libération d'auto-antigènes oculaires habituellement séquestrés (VERMA *et al.*, 2005).

Une autre hypothèse serait basée sur le phénomène de **mascarade bactérienne** *in vivo*. 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** (BRANDES *et al.*, 2007).

Or, malgré des taux élevés de détection de leptospires par culture ou PCR, la recherche indirecte par microscopie à transmission électronique après immunohistochimie des leptospires intraoculaires a rencontré un succès limité (20% des échantillons intraoculaires), suggérant un processus de **mascarade bactérienne** *in vivo*, par variation morphologique de l'enveloppe des leptospires (NIEDERMAIER *et al.*, 2006b).

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** (BRANDES *et al.*, 2007). Néanmoins, cette hypothèse n'explique pas l'efficacité des traitements immunosuppresseurs, qui dans ce cas, devraient provoquer une flambée bactérienne.

En conclusion, **aucune théorie unificatrice de la pathogénèse de l'URE** n'est actuellement proposée par les équipes scientifiques, mais 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, 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 ce scénario (GILGER *et al.*, 2008).

### III. DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

#### A. Clinique

Le diagnostic de certitude d'URE est basé sur la présence de signes cliniques caractéristiques associés à des commémoratifs d'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, trois scénarios sont possibles : le cheval est présenté soit en phase aiguë d'uvéite, soit en phase quiescente, soit pour un tout autre motif de consultation, notamment lors de visite d'achat.

#### 1. En phase aiguë d'uvéite

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'œil. 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 stéroïdiens ait réduit la douleur et le gonflement (DWYER et GILGER, 2005).

**Un examen ophtalmologique complet** permet ensuite d'inspecter méticuleusement toutes les structures anatomiques accessoires de l'œil. 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'œil, particulièrement de la région péripapillaire (DWYER et GILGER, 2005).

Les signes cliniques caractéristiques sont illustrés dans le tableau 1 en annexe.

**Un test à la fluorescéine** doit être réalisé, car la présence d'un ulcère cornéen modifie complètement le traitement local de l'uvéite (ZARA et DESBROSSE, 2000).

**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'œil, et d'un **ophtalmoscope indirect** pour l'examen du fond d'œil (DWYER et GILGER, 2005).

**La tonométrie** est un test réalisable sur le terrain et permettant d'éliminer la présence d'un glaucome, ou de documenter l'hypotonie qui accompagne souvent l'URE. En effet, le tonomètre permet d'avoir une évaluation plus précise de la pression intraoculaire (PIO) que la palpation digitée (ZARA et DESBROSSE, 2000). La PIO est généralement basse, **entre 5 et 12 mmHg** (DWYER et GILGER, 2005) ; néanmoins, des élévations intermittentes et aiguës sont possibles (BROOKS, 2007). PINARD (2005) considère qu'une PIO inférieure à 15 mmHg ou une différence de pression supérieure à 10 mmHg entre l'œil atteint et l'œil sain confirment un diagnostic d'uvéite. Tant le **Tonopen®** que le **Tonovet®** peut être utilisé pour déterminer la PIO chez le cheval (MILLER *et al.*, 1990 d'après PINARD, 2005). Néanmoins, l'évaluation de la PIO au cours du temps (notamment au cours du traitement médical) devra

être réalisée avec le même tonomètre que celui utilisé initialement sur le patient, puisque des différences significatives existent entre les résultats affichés par le Tonopen® et le Tonovet® (STUDER *et al.*, 2005).

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 (DWYER et GILGER, 2005).

**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 (FRÜHAUF *et al.*, 1998). 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 (PINARD, 2005).

## 2. En phase quiescente d'uvéite

Le cheval peut également être présenté en phase de repos pour une baisse d'acuité visuelle. **L'anamnèse**, faisant état éventuellement d'un ou de plusieurs épisodes d'inflammation oculaire aiguë (une uvéite uniquement postérieure ou d'évolution insidieuse a pu passer inaperçue), ainsi qu'un examen ophtalmologique complet, permettent de conclure à des **séquelles** d'uvéite (ZARA et DESBROSSE, 2000).

**En l'absence d'anamnèse**, des épisodes d'uvéite antérieurs doivent être suspectés lorsque l'on observe **au moins trois signes cliniques** parmi : œdème 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 péricapillaires focales ou en ailes de papillon (DWYER et GILGER, 2005).

**Une sérologie pour *Leptospira*** est 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 (DUBIELZIG *et al.*, 1997 et COOLEY *et al.*, 1990, d'après DWYER et GILGER, 2005). Malheureusement, il s'agit d'un diagnostic qui ne peut être fait qu'après énucléation.

## 3. Dans le cadre d'une 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'uvéite** (indiquées dans le tableau 1 en annexe). 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** s'il est diagnostiqué dans les 30 jours suivant la livraison (ZARA et DESBROSSES, 2000). En cas de doute, il est conseillé de référer le cas à un vétérinaire ophtalmologiste diplômé (DWYER et GILGER, 2005).

Lorsque le cheval examiné a déjà connu un ou plusieurs épisodes d'uvéïte, le diagnostic d'uvéïte récidivante s'impose de lui-même.

Lorsqu'il s'agit d'un premier épisode, il faut avoir à l'esprit que les uvéïtes chez le cheval récidivent dans 70% des cas (ZARA et DESBROSSES, 2000). 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 (DWYER et GILGER, 2005).

Selon CUTLER (2006), 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 spp.*** ; à titre d'exemple il a été montré que les chevaux de l'Etat de New-York sont particulièrement exposés à *Leptospira pomona*. Cependant, un cheval présentant un titre sérologique positif pour *Leptospira* ne souffrira pas forcément d'URE ;
- **l'haploïtype** (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 (DEEG *et al.*, 2004a).

## **B. 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'uvéïte (PINARD, 2005).

**Une formule sanguine complète** révélant une élévation des globules blancs peut confirmer une uvéïte infectieuse. **Un profil biochimique** démontrant des enzymes hépatiques et rénaux élevés peut suggérer un diagnostic de leptospirose.

L'origine leptospirale de l'uvéïte 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 pathogènes (à partir de l'humeur aqueuse et surtout du vitré, plus rarement de l'urine) et utilisation de la Polymerase Chain Reaction (PCR) sur des prélèvements de sang (sérum), de l'humeur aqueuse, du vitré ou de cellules conjonctivales (écouvillons conjonctivaux, raclages de conjonctive) (DESBROSSE *et al.*, 2003).

**Un test de micro-agglutination (MAT)** contre un panel de sérovars de leptospires est généralement entrepris sur le **sérum** du patient. Un titre sérologique positif (**≥ 1:400**) pour *Leptospira interrogans* sérovar Pomona ou *Leptospira interrogans*, sérovar Grippotyphosa, sont considérés comme significatifs et indiquent une origine leptospirale probable à l'uvéïte observée (WOLLANKE *et al.*, 2001 ; DWYER et GILGER, 2005 ; BROOKS *et al.*, 2007).

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 (BROOKS *et al.*, 2007).

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 (DWYER, Données non publiées, 2004, d'après DWYER et GILGER, 2005).

**Le dosage des anticorps** anti-leptospire (à comparer au titre sérique), 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 (GERHARDS *et al.*, 1999 ; PINARD, 2005).

**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 (MATTHEWS, 1999, d'après BEGON, 2003).

Cependant, la culture de *Leptospira* est longue, souvent non concluante, et susceptible de contamination. (FABER *et al.*, 2000). De plus, une augmentation par 4 du titre en anticorps anti-leptospire dans le vitré, par rapport au titre sérique, ne constitue pas un test sensible pour le diagnostic d'une induction de l'URE par *Leptospira interrogans* (WOLLANKE *et al.*, 2001). Enfin, le caractère **invasif** de ces examens limite leur utilisation pratique.

**Les titres sérologiques** pour *Toxoplasma* et *Brucella* devraient 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 devraient 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 (DWYER et GILGER, 2005).

Des **biopsies de la conjonctive**, située près du limbe temporal, peuvent être réalisées pour dépister l'onchocercose (ZARA et DESBROSSE, 2000).

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 (**faux-positifs**) (MATTHEWS, 1999, d'après BEGON, 2003 ; ZARA et DESBROSSE, 2000 ; BROOKS, 2007).

**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 (MATTHEWS, 1999, d'après BEGON, 2003).

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 (ZARA et DESBROSSE, 2000).

Une **coproscopie** est indiquée, ainsi qu'un examen physique complet permettant de vérifier l'absence de problèmes concomitants (DWYER et GILGER, 2005).

### **C. Différentiel**

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

Tout clinicien, face à un cheval présenté en raison d'un « œil rouge et douloureux », doit se poser la question suivante : l'inflammation vient-elle de l'œil, ou est-ce un problème primaire impliquant une structure extra-oculaire qui induit **secondairement une uvéite** ?

Cette question doit être élucidée 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 2 en annexe) (DWYER et GILGER, 2005).

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 (BEGON, 2003).

### **D. 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* (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005). Les séquelles rapportées sont représentatives de celles observées lors d'URE dans d'autres régions du monde.

#### **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 œil par rapport à l'autre. Selon l'étude de DWYER, c'est le cas de plus de 80% des Appaloosas (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005). L'uvéite récurrente peut aussi être unilatérale, (62% des chevaux sans facteur de risque connu, *ie* non-Appaloosa séronégatif), et éventuellement se déclencher sur un œil puis l'autre en alternance.

Cependant, si un cas d'uvéite est unilatéral et qu'aucun épisode inflammatoire n'est décelé dans l'œil controlatéral sain dans les deux ans suivant l'attaque initiale, il est peu fréquent de voir survenir une uvéite dans l'œil sain (BROOKS *et al.*, 2007).

Le pronostic de récurrence dépend également de la réponse au traitement qui est variable selon les chevaux et difficile à prédire (DWYER et GILGER, 2005).

## 2. Conséquences dégénératives et cicatricielles des crises d'uvéite

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

### a) Modifications du segment antérieur de l'œil

**L'œdème cornéen** peut devenir permanent en raison du développement de synéchies antérieures et de la modification de l'humeur aqueuse (BEGON, 2003).

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 (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).

**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 phtisie bulbaire, alors que les **synéchies postérieures** sont présentes dans un tiers des cas et 40% des Appaloosas (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005). Lorsqu'elles intéressent l'ensemble de la pupille, les synéchies peuvent provoquer une **séclusion pupillaire** et l'apparition d'un iris bombé (BEGON, 2003).

### b) Cataracte et luxation du cristallin

**La cataracte** est une complication **fréquente** puisque l'uvéite récidivante en est la première cause chez le cheval. 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%) (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005 ; BEGON, 2003).

### c) 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 (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005 ; BEGON, 2003), qui peuvent parfois gêner la vision du cheval ou distraire le cheval de sport (TOTH *et al.*, 2006).

#### d) Rétinchoroïdite et décollement de rétine

La **rétinchoroïdite** 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 (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).

La hyalite, par traction de brides fibreuses sur la rétine, peut entraîner des **décollements rétiniens**. Dans une étude portant sur 40 cas de décollements rétiniens, plus des 2/3 sont attribués à l'URE. Le pronostic visuel est alors sombre (STROBEL *et al.*, 2007).

#### e) 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 (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).

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%) (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005). La vision peut être maintenue à l'aide d'un traitement local anti-glaucomeux seul ou en association avec une photocycoablation (GILGER *et al.*, 2001).

### 3. Pronostic visuel

Suite à de multiples épisodes inflammatoires ou à une uvéite insidieuse chronique, le pronostic visuel est **réserve**. 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 (DWYER *et al.*, 1995 d'après DWYER et GILGER, 2005). Dans une autre étude de DWYER dans laquelle 160 chevaux atteints d'URE ont été suivis pendant 11 ans, **la cécité bilatérale** atteignait **20%** des chevaux atteints d'URE, tandis que 36% avaient perdu la vision dans un œil et 56% des cas dans l'un ou les deux yeux (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).

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) (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).

En conclusion, la préoccupation centrale dans l'esprit du propriétaire reste donc de savoir si son cheval deviendra aveugle à terme. Les signes cliniques présents, la réponse au traitement, et la fréquence des épisodes inflammatoires sont fortement variables d'un cheval à l'autre, et sont reliés à une variété de facteurs immuns, génétiques et environnementaux, ainsi que des éventuels 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 du patient. Moyennant un examen ophtalmologique complet avec un matériel de base, le diagnostic d'uvéite est à la portée de tout vétérinaire. 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 diagnostic étiologique n'est intéressant que dans les rares cas où l'uvéite est une manifestation parmi d'autres d'une maladie systémique. Le pronostic visuel du patient atteint d'URE dépend de l'étiologie de sa maladie, des signes cliniques présents au moment du diagnostic, ainsi que de sa prise en charge environnementale, médicale et chirurgicale.

Une fois l'uvéite récidivante diagnostiquée, il est essentiel de contrôler l'environnement du cheval et d'instaurer une thérapie médicale ou chirurgicale.

## IV. TRAITEMENTS ACTUELS DE L'URE

Les principaux objectifs du traitement de l'URE sont de préserver la vision, de réduire et contrôler l'inflammation afin de limiter les dégâts oculaires permanents et de soulager la douleur du cheval. Chez les chevaux chez qui une cause initiatrice a été identifiée, le traitement est destiné à éliminer le problème primaire. Cependant, la plupart du temps, une cause spécifique ne peut être définie. Dans ce cas, le traitement est symptomatique, visant à réduire l'inflammation oculaire.

### ***A. Gestion environnementale : mesures hygiéniques visant à diminuer l'incidence de l'URE***

#### **1. En phase active**

Les chevaux en phase aiguë doivent être mis au repos, dans une boxe 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 certaine protection des globes oculaires.

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 (Dwyer et Gilger, 2005 ; Begon, 2003).

#### **2. En phase quiescente**

Les mesures limitant les traumatismes oculaires ou minimisant les stimuli inflammatoires sont censées diminuer ou éliminer les récurrences d'uvéite.

Il est possible d'**éliminer les éléments déclencheurs** d'uvéite de **l'environnement** (par exemple les allergènes, les antigènes, etc) en changeant le cheval de pré, de boxe, ou de litière, en contrôlant la population d'insectes et de rats, en diminuant l'exposition au soleil et à la poussière.

**Les traumatismes oculaires** peuvent être prévenus en éliminant tout élément potentiellement vulnérant de l'écurie ou du pré (par exemple, les branches basses), en réduisant le programme d'entraînement et de compétition du cheval, en minimisant les transports en van ou camion (pendant lesquels l'usage de filet à foin doit être aboli) et en utilisant systématiquement un masque anti-mouche.

Enfin, s'assurer que le cheval bénéficie d'un **parage régulier**, d'un **programme optimal de vermifugation** et de **vaccination**, et d'une **alimentation correcte**, permet également de minimiser les épisodes d'uvéite (Gilger, 2002).

Des rapports anecdotiques 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 que, chez les chevaux atteints d'URE, **la vaccination annuelle** se fasse **en deux sessions**, espacées d'au moins une semaine, plutôt qu'en une seule. Une **surveillance post-vaccinale** accrue 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 traitant doit déterminer le **protocole vaccinal adéquat** (valences, voies et fréquences d'administration) (GILGER, 2002). En effet, certains vaccins semblent plus à risque de provoquer des épisodes d'uvéïte (vaccins contre *Influenza*, rhinopneumonie, *Streptococcus*) par rapport à d'autres vaccins (encéphalomyélite de l'est et de l'ouest, West Nile, tétanos, rage) (BROOKS, 2007). Bien qu'il demeure essentiel de vacciner un cheval atteint d'URE, il reste préférable d'éviter de le faire au moment d'un épisode inflammatoire aigu. D'autres précautions peuvent être prises chez ces patients, telles que l'administration péri-vaccinale d'un traitement oculaire local, voire d'AINS par voie orale pendant 2-3 jours, en vue de stabiliser le tractus uvéal (CUTLER, 2006).

Les mesures environnementales et de gestion d'écurie sont indispensables mais ne suffisent pas à la prise en charge des chevaux souffrant d'URE. Lors des épisodes d'uvéïte aiguë, un traitement médical est nécessaire. Un défi thérapeutique s'impose alors au vétérinaire, à savoir atteindre des doses thérapeutiques suffisantes mais non toxiques. Il existe pourtant des obstacles anatomiques et physiologiques à ces objectifs.

En effet, l'œil est une structure sensible aux effets secondaires toxiques de nombreux médicaments, et à la pénétration d'agents pathogènes délétères. 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.

Lors d'uvéïte aiguë, la barrière hémato-aqueuse est rompue, autorisant le passage de molécules thérapeutiques administrées lors du traitement médical.

A l'inverse, lors de phase quiescente, de nouvelles approches thérapeutiques semblent indispensables pour dévier ces barrières naturelles et prévenir les récurrences, telles que la vitrectomie, les implants oculaires, ou les injections intra-vitréennes (GILGER, 2006).

## **B. Traitement médical**

### **1. Traitement usuel des phases aiguës d'uvéite : traitement symptomatique**

#### **a) Buts et principes du traitement**

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 impérativement être **précoce, intense, et prolongé** : on conseille de poursuivre le traitement médical au moins deux semaines après résolution de l'épisode aigu d'uvéite, jusqu'à plusieurs mois après (DWYER et GILGER, 2005).

#### **b) Moyens thérapeutiques**

Les posologies et voies d'administration des molécules utilisées sont indiquées dans le tableau 3 en annexe.

##### *(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 et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, par voie locale et générale. En effet, dans un tel contexte inflammatoire, les barrières hémato-oculaires voient leur perméabilité augmenter, et des médicaments administrés par voie générale peuvent alors agir sur l'œil (GILGER, 2006).

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

Ils sont administrés de façon préférentielle **par voie locale** (collyre, pommade, ou injection sous-conjonctivale). En effet, par voie générale ils peuvent avoir des effets secondaires importants chez le cheval, en particulier 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**.

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

En pratique, la dexaméthasone, la prednisonne et la prednisolone sont utilisées par voie générale ou sous forme de collyres. L'acétate de méthylprednisolone et l'acétonide de triamcinolone sont les molécules utilisées par voie sous-conjonctivale (DWYER et GILGER, 2005 ; KHRONE, 1996 et CADORE, 1997 d'après ZARA et DESBROSSE, 2000).

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

Par voie générale, ils ont l'avantage d'avoir des effets secondaires (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, bien qu'ils ralentissent aussi l'épithélialisation.

En pratique, par voie générale, la flunixin méglumine représente l'anti-inflammatoire oculaire le plus puissant. Viennent ensuite la phénylbutazone, le kétoprofène, le carprofène et l'aspirine. L'indométhacine, le flurbiprofène et le diclofénac sont disponibles par voie locale (DWYER et GILGER, 2005 ; KHRONE, 1996 et CADORE, 1997 d'après ZARA et DESBROSSE, 2000).

## (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. Bien que l'effet de l'atropine dure jusqu'à plusieurs jours chez un cheval sain, il peut être réduit à quelques heures lors d'inflammation oculaire sévère. Dans les cas où elle ne suffit pas à obtenir une mydriase suffisante, on peut lui ajouter de la **phényléphrine** ou du **tropicamide**, qui sont de plus courte durée d'action et non cycloplégiques (DWYER et GILGER, 2005 ; BROOKS, 2007).

Ces molécules existent sous forme de collyres (classiquement, on utilise les collyres à 1% d'atropine, 0,5% de tropicamide ou 2,5% de phényléphrine), ou bien peuvent être injectées par voie sous-conjonctivale.

L'atropine à 1% est généralement administrée localement jusqu'à effet, puis poursuivie de façon à maintenir la pupille dilatée, soit en général une fois par jour. Lors d'administration combinée à l'atropine, l'hydrochloride de phényléphrine à 10% est appliquée localement toutes les 6 heures pendant 24 à 48 heures (DWYER et GILGER, 2005).

L'utilisation d'atropine de manière prolongée prédispose aux **coliques**. Bien que ce risque soit faible, il est conseillé de surveiller régulièrement la motricité digestive tant que l'animal est sous atropine. De plus, il est indispensable de contrôler en premier lieu l'inflammation oculaire pour obtenir un meilleur effet des molécules mydriatiques, et éviter des concentrations ou des fréquences d'administration trop élevées (DWYER et GILGER, 2005). D'autre part, **en cas d'uvéite hypertensive** (glaucome secondaire), l'utilisation de mydriatiques est **contre-indiquée** (ZARA, DESBROSSE, 2000).

### c) Limites

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

La mise en place d'un **cathéter d'irrigation sous-palpébrale** facilite alors grandement l'administration répétée des médicaments topiques.

Par ailleurs, **les dangers d'un ulcère cornéen** chez les chevaux atteints d'URE doivent être soulignés auprès des propriétaires, étant donné que ces derniers choisissent fréquemment de « soigner » eux-mêmes leur cheval lorsque celui-ci manifeste une douleur oculaire. Selon une étude de DWYER, 27% des chevaux atteints d'URE seraient traités pour des ulcères cornéens au cours de leur vie. En administrant des corticostéroïdes et en retardant un diagnostic correct, les propriétaires risquent d'induire de graves infections (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).



## 2. Traitement étiologique

Tout comme le diagnostic étiologique, le traitement étiologique présente un intérêt limité puisqu'il ne permet pas d'éviter les récurrences.

### a) 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 (BROOKS, 2007).

Les antibiotiques **par voie locale** sont indiqués en cas de **traumatisme perforant** et d'**ulcères cornéens** associés à l'uvéite. 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 (BEGON, 2003).

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**. Les posologies et voies d'administration sont indiquées dans le tableau 3 en annexe.

Ainsi, un traitement anti-infectieux à base d'**oxytétracycline**, de **doxycycline**, de **gentamicine**, ou de **pénicilline G sodique** associée à la **dihydrostreptomycine**, semblerait bénéfique lors de leptospiroses aiguës. La **dihydrostreptomycine** seule peut être choisie lors de leptospirose chronique (BEGON, 2003 ; GILGER, 2004, *Données non publiées* d'après DWYER et GILGER, 2005 ; BROOKS, 2007 ; BROOKS, 2009).

Néanmoins, l'utilisation de ces molécules ne prévient pas les récurrences d'uvéite, notamment en raison de concentrations intraoculaires trop faibles pour atteindre la CMI correspondant aux leptospires intraoculaires, comme cela a été démontré pour la doxycycline (BROOKS, 2007 ; GILMOUR *et al.*, 2005).

En ce sens, l'**enrofloxacin**, à la dose de 7,5 mg/kg une fois par jour par voie intraveineuse, pourrait représenter un antibiotique de choix puisque, suite à la rupture de la barrière hémato-aqueuse, cette CMI est atteinte au niveau de l'humeur aqueuse 1 heure après l'injection (DIVERS *et al.*, 2008). Pour cette valeur de CMI, l'enrofloxacin a montré son efficacité antimicrobienne *in vitro* contre des souches de *Leptospira spp.* isolées chez le cheval lors d'uvéite (KIM *et al.* 2006).

DWYER et GILGER (2005) émettent cependant une réserve quant à l'utilisation des antibiotiques lors d'URE, puisqu'aucune étude clinique n'en a pour le moment démontré ni l'efficacité, ni les effets secondaires.

### b) Immunosuppresseurs

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

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 (COLITZ, 2007).

**L'injection intra-vitréenne de CsA** est toujours possible, bien que sa faible rémanence dans ce milieu oblige à de fréquentes injections, rarement faisable à long terme en pratique chez le cheval (DWYER et GILGER, 2005).

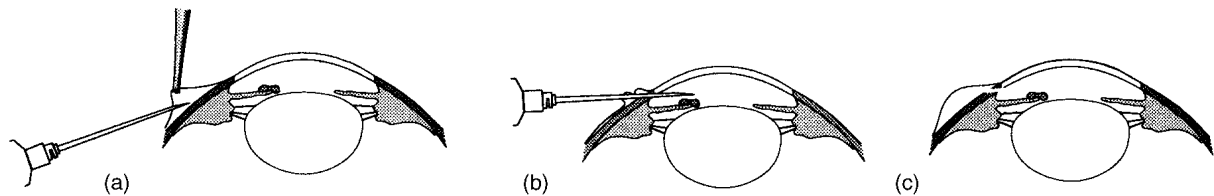
### c) Anti-parasitaires

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

Les anti-parasitaires utilisés classiquement sont **l'ivermectine**, molécule intéressante car elle tue les parasites progressivement, et le **diéthylcarbamazine**, d'utilisation plus risquée car il induit une mort brutale des filaires, et car il stimulerait en outre la production d'immunoglobuline de classe E (SLATTER, 2001, d'après BEGON, 2003).

### 3. 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 27 gauges sous anesthésie générale. L'injection de TPA doit être évitée si une hémorragie récente (<48h) est présente (BROOKS, 2007).



**Figure 3 : Procédure d'injection dans la chambre antérieure de l'œil.**

Coupes sagittales schématiques de l'œil (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 ;

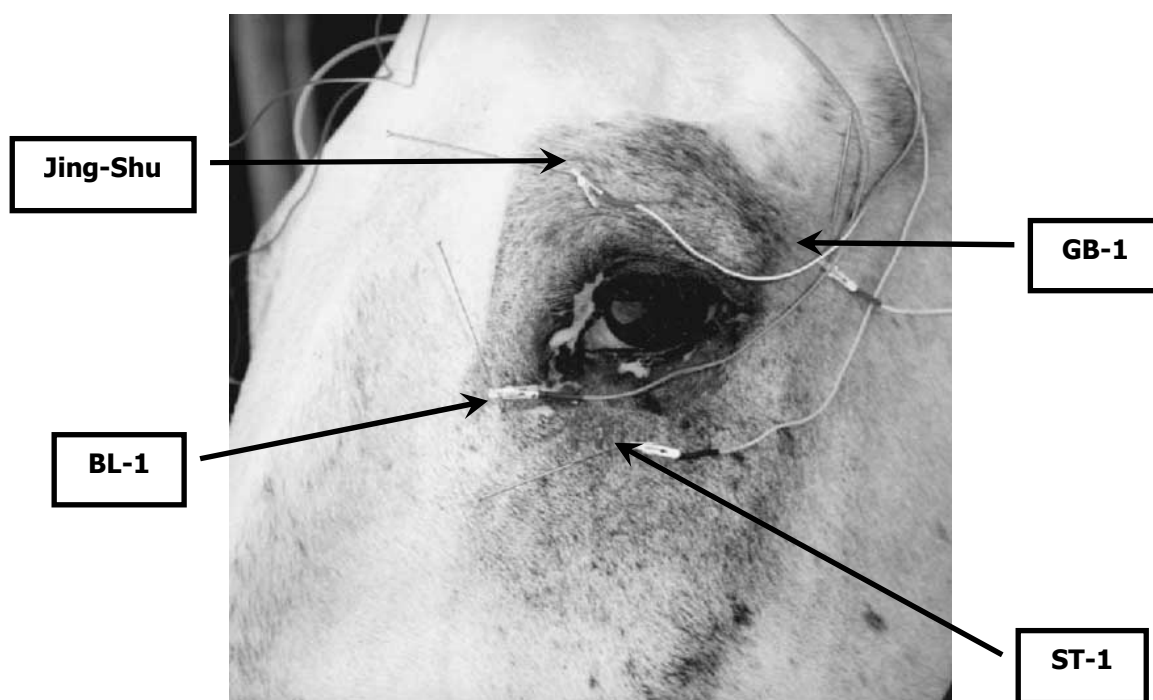
(c) lors du retrait de l'aiguille, une bulle aqueuse sous-conjonctivale se développe, qui disparaît ensuite en quelques heures.

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

#### 4. Traitements alternatifs

L'utilisation de **rayons bêta** pour le contrôle de l'inflammation a été rapporté, mais ce procédé est coûteux, peu disponible et potentiellement dangereux pour les tissus oculaires (BROOKS, 1993, d'après BEGON, 2003).

**L'acupuncture** (points GB1, Jing-Shu, BL1, St1) (photographie 1), **la phytothérapie**, le **MSM** (ou méthyl-sulfonyl méthane, 15 mg *per os* deux fois par jour), **l'homéopathie** et les thérapies holistiques peuvent être tentées, notamment lorsque les médicaments traditionnels montrent peu d'efficacité, et à la condition que cela n'aillent pas à l'encontre des traitements traditionnels (BROOKS, 2009 ; DWYER et GILGER, 2005).



**Photographie 1 : Placement des aiguilles d'acupuncture dans le traitement de l'URE chez le cheval.**

Les aiguilles peuvent être reliées, comme sur l'image, à des électrodes (électro-acupuncture).

D'après GARLAND, 2009.

**La thérapie par « cold laser »** (ou Low-Level Laser), ainsi que **la polarité par aimant** (magnet polarity) n'ont démontré aucune efficacité et sont par conséquent déconseillées (BROOKS, 2009).

## 5. Traitements au long cours de prévention des récurrences : limiter les récurrences

### a) Traitement anti-inflammatoire

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

**L'aspirine** à la dose de 30 mg/kg en une prise quotidienne est souvent citée, car elle apparaît bien tolérée. A la dose de 10 mg/kg une fois par jour, l'aspirine diminuerait le risque de cataracte associée à l'URE (BROOKS, 2009).

**La phénylbutazone** est également citée, à la dose de 1 à 2 g/500 kg/jour en une prise quotidienne.

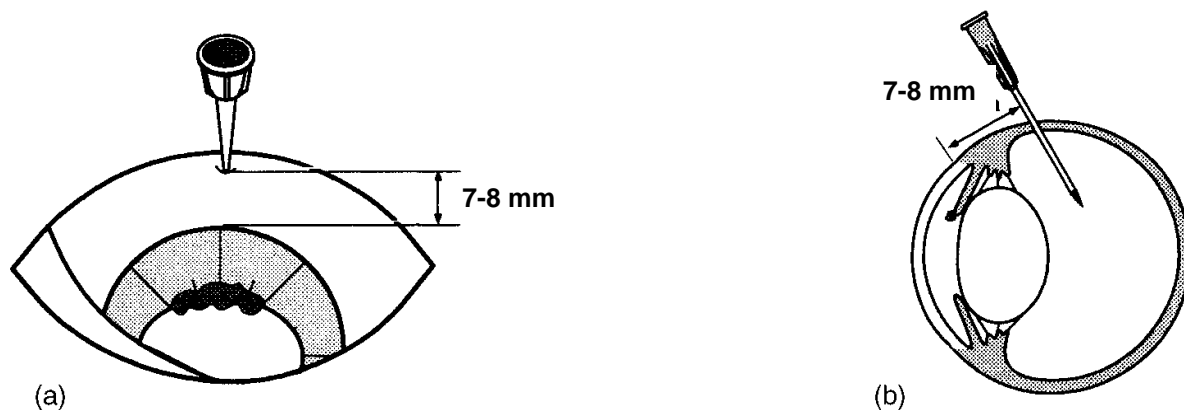
Parallèlement à ce traitement oral permanent, certains préconisent de continuer l'instillation quotidienne de collyre aux **corticoïdes**, et l'instillation **d'atropine** collyre à 1% une à deux fois par semaine, de façon à obtenir une mydriase modérée et constante. L'efficacité de ces mesures de prévention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

Par contre, il existe des **effets secondaires** et des **précautions d'emploi** :

- l'aspirine ayant une action anti-coagulante, le traitement doit donc être arrêté avant toute intervention chirurgicale ;
- les anti-inflammatoires étant des substances dopantes, il faut 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, rendant l'œil sensible à la lumière ambiante, mais également pour prévenir tout risque de coliques (BEGON, 2003).

### b) Injection intra-vitréenne de gentamicine

L'injection de **4 mg** (dans un volume de 0,1 mL) de gentamicine dans le vitré (7 à 8 mm dorsalement au limbe, à « 12h ») dans les cas récurrents de chevaux **séropositifs à Leptospira** a donné, selon une étude préliminaire, un taux de succès intéressant (figure 4). 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. La désinfection de la surface oculaire est faite avant l'injection (PINARD, 2005 ; PINARD *et al.*, 2005).



**Figure 4 : Injection intra-vitréenne chez le cheval.**

Vue antérieure (a) et coupe sagittale (b) schématiques 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).

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**. Dix-sept des 18 yeux injectés n'ont pas présenté de récurrence d'uvéïte, et 6 d'entre eux ont conservé ou recouvert la vision (PINARD *et al.*, 2005).

**Les complications** possibles de cette procédure 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 ainsi qu'à la progression de la cataracte, à la dégénérescence et au décollement de la rétine dus aux effets délétères des épisodes récurrents d'uvéïte. Cette procédure, à l'origine effectuée à la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal (PINARD, 2005), est maintenant réalisée dans certaines cliniques équinées françaises.

**Le nombre d'attaques d'uvéïte** est significativement **réduit** grâce à cette méthode chez les chevaux dont l'uvéïte est probablement due à la leptospirose (NEADERLAND et LINDLEY, *Communication personnelle*, 2002, d'après DWYER et GILGER, 2005 ; PINARD, 2005).

L'injection intra-vitréenne de gentamicine peut par ailleurs 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'uvéïte tout en conservant le globe oculaire. Cependant, le propriétaire doit être avisé que la réponse à l'injection est variable (SEVERIN, 1998). Il est à noter qu'un seul rapport de cas fait état du succès de l'injection intra-vitréenne d'un mélange de 25 mg de gentamicine avec 1 mg de dexaméthasone chez un cheval souffrant de glaucome secondaire à une uvéïte récidivante et réfractaire au traitement anti-glaucomeux standard (KÖNIG *et al.*, 2003).

### c) Vaccination « contre l'URE »

Il n'existe pas de vaccin contre l'URE à proprement parler.

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. Ces vaccins leptospiraux bovins multivalents ont été utilisés chez les chevaux afin de résoudre des cas d'URE intraitables et de supprimer des épidémies d'URE causée par *Leptospira* au sein de troupeaux (BROOKS, 2007). 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.

Une étude préliminaire effectuée à l'Université du Tennessee 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 (ROHRBACH *et al.*, 2005). La durée moyenne d'observation pour cette étude fut de 372 jours et elle comprenait 41 chevaux atteints d'URE.

L'étude a révélé que la **moyenne de jours entre les récurrences a augmenté de façon significative, dans le groupe traité** par rapport au groupe non traité, après la deuxième vaccination (126 jours au lieu de 86 jours). 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 5 des 6 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 après cette première dose en comparaison des 14 autres chevaux vaccinés en phase quiescente. Ainsi, parmi les chevaux du groupe expérimental, ceux recevant leur **première dose vaccinale** alors qu'une **uvéite active** était présente, ont significativement **moins** présenté de **progression** de la maladie. 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.

Cependant, la **progression de la maladie** n'était **pas affectée** de façon significative dans les deux groupes. 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 persistente et sub-clinique lors d'URE, comme l'a observé l'équipe de DEEG (DEEG *et al.*, 2002a).

L'étude conclut que des études additionnelles devraient 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 (ROHRBACH *et al.*, 2005). Bien qu'il n'existe pas d'études confirmant que la vaccination avec un produit non conforme produise une inflammation oculaire et, de cette façon, exacerbe potentiellement une réponse immunitaire entraînant une URE, il faut user de prudence lorsqu'on envisage d'utiliser des vaccins à *Leptospira* puisque l'URE possède une forte composante immunomodulée (PINARD, 2005).

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.

## **C. Traitement chirurgical**

Il s'agit de **retirer** chirurgicalement ou bien de **neutraliser les sites immunocompétents** présents dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite récidivante. C'est donc là une toute nouvelle approche thérapeutique de cette maladie, puisque 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 consisté à agir spécifiquement sur les antigènes à l'origine des récurrences. Ceci est illusoire pour deux raisons : ces antigènes sont extrêmement variés et nombreux, et seuls quelques-uns ont été identifiés (GILGER *et al.*, 1999, d'après BEGON, 2003).

### **1. Vitrectomie**

L'origine de cette approche chirurgicale provient de son utilisation en ophtalmologie humaine. La vitrectomie sub-totale dans les cas d'uvéite chez l'homme est réalisée depuis plus de 20 ans à des fins diagnostiques, pour d'identifier de potentielles étiologies infectieuses, et thérapeutiques, en éliminant les opacités vitréennes qui pourraient affecter l'acuité visuelle (BARNETT, 2004). 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 patients humains (VERBRAEKEN, 1996 d'après KELLER et HENDRIX, 2005).

L'utilisation de la vitrectomie a désormais lieu chez le cheval lors d'URE. Depuis 1989, date à laquelle WERRY et GHERARDS ont introduit cette technique, la technique chirurgicale ainsi que la gestion péri-opératoire se sont progressivement améliorées (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

#### **a) 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 jouerait un rôle crucial dans la pathogénèse des rechutes d'uvéite, en raison de la probable **présence d'antigènes ou de cellules inflammatoires mémoire**, qui perpétuent la maladie.

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 macroscopiquement aux endroits où il contient des amas de cellules. A l'aide d'un matériel d'observation approprié, il n'y a donc plus qu'à pointer le vitréotome en direction de ces zones, constituées de cellules immunocompétentes « essayant » à partir de l'uvéie (WERRY et GHERARDS, 1991 d'après BEGON, 2003).

#### **(1) Technique chirurgicale**

Après l'induction d'une **anesthésie générale**, le cheval est placé en **décubitus latéral**, l'œil à opérer étant placé au-dessus pour en faciliter l'accès (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

L'ouverture de la fente palpébrale est maintenue par un **spéculum** conçu pour maintenir les paupières ouvertes (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

**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 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005), soit par des fils non perforants (soie 5-0) insérés dans la sclère au niveau du quadrant dorso-nasal du globe (ISARD, 2000).

**La profondeur anesthésique** est augmentée afin d'apporter une immobilité oculaire supplémentaire et une analgésie cornéenne (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

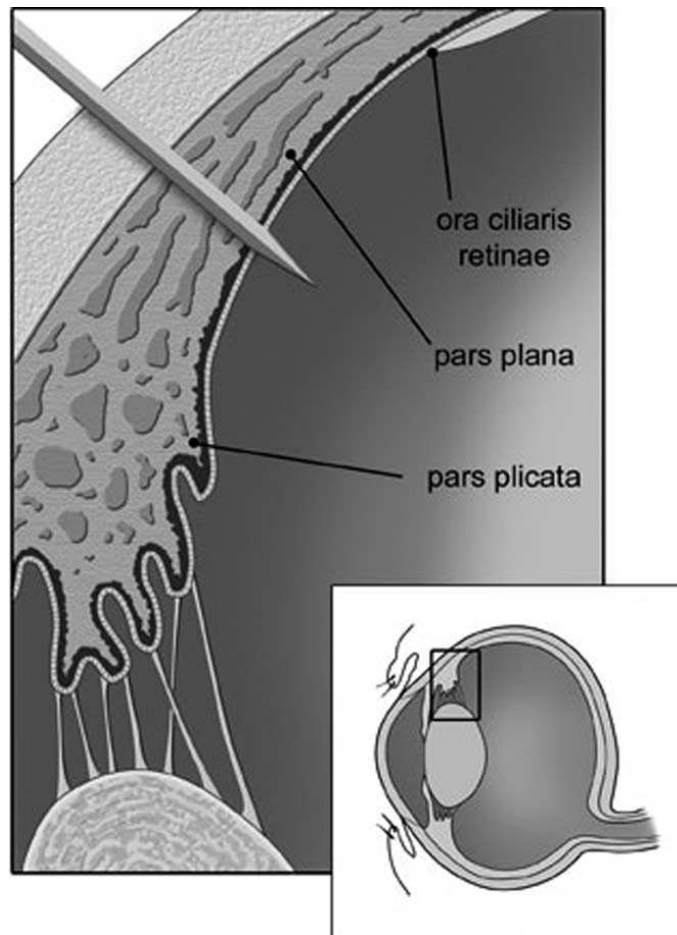
**La procédure chirurgicale** est ainsi décrite (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005) :

- (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 dorso-latérale ;
- (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 (GERHARDS *et al.*, 1999), ou à l'aide d'une **lame à double-tranchant**, environ 10 mm caudalement au limbe en visant également le centre du globe (FRÜHAUF *et al.*, 1998 ; ISARD, 2000). 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 5).
  - 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 (FRÜHAUF *et al.*, 1998 ; GERHARDS *et al.*, 1999). Lorsque le vitréotome et la ligne d'irrigation sont indépendants, deux incisions sont faites à 11h et à 1h (GERHARDS *et al.*, 1999 ; ISARD, 2000 ; VON BORSTEL *et al.*, 2005).
- (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 vitréenne 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 (GERHARDS *et al.*, 1999).
- (9) A la fin de la procédure, une **PIO de 50 mmHg** est rétablie (GERHARDS *et al.*, 1999). 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 (FRÜHAUF *et al.*, 1998), ou avec du polyglecaprone 6-0 ou 5-0 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).



**Figure 5** : 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.).

Le vitréotome est visualisé à travers la pupille grâce à un **ophtalmoscope binoculaire indirect** maintenu par un casque et s'utilisant avec des lentilles de 20 et 30 dioptries (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005), ou grâce à un **microscope opératoire** dans une orientation similaire à celle utilisée lors de phacoémulsification (KELLER ET HENDRIX, 2005). Avec l'ophtalmoscope indirect, des **filtres colorés** permettent une meilleure observation du vitré (ISARD, 2000).

Chez les chevaux présentant des opacités denses de la cornée et du cristallin, un petit **endoscope**, appelé « **Vitroptik®** », peut être introduit par une incision de sclérotomie additionnelle, permettant la visualisation et le contrôle du vitréotome via un écran comme lors d'arthroscopie (HEIDBRINK, 2000). C'est un matériel performant assurant en même temps l'observation (jusqu'à une profondeur de 15 mm) et l'irrigation du vitré (via 2 canaux). L'utilisation de l'ophtalmoscope indirect, mobilisant une main du chirurgien pour la lentille d'observation, ne permet pas l'utilisation d'une telle fibre optique d'illumination endocaméculaire (ISARD, 2000).

## (2) Résultats

### (a) Arrêt des récurrences

Sur plus de 1200 yeux opérés à l'Université de **Munich** par l'équipe de WOLLANKE, **98%** n'ont plus souffert de récurrence d'URE après la vitrectomie (WOLLANKE, 2002, d'après DWYER et GILGER, 2005). On retrouve un pourcentage de réussite équivalent (97%) dans l'étude de TOTH *et al.* (2002) comportant 43 yeux. De même, sur un total de 56 vitrectomies réalisées à l'Université d'Hanovre, 50 chevaux ont pu être suivis à long terme, et 47 n'ont montré aucune récurrence d'uvéïte, soit 94% (VON BORSTEL *et al.*, 2005). Une étude Française portant sur 5 patients « idéaux » obtient 100% de réussite (ISARD, 2000).

**Une étude américaine** sur 24 yeux obtient des résultats beaucoup moins bons puisque seuls **37%** des chevaux ont montré une réduction de la douleur post-chirurgicalement (BROOKS, 2001 d'après KELLER, 2005).

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 (PINARD, 2005).

### (b) Conservation de la vision

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 (WOLLANKE, 2002, d'après DWYER et GILGER, 2005).

Après la chirurgie, **le vitré est plus clair** dans tous les cas, voire transparent dans 37% des cas (TOTH *et al.*, 2002).

Sur 56 vitrectomies réalisées à l'Université d'Hanovre, 14% des yeux sont devenus non visuels en raison d'un décollement de rétine ou de la progression d'une cataracte. Cependant, des dommages oculaires évidents étaient déjà présents avant la chirurgie, dont le but était de préserver le globe et de soulager la douleur due aux récurrences inflammatoires (VON BORSTEL *et al.*, 2005).

Là encore, **l'étude américaine** se démarque : la vision était réduite mais toujours présente dans 4 cas sur 24, traduisant un **faible pronostic visuel** (24%) (BROOKS, 2001 d'après KELLER, 2005). Une sélection différente des cas destinés à la chirurgie peut expliquer cette différence de pourcentage.

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 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005 ; VON BORSTEL *et al.*, 2005).

### (c) 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 **s'affranchir du traitement médical répété**, et non dans le but de préserver la vision (GERHARDS et WOLLANKE in DWYER et GILGER, 2005 ; VON BORSTEL *et al.*, 2005).

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**. En effet, l'équipe de TOTH a été capable de préserver le globe oculaire dans 16 globes hypotensifs sur 21, soit plus de 76% (TOTH *et al.*, 2006). Sur 9 chevaux présentant une phtisie bulbaire, l'œil a été sauvé chez 95% d'entre eux (TOTH *et al.*, 2002).

Lors de glaucome, la PIO a pu être diminuée dans les 2 cas présentés (de 56 à 29 mm Hg et de 74 à 34 mm Hg, respectivement) grâce à la vitrectomie. Les opacités cornéennes associées, présentes depuis longtemps, ont pratiquement disparu et le résultat final est bon même après plusieurs années (TOTH *et al.*, 2006).

### (3) Complications

**Pendant le temps opératoire**, selon l'instrumentation utilisée, une **hémorragie intraoculaire** survient très rarement (moins de 1% des cas) avec l'utilisation du laser à dioxyde de carbone (GERHARDS et WOLLANKE in DWYER et GILGER, 2005). Elle a lieu dans environ 6% des cas lorsqu'une lame à double tranchant est utilisée pour la sclérotomie (TOTH *et al.*, 2002 ; FRÜHAUF *et al.*, 1998). Elle peut être traitée par une seconde opération si nécessaire (GERHARDS et WOLLANKE in DWYER et GILGER, 2005).

Deux **chutes de PIO** parmi 43 cas opérés, dont une ayant causé un saignement, ont été observées par TOTH *et al.* (2002).

Alors qu'aucun blépharospasme, épiphora ni photophobie ne sont décelés post-chirurgicalement, 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 (GERHARDS et WOLLANKE in DWYER et GILGER, 2005).

Bien que le **vitré** soit rendu plus clair dans tous les cas après vitrectomie, il n'est totalement **transparent**, marquant le retour de l'acuité visuelle, que dans 37 % des cas, des filaments de fibrine étant visibles dans presque 5 % des cas (TOTH *et al.*, 2002).

La formation d'une **cataracte** et le **décollement de rétine** ont été rares parmi les cas opérés à l'Université de Munich : la cataracte s'est développée dans moins de 3% des cas, et le décollement rétinien dans moins de 1% des cas (GERHARDS et WOLLANKE, *Données non publiées*, 2004, d'après DWYER et GILGER, 2005).

Ces complications sont survenues dans 10 à 14 % des cas des études de TOTH *et al.* (2002) et de VON BORSTEL *et al.* (2005), respectivement, rendant l'œil non visuel. Cependant, des dommages oculaires évidents étaient déjà présents chez ces patients avant la chirurgie, dont le but était de préserver le globe et de soulager la douleur due aux récurrences inflammatoires. L'étude américaine montre le plus fort taux de cataracte, avec une valeur de 46% (BROOKS, 2001 d'après KELLER, 2005).

Selon TOTH *et al.* (2006), le nombre combiné de **complications graves** (endophtalmite septique, panuvéite) résultant en une énucléation, en rapport avec le nombre total de chirurgies (499), 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 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

**Les taux de succès et de complication** de la vitrectomie dans le traitement de l'URE rapportés **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**. En effet, dans l'étude de FRÜHAUF *et al.* (1998), la plupart des patients présentaient des synéchies postérieures ou une cataracte, n'en faisant pas de bons candidats à la vitrectomie. **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 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

#### (4) *Sélection des patients*

Le candidat à la vitrectomie est un cheval chez lequel une uvéite récidivante a été diagnostiquée, et souffrant de récurrences inflammatoires malgré un traitement médical approprié. Un cheval dont l'anamnèse rapporte **2 ou 3 épisodes d'uvéite** traitées de manière conservative et présentant des **changements intraoculaires mineurs** est considéré comme le « **patient idéal** » (WOLLANKE, 2002, d'après DWYER et GILGER, 2005).

Les autres profils de candidat potentiel sont :

- un cheval dont l'anamnèse est inconnue mais qui présente des changements typiquement associés à l'URE ;
- un cheval atteint d'uvéite postérieure silencieuse (sans manifestation de douleur), bien que WOLLANKE rapporte que la vitrectomie est aussi bénéfique dans les cas d'uvéite antérieure (2002, d'après DWYER et GILGER, 2005) ;
- un cheval souffrant d'URE causée par une infection à leptospire intraoculaire persistante. Une paracentèse d'humeur aqueuse peut permettre le titrage d'anticorps anti-leptospire 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 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

Les indications plus rares de la vitrectomie sont une hémorragie intra-vitréenne, une uvéite septique, et un corps étranger dans la chambre vitrée (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

**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 d'achèvement des épisodes inflammatoires et de conservation du globe oculaire (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

La vitrectomie est généralement **contre-indiquée pour les yeux glaucomateux** car la PIO élevée n'est que temporairement diminuée après la chirurgie (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

**L'inflammation oculaire aiguë, la kératite ulcéralive 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 (GERHARDS *et al.*, 1999 ; FRÜHAUF *et al.*, 1998). Toute infection concomitante de l'uvéite récidivante doit avoir été traitée de façon appropriée afin d'éviter d'intervenir chirurgicalement dans un contexte infectieux (ISARD, 2000).

**Les symptômes similaires à ceux de l'URE**, telles que les uvéites non-infectieuses (phacogéniques et traumatiques) ou les problèmes oculaires récurrents (kératite, conjonctivite) **ne répondent pas à la vitrectomie** et ne rentrent donc pas dans les critères de sélection des patients (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

### **(5) Gestion péri-opératoire**

Chaque animal est examiné et hospitalisé quelques jours avant la chirurgie, permettant l'instauration d'un **traitement médical** 2 jours (FRÜHAUF *et al.*, 1998), 3 jours (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005), voire 8 jours (ISARD, 2000) **avant l'opération**.

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). 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 jour de la chirurgie**, tandis que les AINS sont continués, tous les **traitements locaux** sont **arrêtés** (en particulier les pommades, car elles détériorent la vision du vitré par le chirurgien) et remplacés par la simple instillation de collyre à la gentamicine (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

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.

Les traitements médicaux sont instaurés au premier jour post-opératoire, et incluent de la phénylbutazone orale (4 mg/kg toutes les 12 heures) et des onguents oculaires d'atropine (au besoin), d'antibiotiques (gentamicine), et de corticostéroïdes (dexaméthasone) ou une combinaison de tétracycline et de dexaméthasone (toutes les 4 heures).

Ce traitement est continué pendant au moins 3 jours, les onguents oculaires étant administrés pendant 5 à 7 jours supplémentaires. Le congé de l'animal se fait en général au cinquième jour post-opératoire (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

### **(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 par les études allemandes, montrent un **taux de réussite de plus de 95% dans la prévention d'attaques** subséquentes 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 grâce à la ligne de succion en début de chirurgie pour la réalisation d'examen orientant le diagnostic étiologique de l'uvéite dont souffre le patient (dosage des anticorps anti-leptospires, culture bactériologique).

Dans les cas où des **séquelles compromettent déjà la vision** avant chirurgie, ou dans des **yeux non visuels, voire phtisiques**, démontrant tout de même des inflammations douloureuses, la vitrectomie n'a pas un simple rôle cosmétique: elle empêche la douleur 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**.

Dans certains cas, la vitrectomie associée à une **exérèse du cristallin** par phacoémulsification et aspiration peut être tentée en derniers recours pour conserver la vision d'un œil 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** (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

### (7) *Limites*

Bien que, selon les études allemandes, la vitrectomie trans pars plana semble constituer un traitement efficace de l'URE, les **résultats** rapportés aux **Etats-Unis** sont **moins favorables** (BROOKS, 2001 d'après KELLER, 2005).

**La variation** des résultats doit être **multifactorielle**. Les manifestations cliniques de l'URE en Europe sont différentes de celles observées aux Etats-Unis. En particulier, les cas d'URE chroniques quiescentes sévères rencontrés chez les Appaloosas diminuent probablement le pronostic de la vitrectomie. Par ailleurs, 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. A l'inverse, les cas d'URE aux Etats-Unis, étant majoritairement lié à une réponse auto-immune, 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 (BROOKS, 2007).

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 (FRÜHAUF *et al.*, 1998). 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 (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et

GILGER, 2005). Cette dernière devient essentielle lorsque l'on recourt à l'endoscopie ou au microscope opératoire (ISARD, 2000).

Ainsi, 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. De même, si des **séquelles d'URE chronique** compromettent déjà la vision avant chirurgie, une communication avec le client est indispensable pour qu'il comprenne le succès attendu (arrêt des épisodes d'uvéïte), 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) (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005).

Ensuite, dans le choix de la technique et du matériel de chirurgie : en sachant par exemple que **l'utilisation du laser à dioxyde carbone** réduit les risques d'hémorragie intraoculaire, d'uvéïte post-traumatique, de décollement rétinien, et d'endophtalmite, observés plus fréquemment avec la lame à double-tranchant (couteau à cataracte) ou l'unité haute-fréquence (GERHARDS *et al.*, 1999). 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 pour l'exérèse efficace du vitré, augmentant considérablement le temps de chirurgie et les complications (GERHARDS et WOLLANKE *in* DWYER et GILGER, 2005). 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 (le vitréotome à irrigation coaxiale étant plus court de 10 mm par rapport au vitréotome à chambre postérieure) (ISARD, 2000).

## 2. Implant à libération continue

### a) 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 **niveaux thérapeutiques constants, directement au site d'action**, shuntant une partie des barrières hémato-oculaires, et annulant la nécessité de dépendre des propriétaires pour l'observance du traitement de leur cheval. Les taux libérés sont généralement bien en-deçà 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 (DAVIS *et al.*, 2004).

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.

**La cyclosporine A** 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 très restreints sur la phagocytose (GRATZEK *et al.*, 1995 d'après BEGON, 2003). Ainsi, cette molécule représente une drogue idéale dans la prévention de l'activation des lymphocytes T lors des récurrences d'uvéite.

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. D'autre part, 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. 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 (DWYER et GILGER, 2005). 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 pour l'URE serait d'utiliser ces implants à libération continue de CsA afin de **traiter à la fois l'inflammation oculaire active et l'inflammation à bas bruit** (GILGER *et al.*, 2006).

Des systèmes visant à délivrer de la CsA *in situ*, c'est-à-dire dans le vitré, ont été mis au point par l'équipe de GILGER.

### **b) Implant intra-vitréen de cyclosporine A**

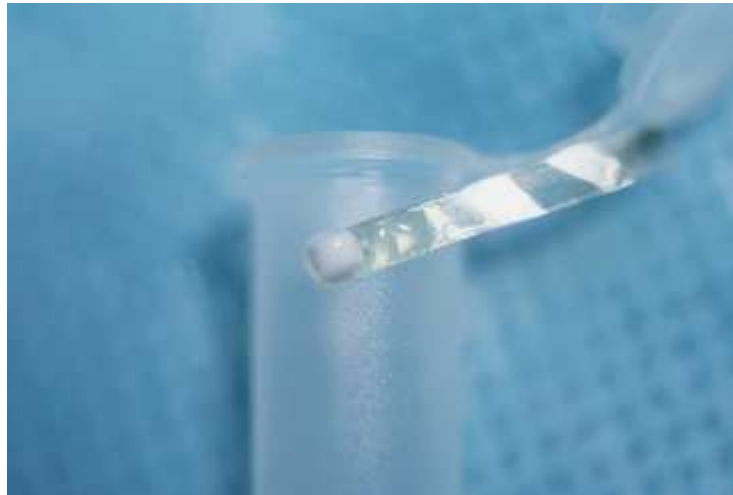
Au départ, un implant intra-vitréen de cyclosporine A recouvert d'un polyvinyle de silicone/alcool, ayant révélé la production d'un taux constant de CsA dans les tissus oculaires de lapin, a été évalué chez le cheval.

Les implants intra-vitréens de CsA utilisés par l'équipe de GILGER sont conçus de la façon suivante :

- 10 mg de poudre de CsA sont comprimés dans des matrices fabriquées sur-mesure 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.

Leur taille finale est de 2 mm par 3 mm. Ils sont montés sur une petite tige permettant leur fixation à la sclère (photographie 2) (GILGER *et al.*, 2000a). Leur durée de vie attendue après implantation est d'environ cinq ans (GILGER *et al.*, 2001).





**Photographie 2 : Implant à libération continue de cyclosporine A destiné à l'implantation intra-vitréenne.**

L'implant est en polyvinyle de silicone/alcool et mesure 2 mm par 3 mm.

D'après GILGER *et al.*, 2000b (tous droits réservés à l'ACVO).

L'implantation d'un dispositif intra-vitréen de CsA dans les yeux de **chevaux sains** pendant un an n'a pas été associée à une inflammation oculaire ou à d'autres complications (GILGER *et al.*, 2000b).

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, 2 cas sur 16 ont développé une phtisie bulbaire due à une endophtalmite, imputée au protocole chirurgical de cette étude: les chevaux ont été opérés debout, augmentant le risque de traumatisme et de contamination pendant la chirurgie (GILGER *et al.*, 2000a). Par conséquent, les protocoles ultérieurs ont été réalisés **sous anesthésie générale** afin de limiter ce type de complications.

Une étude ultérieure a porté sur l'utilisation d'implants intra-vitréens de cyclosporine A chez des chevaux atteints d'**uvéite spontanée** (GILGER *et al.*, 2001 ; WILKIE *et al.*, 2001 d'après GILGER *et al.*, 2006). Les résultats de cette étude, qui sont la base d'une des techniques utilisées actuellement, sont développés plus loin.

### ***(1) Technique chirurgicale***

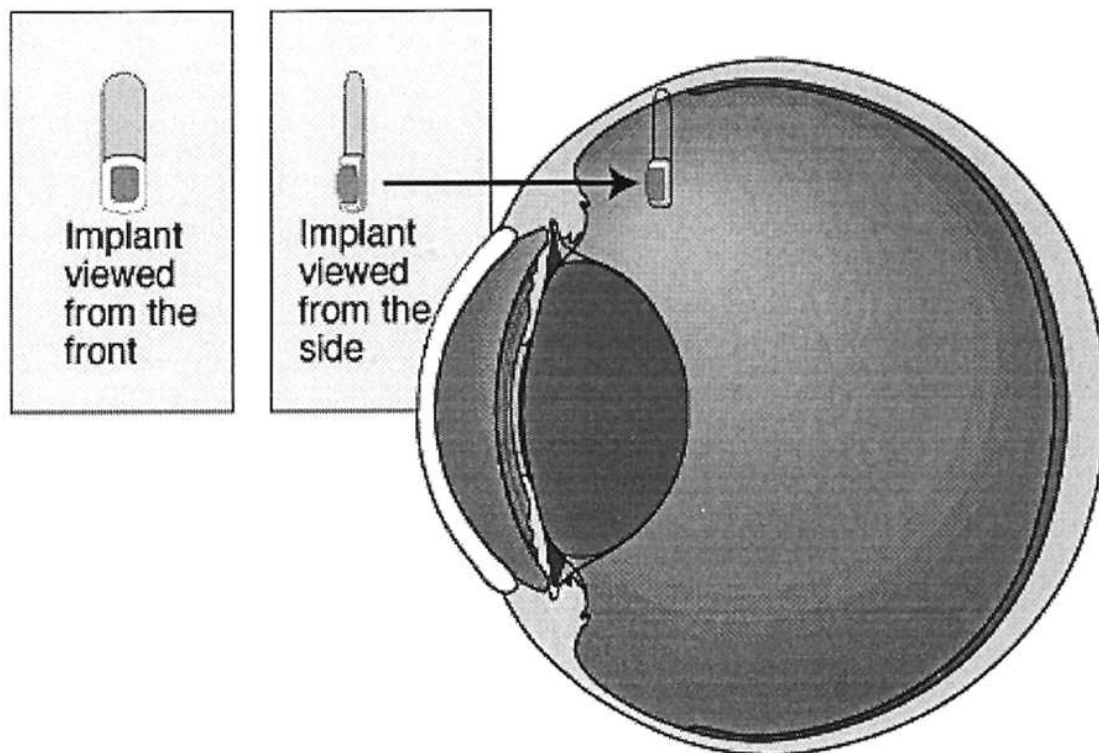
Cette chirurgie implique l'insertion d'un implant entre la sclère et l'uvée, 8 mm postérieurement au limbe.

L'utilisation d'un microscope opératoire offre plus de précision dans le geste chirurgical, mais il devient alors nécessaire d'opérer sous anesthésie générale (GILGER *et al.*, 2001).

La procédure est ainsi décrite (GILGER *et al.*, 2001) :

- 1) Après préparation stérile de l'œil et stabilisation du globe oculaire, une incision conjonctivale bulbaire de 5 mm de longueur est faite à l'aspect dorso-temporal de l'œil, 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 6) ;
- 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 (GILGER *et al.*, 2001) ou à l'aide de fils synthétiques résorbables 4/0, 5/0, ou 6/0 (DWYER et GILGER, 2005);
- 7) La suture de la conjonctive recouvrant la sclérotomie est faite à l'aide d'un polyglactin 910/6-0 (Vicryl, Ethicon).



**Figure 6** : 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 œil 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.

## (2) Résultats

Dans l'étude de GILGER *et al.* (2001), seize chevaux subissant de fréquents épisodes d'uvéïte, sans changement oculaire menaçant la vision associé (par exemple cataracte, dégénérescence rétinienne), ni maladie systémique, ont été sélectionnés et suivis pendant 14 mois après l'implantation.

Le dispositif a empêché le développement d'épisodes d'uvéïte ultérieurs chez 81% des chevaux. Seuls 3 chevaux sur 16 ont présenté des récives, qui en outre ont été moins

sévères, plus courtes, et qui 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, passant de 7,5 à seulement 0,36 épisodes par an.

Sur 16 yeux opérés, 13 n'ont présenté aucune altération de la vision, avec un électro-rétinogramme identique avant et après intervention.

Par ailleurs, les observations histologiques réalisées 9 à 12 mois post-chirurgicalement sur 16 yeux sains ont montré l'innocuité de l'implant (GILGER *et al.*, 2000b).

Une étude similaire menée par l'équipe de WILKIE (2001, d'après GILGER *et al.*, 2006) a évalué pendant 12 mois les mêmes paramètres sur 23 chevaux, dont 16 étaient inclus dans l'étude précédente. Les résultats issus de l'étude de ce groupe plus large sont légèrement moins bons. Après implantation, 8 chevaux sur 16 ont présenté des épisodes récurrents d'uvéite, alors que les récurrences d'uvéite ont été stoppées chez 65% des chevaux. La vision a été conservée dans 78,2% des cas.

Cet implant réduit donc la fréquence et l'intensité des crises d'uvéite, tout en préservant la vision, dans plus de 65% des cas, et 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 (GILGER *et al.*, 2001).

A l'heure actuelle, les ophtalmologistes des universités vétérinaires « Ohio State » et « North Carolina State » effectuent cette chirurgie (PINARD, 2005).

### (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. GILGER *et al.* (2001) en ont observé sur 7 chevaux parmi les 16 opérés (44%).

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 parfaitement contrôlée par des anti-inflammatoires par voie locale et générale (GILGER *et al.*, 2000a,b). Cette inflammation disparaît quasiment lorsqu'on opère sur cheval couché (le geste chirurgical étant dans ce cas plus précis), sur un oeil en phase de repos, et lorsqu'on administre des anti-inflammatoires avant l'opération (GILGER *et al.*, 2001). Dans de rares cas, l'inflammation peut être sévère, incontrôlable, et oblige à l'énucléation du fait du développement d'une phtisie bulbaire, comme cela a été le cas chez 2 chevaux sur 16 opérés (12%) par GILGER *et al.* (2000b). Une telle complication n'est pas survenue lors de chirurgie sous anesthésie générale (GILGER *et al.*, 2001).

Les autres complications possibles comprennent la formation **d'une cataracte** (1 cas sur 16 (6%) ; 2 cas sur 23 (9%)), **le décollement de rétine** (1 cas sur 16 (6%) ; 3 cas sur 23 (13%)), **le glaucome secondaire** (1 cas sur 16 (6%)), **la dégénérescence vitréenne** (1 cas sur 16 (6%)), et le **phtisis** sur des yeux rendus fragiles du fait de l'URE a été considérée comme responsable des complications observées (GILGER *et al.*, 2001).

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 (GILGER *et al.*, 2006).

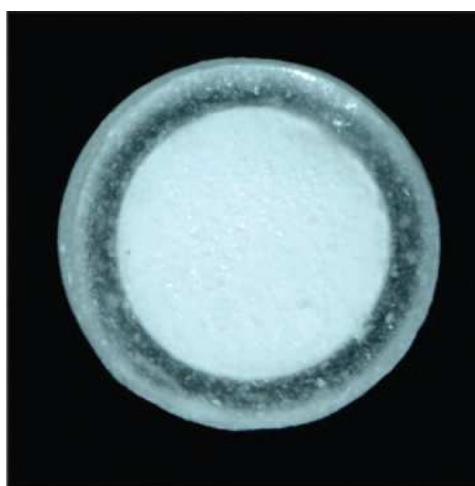
### c) Implant suprachoroïdien de CsA (lamellaire scléral profond)

Plus récemment, un 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 a été utilisé sans complication dans d'autres espèces pour shunter l'humeur aqueuse (GILGER *et al.*, 2006).

#### (1) Technique chirurgicale

Dans l'étude de GILGER, la technique d'implantation épisclérale a été réalisée **sur cheval debout**, sous tranquillisation complétée d'une anesthésie loco-régionale (bloc rétro-bulbaire) (GILGER *et al.*, 2006). Néanmoins, selon DWYER et GILGER (2005), il est nécessaire que le cheval soit placé **sous anesthésie générale**.

L'implant mis au point par l'équipe de GILGER (2006) est constitué d'une dose de **10%** de **CsA** placée dans un **réservoir central** en polymère d'alcool de polyvynyle. Le diamètre total de l'implant est de **6 mm** (photographie 3).



**Photographie 3 : Implant à libération lente de CsA destiné à l'implantation supra-choroïdienne chez le cheval.**

L'implant est en polymère d'alcool de polyvynyle et mesure 6 mm de diamètre.  
D'après GILGER *et al.*, 2006 (tous droits réservés Association for Research in Vision & Ophthalmology).

La procédure est ainsi décrite (GILGER *et al.*, 2006) (photographie 2 en annexe) :

- 1) Après préparation stérile de l'œil 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).

## (2) Résultats

Une étude d'implantation suprachoroïdale du dispositif contenant de la CsA dans 80 yeux atteints d'URE a été menée sur une période de 3 ans dans 7 cliniques différentes.

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, telles que le corps ciliaire, la rétine, la choroïde et le nerf optique, en 30 à 45 jours suivant l'implantation (GILGER *et al.*, 2006).

Ensuite, l'utilisation d'un tel dispositif dans un modèle d'uvéïte équine récurrente sévère et spontanée résulte en une **réduction significative des flambées d'uvéïte** (passant de 0,544 à 0,096 épisode par mois) **et des taux de cécité** en période post-opératoire (GILGER *et al.*, 2006).

*In vitro*, la **durée** estimée de **libération médicamenteuse** de l'implant est d'environ 3 ans (GILGER *et al.*, 2006). Cliniquement, la durée de libération médicamenteuse des dispositifs actuels est d'environ **24 mois** (DWYER et GILGER, 2005).

L'étude de l'effet de la CsA sur la croissance *in vitro* de **Leptospira spp.** a montré un **effet bactéricide** rapide (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 uvéaux. Cela soutient la possibilité que la CsA libérée à partir de l'implant peut avoir un effet inhibiteur direct sur les leptospires contribuant potentiellement à l'uvéïte.

**Les concentrations** de CsA provoquant *in vitro* l'inhibition de *L. interrogans* sont **au même niveau** que celles détectées **dans les tissus uvéaux** *in vivo* avec un implant lamellaire scléral profond de CsA. Ainsi, ce type d'implant de CsA pourrait être thérapeutique dans les cas d'uvéïte 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 (GILGER *et al.*, 2006).

## (3) Complications

**Aucun effet toxique ou délétère** de la procédure chirurgicale, du dispositif, ou de la CsA au niveau de l'œil équin n'a été observé (GILGER *et al.*, 2006).

**Les complications** ou effets adverses ne menaçant pas la vision après la chirurgie comprenaient le développement d'un **ulcère cornéen superficiel** (n=3, soit 4%), un **glaucome** contrôlé médicalement (n=2, soit moins de 3%), et la progression lente d'une **cataracte** (n=3, soit 4%) (GILGER *et al.*, 2006).

Parmi les chevaux souffrant d'URE sévère, douze des 80 yeux ayant subi l'implantation suprachoroïdienne, (**15%**) sont devenus **non visuels** dans une moyenne de 14 mois après l'implantation (GILGER *et al.*, 2006). Ceci est nettement mieux que l'évolution naturelle de l'URE sévère gérée médicalement où la cécité à 1 an affecte 90% des chevaux (DWYER et GILGER, 2005). La cécité dans l'étude de GILGER a été attribuée à une uvéite non contrôlée (n=4), un glaucome (n=4), une cataracte complète (n=2), un décollement de rétine (n=1), et une kératite fongique (n=1) (GILGER *et al.*, 2006).

Ainsi, au total, **la vision a été conservée** dans 68 yeux sur 80, soit dans **85%** des yeux (GILGER *et al.*, 2006). Ceci est à mettre en rapport au fait que le tractus uvéal n'est pas pénétré.

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 (DWYER et GILGER, 2005).

#### **d) Implant épiscléral de CsA**

L'idée de limiter au maximum l'effraction de la structure interne de l'œil a motivé la réalisation d'une étude portant sur la faisabilité, l'innocuité, et l'efficacité d'un implant épiscléral de CsA chez le cheval. L'objectif est d'éviter les complications per- et post-opératoires, 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 (GILGER *et al.*, 2006).

##### **(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.

La technique est ainsi décrite (GILGER *et al.*, 2006) :

- 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.

##### **(2) Résultats**

Au préalable, des études *in vitro* ont montré que la **diffusion transsclérale** 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 étaient extrêmement basses.

Ces observations ont été confirmées **cliniquement** pendant 12 mois sur 6 yeux souffrant d'URE chronique, puisque l'implant épiscléral n'a été **d'aucune efficacité** dans le contrôle des épisodes inflammatoires d'URE (GILGER *et al.*, 2006).

##### **(3) Complications**

Sur une période postopératoire de 12 mois, un cheval, parmi les 4 que comportait l'expérience, a présenté une **cécité** bilatérale, malgré la pose d'implant de CsA dans chaque

œil, en raison d'épisodes d'uvéïte 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 (GILGER *et al.*, 2006).

## e) Synthèse sur les techniques d'implantation de CsA

### (1) Sélection des patients

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

Tout d'abord, les candidats potentiels doivent présenter une **URE chronique documentée**, c'est-à-dire déterminée par un examen ophtalmologique complet, ne présenter qu'une **inflammation faible ou non active**, et souffrir de **réurrences 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 œil est possible (GILGER *et al.*, 2006).

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 enclins aux complications postopératoires. Le contrôle de l'inflammation active à l'aide de molécules anti-inflammatoires traditionnelles est crucial au succès de la technique d'implantation de cyclosporine.

Les cas où il existe un **doute d'infection à *Leptospira*** 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 (PINARD, 2005).

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 (GILGER *et al.*, 2006 ; DWYER et GILGER, 2005).

En effet, une corrélation significative entre la présence préopératoire de glaucome, même médicalement contrôlé, et une augmentation des flambées d'uvéïte postopératoires a été mise en évidence (GILGER *et al.*, 2006).

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

### (2) Gestion péri-opératoire

L'équipe de GILGER n'instaure **pas de traitement préopératoire** chez les chevaux atteints d'uvéïte récidivante auxquels ils posent des implants de CsA, sauf en présence d'une inflammation oculaire active (GILGER *et al.*, 2001, 2006).

La mise en place chirurgicale de ces implants doit se faire sous **anesthésie générale** afin de minimiser les complications per-opératoires (DWYER et GILGER, 2005 ; GILGER *et al.*, 2006).

**La gestion postopératoire** des chevaux comprend un traitement à l'aide 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 nécessitant l'utilisation d'un traitement palliatif (DWYER et GILGER, 2005).

Lors de récurrence d'uvéïte post-chirurgicale, le traitement traditionnel à base d'AINS systémiques, de corticostéroïdes et d'atropine locaux est recommandé (DWYER et GILGER, 2005).

### (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 endo-oculaires 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'uvéïte, qui, si elles ont lieu, nécessitent une moindre médication pour contrôler l'inflammation, et sont de plus courte durée (DWYER et GILGER, 2005).

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 (GILGER *et al.*, 2001 ; 2006).

Par conséquent, **le pronostic visuel après implantation suprachoroïdienne est meilleur** que lors d'une implantation intra-vitréenne (DWYER et GILGER, 2005 ; GILGER *et al.*, 2006). Ce pronostic est **d'autant plus élevé** que les **critères de sélection** des patients sont **respectés** (GILGER et MICHAU, 2004).

### (4) Limites

Actuellement, ces dispositifs ne sont **pas disponibles commercialement** et sont toujours en attente d'être approuvés par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis. Ce type de chirurgie n'est réalisé que dans très peu de cliniques spécialisées : dans l'Ecole de Médecine Vétérinaire des Universités de Caroline du Nord (Raleigh), d'Ohio (Columbus), de Pennsylvanie (Philadelphie), de Floride (Gainesville), du Missouri (Columbia), du Texas (College Station) et dans 3 cliniques américaines spécialistes de l'œil animal. La technique suprachoroïdienne n'est pas réalisable pour le moment dans un contexte de pratique courante (GILGER *et al.*, 2006).

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 (DWYER et GILGER, 2005). Ils seront évoqués dans la dernière partie de notre étude sur l'URE.



De nouvelles thérapies chirurgicales 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. Néanmoins, ces thérapies sont à la fois invasives, chères et requièrent des compétences et un équipement spécialisés (ROHRBACH *et al.*, 2005).

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.

### 3. Enucléation/prothèse

Le pronostic visuel lors d'uvéite chronique est réservé et les propriétaires sont en général conscients que leur cheval atteint d'URE nécessitera, à **plus ou moins long terme**, une énucléation. Néanmoins, dans une étude menée par DWYER, seuls 4% des chevaux ont subi une énucléation en raison de complications secondaires à l'uvéite, telles qu'un glaucome ou une infection cornéenne (DWYER, 1998 d'après DWYER et GILGER, 2005).

Quand la **vision** est définitivement **perdue**, comme par exemple lors de décollement rétinien (le recours à l'électrorétinographie ou à l'échographie oculaire permettant d'apprécier l'état du fond d'œil lorsque le segment antérieur est opaque) 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 de cet œil. En effet, l'énucléation évite les traitements antalgiques médicaux qui sont contraignants à long terme et par ailleurs d'efficacité variable (SEVERIN, 1998).

Cette procédure est faite traditionnellement sous **anesthésie générale**. Elle peut également être réalisée **sur cheval debout**, comme l'ont décrit BRADECAMP et MATTES (2004), 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.

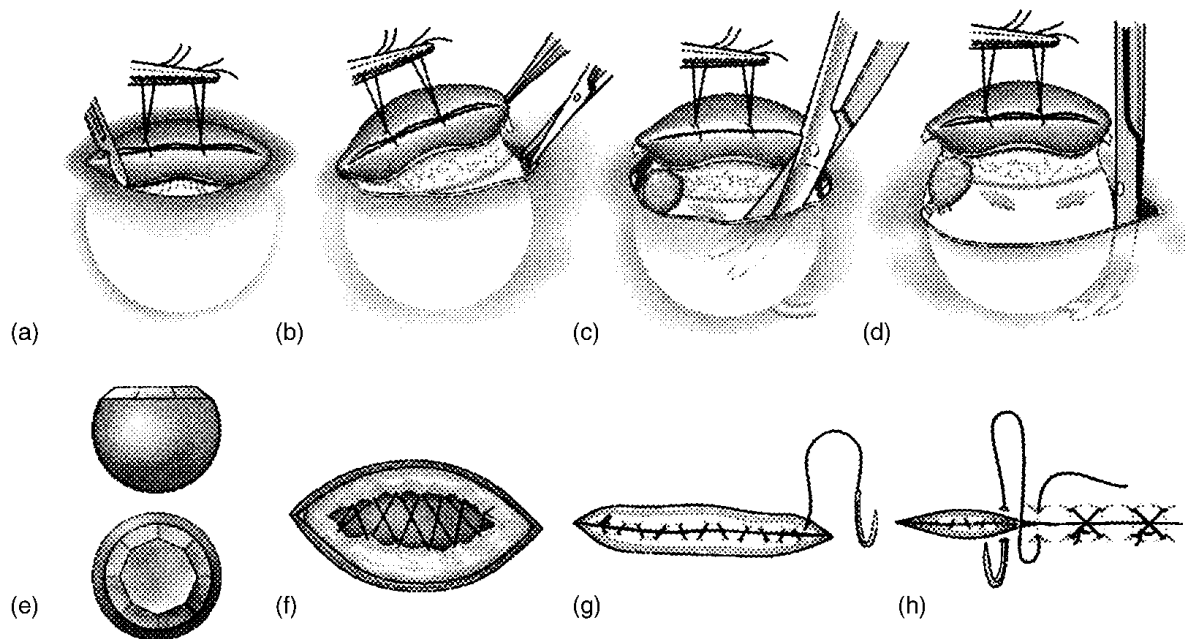
Une fois le cheval placé dans un travail, la **sédation** peut être obtenue de différentes manières, selon la durée de la chirurgie :

- 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) ;
- 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 (HAINISCH, 2001, d'après BRADECAMP et MATTES, 2004).

**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. En effet, selon un rapport de GILGER et DAVIDSON (2002), sur 189 blocs rétrobulbaires réalisés, seules deux complications ont été observées (hypersensibilité à la lidocaïne et ulcère cornéen).

**La procédure chirurgicale de l'énucléation**, décrite à la figure 7, peut être suivie de la **pose d'un implant de conformation** en silicone qui améliore l'aspect cosmétique (photographie 4) (SEVERIN, 1998).



**Figure 7 : 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'œil 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.



**Photographie 4 : 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.

**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 (SEVERIN, 1998).

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 de diverses procédures chirurgicales 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.

## V. PREVENTION

### A. Environnement

**Des mesures défensives** consistent à éviter l'exposition du cheval à des agents pathogènes responsables d'uvéites, principalement en le soustrayant à des 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 *Culicoides* sp., (le vecteur de cette maladie), la lutte contre les rongeurs, le drainage des zones marécageuses... (BEGON, 2003).

### B. Vaccination contre la leptospirose

La vaccination des chevaux à l'aide d'une **bactérine de leptospire** a été proposée en tant que mesure préventive de l'URE associée à la leptospirose. Plusieurs vaccins contenant des bactérines de sérovars de leptospires pathogènes sont disponibles sur le marché. Cependant, **aucun** de ces vaccins possédant une AMM dans les espèces bovine et porcine **n'a été testé chez le cheval**. De plus, étant donné qu'une forte composante immunitaire ainsi qu'une homologie moléculaire entre la cornée et le cristallin équins et certaines protéines de leptospires ont été mises en évidence lors d'URE, on ne sait pas si la vaccination comporte un risque d'exacerber la réponse immunitaire ou de précipiter l'inflammation (DWYER et GILGER, 2005).

Des rapports anecdotiques relatent l'apparition de signes d'uvéite aiguë peu de temps après l'administration vaccinale de leptospire chez quelques chevaux n'ayant pas été exposé précédemment à la bactérie (DWYER, *Données non publiées*, 2004, d'après DWYER et GILGER, 2005). Ainsi, aucune recommandation ne peut être faite concernant la vaccination de routine chez le cheval parce qu'aucun essai clinique n'a été mené avec les produits disponibles sur le marché, et que l'utilisation de ces produits chez le cheval reste **hors AMM** (PINARD, 2005).

L'intérêt de la vaccination se pose néanmoins dans les **exploitations exposées à un risque élevé de leptospirose**. En effet, le vaccin a occasionnellement été utilisé dans des situations où le bénéfice potentiel méritait de courir les risques non connus ; dans une étude de DWYER, la vaccination a été réalisée dans des écuries situées dans des zones à risque, c'est-à-dire ayant connu de multiples cas d'URE dans le passé. Avant la prise de décision quant à l'immunisation, tous les chevaux de ces exploitations ont subi une sérologie leptospirale. L'injection vaccinale a été **limitée aux chevaux exempts de signes d'uvéite qui étaient séronégatifs pour *L. interrogans* sérovar pomona**. Le consentement éclairé des propriétaires a été obtenu, et aucun autre médicament ou vaccin n'a été administré le jour de l'injection de la bactérine. Cette approche conservatrice a semblé **réduire l'incidence de nouveaux cas d'URE** dans les exploitations à risque et n'a pas provoqué d'inflammation oculaire associée à la vaccination selon ce protocole (DWYER, *Données non publiées*, 2004, d'après DWYER et GILGER, 2005).

En Europe, l'équipe de WOLLANKE a produit un **vaccin spécifique d'une écurie** composé de **leptospires tués** provenant de culture obtenues à partir d'un animal de l'écurie (WOLLANKE *et al.*, 2004b).

Deux écuries ayant une incidence élevée d'URE ont donc servi à l'élaboration de ce vaccin. Dans ces deux écuries, le **sérogroupe Grippytyphosa**, responsable des infections intraoculaires, était prédominant. Pour chaque écurie, un vaccin constitué de leptospires tués provenant du sérogroupe Grippytyphosa a été produit. Soixante-seize équidés ont reçu au moins une primo-vaccination et une injection de rappel. La réponse immunitaire humorale provoquée par la vaccination a été suivie par l'examen d'échantillons sériques (titrage des anticorps anti-leptospires par MAT et recherche d'IgM et IgG dirigés contre le sérovar grippytyphosa par ELISA). Parallèlement, des échantillons sériques ont été collectés sur 5 chevaux contrôle, c'est-à-dire non vaccinés, d'une des écuries.

Chez tous les individus vaccinés, **une augmentation significative des titres en anticorps contre le sérovar grippytyphosa, et des IgG et IgM**, a été observée. Après quelques semaines, les titres en anticorps évalués par MAT et les IgM par ELISA ont diminué, alors que les IgG ont persisté plus longtemps. Aucun des équidés vaccinés n'a développé de réaction d'incompatibilité locale ou systémique. Depuis le début de la vaccination, soit 5 ans auparavant dans l'une des écuries, 6 mois dans l'autre écurie, aucun œil n'a développé d'uvéite.

**La réponse immunitaire humorale et l'absence de réactions d'incompatibilité** suite à la vaccination font naître l'espoir que ce protocole de vaccination est une solution relativement économique pour diminuer l'incidence de l'URE, au moins dans les écuries connaissant une fréquence élevée de cette maladie (WOLLANKE *et al.*, 2004b).

**Les expériences** de vaccination contre *Leptospira* dans les autres espèces et les réponses immunitaires humorales post-vaccinales comparables ont montré **l'effet protecteur d'un tel vaccin**. Fondamentalement, des **intervalles de 6 à 12 mois entre chaque injection vaccinale** sont recommandés dans les autres espèces. Cela semble être un intervalle réalisable chez le cheval. L'efficacité d'un vaccin leptospiral chez le cheval est difficile à évaluer étant donné que la leptospirose aiguë est généralement cliniquement inapparente, que la protection vaccinale est spécifique du sérogroupe, et que la période de latence avant qu'une uvéite se développe peut être de plusieurs années. Ainsi, **des études à plus long terme sont nécessaires** : en comparant un groupe de chevaux vaccinés à un groupe contrôle de chevaux non vaccinés, ou par l'infection expérimentale par des leptospires de chevaux vaccinés et non vaccinés, dans le but de démontrer un éventuel effet protecteur du vaccin.

Si la vaccination prouve son efficacité, un vaccin pourrait alors être autorisé et commercialisé en Allemagne, qui devrait donc contenir le sérovar bratislava plutôt que le sérovar grippytyphosa afin de prévenir 90% des infections intraoculaires (WOLLANKE *et al.*, 2004b).

L'utilisation de vaccin contenant des bactérines de leptospires pathogènes en mesure préventive de routine est controversée puisqu'il n'existe à ce jour aucun essai clinique disponible vérifiant l'efficacité et l'innocuité d'un tel vaccin chez le cheval.

## VI. PERSPECTIVES

### A. Perspectives de recherche chez le cheval

#### 1. Elucidation de la pathogénie de l'URE

En 1998, DICK indiquait que la compréhension future de l'uvéïte récurrente dans toutes les espèces serait axée sur plusieurs questions clé:

1. En quoi le caractère génétique prédispose-t-il certains individus à développer la maladie?
2. Si la maladie est auto-immune, quels sont les auto-antigènes participant à l'initiation et la perpétuation de l'inflammation ?
3. Quels sont les mécanismes immunitaires initiant la réponse immunitaire et médiant la destruction tissulaire?

Comme nous l'avons exposé dans la seconde partie de notre étude, ces questions ont été en partie élucidées (DICK, 1998).

La recherche visant à 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 une susceptibilité à l'URE, les chevaux porteurs de ce génotype pourraient être identifiés et potentiellement exclus de la reproduction, permettant ainsi de diminuer la prévalence de cette maladie (DWYER et GILGER, 2005). 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.

Les autres objectifs de recherche sont la détermination plus précisée du rôle de la leptospirose ou d'autres organismes dans l'initiation et la pathogénèse de l'URE, ainsi que la quantification des événements immunitaires qui caractérisent l'inflammation et arbitrent les récurrences. Jusqu'à présent, les protéines impliquées dans le phénomène de réaction croisée n'ont pas toutes été identifiées, et les données indiquant un rôle probable du mimétisme moléculaire lors d'URE méritent de plus amples recherches (DEEG, 2008).

#### 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, comme le lupus érythémateux systémique, le diabète de type I, ou 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** (SEISSLER et SCHERBAUM, 2002, SCOFIELD, 2004, AHO *et al.*, 1992, NIELEN *et al.*, 2004, d'après DEEG *et al.*, 2006a). De la même façon, cette particularité, si elle est vérifiée chez le cheval, pourrait permettre une détection précoce des chevaux susceptibles de développer une URE.

**L'identification de biomarqueurs** est d'un intérêt crucial dans l'amélioration du diagnostic et du traitement des maladies auto-immunes. Deux études ont mis en évidence la diminution de l'expression du PEDF au niveau du vitré (DEEG *et al.*, 2007b) et de la rétine (HAUCK *et*

*al.*, 2007) chez les chevaux atteints d'URE. Cependant, il apparaît improbable d'utiliser de tels échantillons pour le diagnostic de routine de l'URE.

Par contre, **les marqueurs sériques** sont une option de premier choix 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, même discrètement, la plupart des processus biologiques physiologiques et pathologiques. Or, ZIPPLIES *et al.*, (2009) ont mis en évidence une **diminution significative de l'expression sérique du PEDF** chez les 116 **chevaux atteints d'URE** par rapport à 115 chevaux sains. La sous-expression de cette protéine négative de la phase aiguë d'uvéite n'est pas limitée à l'organe-cible et représente donc un **biomarqueur de l'uvéite prometteur**.

L'identification de biomarqueurs sériques spécifiques d'une maladie montrent plus de potentiel lorsqu'une **approche combinée** est utilisée, c'est-à-dire lorsque la différence de régulation des « candidats » marqueurs est évaluée dans les tissus-cibles et dans le sérum. Ainsi, seules les valeurs concernant le PEDF se sont superposées dans les tissus oculaires et dans le sérum. (ZIPPLIES *et al.*, 2009)

**La valeur prédictive potentielle de la sous-expression du PEDF** lors de test de routine mérite un examen rapproché.

### 3. Perspectives thérapeutiques

McRAE *et al.* (d'après TUOHY et KINKEL, 2000) ont réussi à inhiber la progression d'une forme d'encéphalite auto-immune expérimentale chez le rat (PLP 139-151), **en induisant une tolérance envers le peptide PLP entier après la première attaque**. Cette tolérance induite a inhibé le développement d'une néoautoréactivité dirigée contre des peptides dérivés du PLP, et par conséquent, la progression de la maladie.

Une telle approche chez le cheval permettrait de bloquer les dommages tissulaires, l'extension d'épitopes 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, aucun patron hiérarchique de déterminants-cibles permettant de prédire les prochains épitopes cibles n'a pour le moment été observé 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 une approche vouée au succès pour l'URE** (DEEG *et al.*, 2006b).

Une autre option thérapeutique pourrait être de déterminer des **agents inhibiteurs des cytokines inflammatoires** impliquées lors d'URE.

C'est ce qu'ont suggéré GILGER *et al.* (2002) à propos de la chémokine **RANTES**, qui recrute et active les leucocytes lors de l'inflammation aiguë associée à l'uvéite.

C'est ainsi qu'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 de Lewis. Le TNF $\alpha$  est une cytokine pléiotrope relâchée par certaines cellules, dont les macrophages et les cellules T, lors de la réponse inflammatoire. Elle orchestre 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'uvéite auto-immune expérimentale, 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 p55 à TNF $\alpha$**  a permis un arrêt de la progression de l'UAE chez le Rat de Lewis, et a été transférée avec le même succès dans des essais chez des patients humains atteints d'uvéite (d'après DICK *et al.*, 2004).

A l'heure actuelle, un intérêt particulier est porté 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 associées à ces injections, qui permettent de s'affranchir de la compliance du patient, et apportent des niveaux thérapeutiques oculaires suffisants dénués de toxicité ou d'effet systémique.

**Le traitement de l'uvéite chronique par l'injection intra-vitréenne d'acétonide de triamcinolone (AT)** a ainsi été proposé chez **l'homme** (DEGENRING et JONAS, 2003, d'après YI *et al.*, 2008), mais n'est pas autorisée en usage clinique.

Dans l'optique d'une utilisation future lors d'URE, la distribution et la toxicité de l'acétonide de triamcinolone après injection intra-vitréenne ont été testées **chez 6 chevaux sains** (YI *et al.*, 2008). A part un œdème cornéen transitoire apparu chez tous les chevaux de l'étude, aucune preuve de toxicité n'a été retrouvée suite à l'injection intra-vitréenne de 10, 20 ou 40 mg de cette molécule, et les niveaux d'AT oculaires ont été similaires à ceux décelés chez l'homme, et ce pendant 21 jours. Cependant, le risque d'infections bactériennes et fongiques lors de ce type de manipulation étant élevé chez le cheval, des antibiotiques topiques et systémiques pré-et post-injection sont fortement recommandés. Cette étude conclut que des **études supplémentaires employant la dose de 10 mg d'AT à plus long-terme** sont nécessaires.

De la même façon, **la rapamycine** (sirolimus ou RAPA), en raison de ses propriétés antibiotiques et immunosuppressives, attire l'attention des chercheurs. L'étude de la distribution et de la toxicité de la rapamycine après injection sous-conjonctivale et intra-vitréenne a été réalisée **chez 6 chevaux sains** (DOUGLAS *et al.*, 2008). Il n'y a eu aucune preuve de toxicité oculaire. Contrairement à la voie sous-conjonctivale, **l'injection intra-vitréenne de 5 ou 10 mg 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 (SHANMUGANATHAN *et al.*, 2005 d'après DOUGLAS *et al.*, 2008), l'étude de son efficacité chez le cheval lors d'URE devrait désormais être réalisée.

Une autre molécule immunosuppressive, **le tacrolimus** (FK506), mérite d'être testée chez le cheval. En effet, cet agent immunosuppresseur a un type d'action similaire à la cyclosporine A, tout en étant plus puissant (KAWASHIMA *et al.*, 1988, d'après SAKURAI *et al.*, 2003). 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 (SAKURAI *et al.*, 2003). Il serait intéressant de mettre au point un **implant à libération continue de tacrolimus**, similaire à celui contenant de la cyclosporine A décrit précédemment (quatrième partie).

Lors de phase quiescente, de nouvelles approches thérapeutiques semblent indispensables pour dévier les barrières oculaires naturelles et prévenir les récives. 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, viraux ou non**, dont le rôle serait de libérer des gènes au niveau de chaque segment oculaire, dans le traitement des maladies congénitales et acquises (GILGER, 2006).

Des études futures pourraient corréliser les réponses microbiennes et auto-immunes afin de définir une cause et une pathogénèse spécifiques de l'URE. Des études spécifiques devraient définir plus amplement 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 alors indiquer « l'arme fatale » pour les cibles appropriées à la prévention et le traitement de l'URE à travers l'immunorégulation d'une réponse immunitaire bien identifiée (KALSOW *in* DWYER et GILGER, 2005).

## **B. Contribution de l'URE à la recherche sur l'uvéite auto-immune humaine**

### **1. L'URE, un modèle spontané d'uvéite récurrente à composante auto-immune pour l'homme**

Il existe de **nombreux barrières à la résolution des questions** soulevées par DICK (1998) concernant l'uvéite **chez l'homme** : d'abord, l'hétérogénéité mal définie des types d'uvéite ; ensuite l'hétérogénéité génétique des cohortes de patients ; et enfin, l'insuffisance des échantillons oculaires disponibles pour des analyses significatives.

Parce que **l'URE et les uvéites humaines sont similaires** dans leurs **manifestations**, leur **incidence**, le manque de **traitement** réellement efficace, et leur résultat final, à savoir, la **cécité**, des **études clinique et de laboratoire 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 fois chez le cheval et chez l'homme (KALSOW *in* DWYER et GILGER, 2005).

Les pathologies équinnes ayant un intérêt potentiel chez l'homme sont nombreuses : maladies infectieuses, tumeurs, désordres à médiation immune (STEINBACH *et al.*, 2002).

En particulier, **l'URE et l'uvéite chez l'homme possèdent de nombreuses analogies** : d'abord, le cheval est la seule espèce, à part l'homme, qui développe spontanément des uvéites récurrentes ; ensuite, une inflammation continue est présente, malgré l'absence clinique d'uvéite active, comme chez l'homme en stade quiescent d'uvéite ; les changements alors observés sont histologiquement équivalents à ceux observés lors d'uvéite induite par l'IRBP chez les primates (DEEG *et al.*, 2002a). L'URE constitue un **modèle spontané complet de l'uvéite auto-immune chez l'homme** (DEEG *et al.*, 2006a).

### **2. Intérêt de l'URE dans l'étude de la pathogénie de l'uvéite auto-immune humaine**

Ainsi, **les études cliniques de l'URE représentent une opportunité unique d'étudier une uvéite** qui (1) survient naturellement et spontanément, plutôt qu'induite en laboratoire, (2) a un lien établi entre l'infection bactérienne et l'uvéite associée à l'immunité, (3) implique une population relativement homogène et définie, dans laquelle l'anamnèse peut être précisément comparée aux traits pathologiques, (4) permet l'identification et le dépistage des individus à risque, (5) permet l'acquisition aisée de tissus et de sérum utiles, à n'importe quel stade de la maladie, et (6) 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 équinnes, sont disponibles pour l'évaluation précise des mécanismes immunopathologiques (KALSOW *in* DWYER et GILGER, 2005).

Ces données offrent **d'excellentes données comparatives**, plutôt qualitatives que quantitatives (DICK, 1998).

Par exemple, nous avons vu précédemment que le **cRALBP** est un auto-antigène majeur dans l'uvéite récurrente équine spontanée (DEEG *et al.*, 2006a). Cette même équipe a récemment démontré la pertinence du cRALBP en tant que **nouvel auto-antigène dans l'uvéite auto-immune chez l'homme**, en révélant qu'une proportion élevée (56%) de patients atteints d'uvéite auto-immune possède des auto-anticorps anti-cRALBP sériques (DEEG *et al.*, 2007c). L'implication du cRALBP dans cette maladie est actuellement testée à la Faculté Vétérinaire de Munich en coopération avec la Clinique de l'Œil du LMU de Munich (DEEG, 2008)

### 3. Intégration du modèle de l'URE dans les essais thérapeutiques

Les modèles animaux d'uvéite sont essentiels aux études précliniques des nouvelles **stratégies immunothérapeutiques**, comme cela a été le cas pour l'évaluation de la **cyclosporine A** (DICK, 1998).

Ainsi, après avoir prouvé son succès chez le cheval, le potentiel d'**implantation** d'un dispositif de libération médicamenteuse continue dans **l'espace suprachroïdien** de l'œil humain est en cours d'évaluation (GILGER *et al.*, 2006).

Les études chez l'homme indiquent que **l'extension d'épitopes** joue un rôle majeur dans la perpétuation des maladies auto-immunes, bien que ce phénomène soit difficile à vérifier pour les maladies humaines. Les modèles animaux deviennent alors intéressants car la spécificité du peptide de la réponse immunitaire initiale peut être manipulée, des animaux génétiquement identiques peuvent être utilisés, et la réponse immunitaire au cours du temps dans les différents organes lymphoïdes et dans les tissus-cibles peut être évaluée (TUOHY et KINKEL, 2000).

### 4. 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. D'une part, la réticence des sociétés actuelles à soutenir la recherche animale est grandissante. D'autre part, les modèles expérimentaux ne sont pas des représentations authentiques de l'uvéite chez l'homme. Les éléments déclenchant ou la prédisposition génétique, notamment, varient d'une espèce à l'autre. Par exemple, alors que l'antigène S, le MDH et l'IRBP sont des auto-antigènes majeurs chez l'homme lors d'uvéite, seul l'IRBP a provoqué une uvéite récurrente chez des chevaux immunisés. L'extrapolation de toutes les données expérimentales n'est possible qu'en connaissant les limites de chaque modèle expérimental utilisé (DICK, 1998).

Bien qu'il existe un panel complexe 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 est la perte de la vision, une conséquence inacceptable chez l'homme comme chez le cheval. Chez ce dernier, 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 subséquente de la cécité chez ces deux espèces partout dans le monde.

## CONCLUSION

*In fine*, notre compréhension de l'URE a fait un long chemin depuis son évocation par Vegetius jusqu'à nos jours. Nous disposons de preuves qui démontrent que la pathogénèse de l'URE implique une prédisposition génétique pour une réponse immunitaire lymphocytaire de type Th1 enrôlant des auto-antigènes, une infection microbienne, ou les deux.

La clarification des mécanismes précis de l'implication immunitaire, ainsi que des antigènes incitateurs spécifiques, en particulier ceux de *Leptospira*, est un domaine d'intérêt de la recherche actuelle.

L'URE n'en reste pas moins 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 contrecarrer efficacement cette affection à la fois importante économiquement et dénaturante esthétiquement.

Le traitement usuel des crises d'uvéite basé 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 ne possède d'AMM 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 sont prometteuses puisqu'elles diminuent la fréquence des récurrences d'uvéite, augmentant potentiellement la chance de préserver la vision à long-terme. Une sélection stricte des cas pouvant bénéficier de ces chirurgies, ainsi qu'une information complète du propriétaire quant à l'objectif et aux possibles complications de l'intervention sont essentielles.

De nouvelles avancées concernant le déterminisme de l'URE, ainsi que des progrès en matière de thérapie et de prévention, offriront des options de gestion supplémentaires et accessibles à tous dans l'avenir. L'analogie entre l'URE et l'uvéite auto-immune chez l'homme offre de nombreuses perspectives de recherche et de potentiels bénéfices réciproques.



AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que  
**Mlle GOUACHE Jeanne, Hélène, Gisèle**  
a été admis(e) sur concours en : 2003  
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 juillet 2008  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Alain REGNIER, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
autorise la soutenance de la thèse de :  
**Mlle GOUACHE Jeanne, Hélène, Gisèle**  
intitulée :

« *L'uvéite récurrente équine : actualités bibliographiques.* »

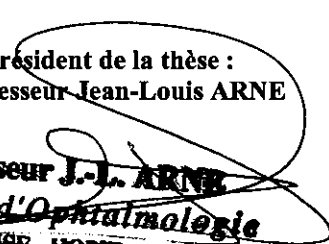


Le Professeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Alain REGNIER

Vu :   
Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Alain MILON

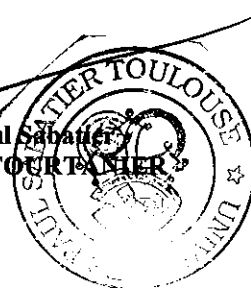


Vu :  
Le Président de la thèse :  
Professeur Jean-Louis ARNE



Professeur J.-L. ARNE  
Service d'Ophthalmologie  
C.H.U. TOULOUSE - HOPITAL DE PURPAN  
31059 TOULOUSE CEDEX

Vu le : 17/11/08  
Le Président  
de l'Université Paul Sabatier  
Professeur Gilles FOURTANIER



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ALEXANDER C.S., KELLER H.

Etiology and occurrence of periodic eye inflammation of horses in the area of Berlin.  
*Tierarztl Prax.*, 1990, **18**, 6, 623-627.

BARNETT, K.C.

Iris and ciliary body.

In: BARNETT, K.C., CRISPIN, S.M., LAVACH, D.J., MATTHEWS, A.G.

Equine ophthalmology: An atlas & text. 2<sup>nd</sup> edition.

Edinburgh: Saunders, 2004, 183-199.

BEGON, E.J.

Progrès dans le traitement desuvéites récidivantes du cheval. Etude bibliographique.

Th. : Med.vet. : Créteil, ENVA : 2003 ; 085. 69 pp.

BRADECAMP, E.A., MATTES, N.E.

How to Perform an Eucleation in the Standing Horse. *Proceedings of the 50<sup>th</sup> Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners (AAEP)*.

Denver, USA, 4 au 8 décembre 2004.

Denver: AAEP, 2004, 3 pp.

BRANDES, K., WOLLANKE, B., NIEDERMAIER, G. *et al.*

Recurrent uveitis in horses: vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospores.

*J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 2007, **54**, 270-275.

BROOKS, D.E.

Equine recurrent uveitis; medical and surgical therapy. *Proceedings 35<sup>ème</sup> Congrès Annuel de l'Association Vétérinaire Equine Française (AVEF)*.

Deauville, FRANCE, 18 au 20 octobre 2007.

Deauville : AVEF, 2007. 57-60.

BROOKS, D.E., KÄLLBERG, M.E., UTTER, M.E. *et al.*

Survival Methods for the Equine Practitioner in Equine Ophthalmology.

In: 53<sup>rd</sup> Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners (AAEP).

Orlando, USA, 1 au 5 décembre 2007.

Orlando: AAEP, 2007. 28 pp.

BROOKS, D.E.

Equine « recurrent » uveitis is a « persistent » problem in horses.

Conférence présentée à la Faculté de Médecine Vétérinaire de Saint-Hyacinthe.

Montréal, CANADA, 20 janvier 2009.

COLITZ, C.M.H.

Some of my favourite drugs: they are not for all occasions. *Proceedings of The North American Veterinary Conference (NAVC)*.

Orlando, USA, 13 au 17 janvier 2007.

Orlando: NAVC, 2007, 3 pp.

CUTLER, T.J.

Equine recurrent uveitis: finally control! *Proceedings of The North American Veterinary Conference (NAVC)*.

Orlando, USA, 7 au 11 janvier 2006.

Orlando: NAVC, 2006, **20**, 95-97.

DAVIS, J.L., GILGER, B.C., ROBINSON, M.R.

Novel approaches to ocular drug delivery.

*Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2004, **2**, 195-205.

DEEG, C.A.

Ocular immunology in equine recurrent uveitis.

*Vet. Ophthalmol.*, 2008, **11**, 1, 61-65.

DEEG, C.A.

A proteomic approach for studying the pathogenesis of spontaneous equine recurrent uveitis (ERU).

*Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2009, **128**, 1-3, 132-136.

DEEG, C.A., KASPERS, P., GERHARDS, H. *et al.*

Immune Responses to Retinal Autoantigens and Peptides in Equine Recurrent Uveitis.

*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, **42**, 2, 393-398.

DEEG, C.A., EHRENHOFER, M., THURAU, S.R. *et al.*

Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses.

*Exp. Eye Res.*, 2002(a), **75**, 127-133.

DEEG, C.A., THURAU, S.R., GERHARDS, H. *et al.*

Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease.

*Eur. J. Immunol.*, 2002(b), **32**, 2598-2606.

DEEG, C.A., MARTI, E., GAILLARD, C., KASPERS, B.

Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9.

*Equine Vet. J.*, 2004(a), **36**, 1, 73-75.

DEEG, C.A., REESE, S., GERHARDS, H., WILDNER, G., KASPERS, B.

The uveitogenic potential of retinal S-antigen in horses.

*Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2004(b), **45**, 2286-2292.

DEEG, C.A., POMPSETZKI, D., RAITH, A.J. *et al.*

Identification and functional validation of novel autoantigens in equine uveitis.

*Mol. Cell. Proteomics.*, 2006(a), **5**, 1462-1470.

DEEG, C.A., AMANN, B., RAITH, A.J. *et al.*

Inter- and intramolecular epitope spreading in equine recurrent uveitis.

*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006(b), **47**, 652-656.

DEEG, C.A., AMANN, B., HAUCK, S.M. *et al.*

Defining cytochemical markers for different cell types in the equine retina.

*Anatomia Histologia Embryologia* 2006(c), **35**, 412-415.

- DEEG, C.A., HAUCK, S.M., AMANN, B. *et al.*  
Major retinal autoantigens remain stably expressed during all stages of spontaneous uveitis.  
*Mol. Immunol.*, 2007(a), **44**, 3291-3296.
- DEEG, C.A., ALTMANN, F., HAUCK, S.M. *et al.*  
Down-regulation of pigment epithelium-derived factor in uveitic lesion associates with focal vascular endothelial growth factor expression and breakdown of the blood-retinal barrier.  
*Proteomics*, 2007(b), **7**, 1540-1548.
- DEEG, C.A., RAITH, A.J., AMANN, B. *et al.*  
CRALBP is a highly prevalent autoantigen for human autoimmune uveitis.  
*Clin. Dev. Immunol.*, 2007(c), **2007**, 39245.
- DEEG, C.A., HAUCK, S.M., AMANN, B. *et al.*  
Equine recurrent uveitis - a spontaneous horse model of uveitis.  
*Ophthalmic Res.*, 2008, **40**, 151-153.
- DESBROSSE, A.M., MIERE, M., PRONOST, S., VALON, F.  
Uvéites équinés et leptospirose.  
*Bull. Acad. Vét. France*, 2003, **157**, 59-62.
- DICK, A.D.  
Understanding uveitis through the eyes of a horse: relevance of models of ocular inflammation to human disease.  
*Ocular Immunology and Inflammation*, 1998, **6**, 4, 211-214.
- DICK, A.D., FORRESTER, J.V., LIVERSIDGE, J., COPE, A.P.  
The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis.  
*Prog. Retin. Eye Res.*, 2004, **23**, 617-637.
- DIVERS, T.J., IRBY, N.L., MOHAMMED, H.O., SSHWARK, W.S.  
Ocular penetration of intravenously administered enrofloxacin in the horse.  
*Equine Vet. J.*, 2008, **40**, 167-170.
- DOUGLAS, L.C., YI, N.Y., DAVIS, J.L., SALMON, J.H., GILGER, B.C.  
Ocular toxicity and distribution of subconjunctival and intravitreal rapamycin in horses.  
*J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **31**, 511-516.
- DWYER, A.E., GILGER, B.C.  
Equine recurrent uveitis.  
In: GILGER B.C. *Equine ophthalmology*.  
London: Saunders, 2005, 285-322.
- EULE, J.C., WAGNER, B., LEIBOLD, W., DEEGEN, E.  
Occurrence of various immunoglobulin isotopes in horses with equine recurrent uveitis.  
*Berl. Munch. Tierarztl Wochenschr.*, 2000, **113**, 253-257.
- FABER, N.A., CRAWFORD, M., LEFEBVRE, R.B. *et al.*  
Detection of *Leptospira* spp. in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis.  
*J. Clin. Microbiol.*, 2000, **38**, 2731-2733.



FRÜHAUF, B., OHNESORGE, B., DEEGEN, E. *et al.*  
Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy.  
*Vet. Ophthalmol.*, 1998, **1**, 2-3, 137-151.

FURRELAUD et BONNET. (Page consultée le 14 octobre 2009).  
Site SNV de l'Université Pierre et Marie Curie, Jussieu (PARIS V), [en ligne].  
Adresse URL : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/documents/oeil/index.htm#embryo>.

GARLAND, G. (Page consultée le 12 octobre 2009).  
Acupuncture and equine recurrent uveitis, [en ligne].  
Adresse URL: [www.holistichorse.com](http://www.holistichorse.com).

GERARD, M.P., WOTMAN, K.L., KOMAROMY, A.M.  
Infections of the head and ocular structures in the horse.  
*Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2006, **22**, 591-631.

GERHARDS, H., WOLLANKE, B., BREM, S.  
Vitrectomy as a Diagnostic and Therapeutic Approach for Equine Recurrent Uveitis (ERU).  
*Proceedings of the 45<sup>th</sup> Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners (AAEP)*.  
Albuquerque, USA, 5 au 8 décembre 1999.  
Albuquerque : AAEP, 1999, **45**, 89-93.

GILGER, B.C.  
Equine recurrent uveitis.  
In: ROBINSON, N.E.  
Current therapy in Equine medicine, 5<sup>th</sup> ed.  
Philadelphia: Saunders, 2002, 468-473.

GILGER, B.C.  
Navigating the myths and folktales of ocular medication - Treatment of uveitis and other intraocular diseases.  
In: The North American Veterinary Conference (NAVC).  
Orlando, USA, 7 au 11 janvier 2006.  
Orlando: NAVC, 2006, 5 pp.

GILGER, B.C., MICHAU, T.M.  
Equine recurrent uveitis: new methods of management.  
*Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2004, **20**, 417-427.

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.  
*Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **71**, 17-28.

GILGER, B.C., MALOK, E., STEWART, T. *et al.*  
Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses.  
*Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2000a, **76**, 239-255.

- 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.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2000b, **3**, 105-110.
- 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.  
*Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 12, 1892-1896.
- 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.  
*Am. J. Vet. Res.*, 2002, **63**, 7, 942-947.
- GILGER, B.C., SALMON, J.H., WILKIE, D.A. *et al.*  
 A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis.  
*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, **47**, 2596-2605.
- GILGER, B.C., SALMON, J.H., YI, N.Y. *et al.*  
 Role of bacteria in the pathogenesis of recurrent uveitis in horses from the southeastern United States.  
*Am. J. Vet. Res.*, 2008, **69**, 10, 1329-1335.
- GILMOUR, M.A.; CLARKE, C.R.; MACALLISTER, C.G. *et al.*  
 Ocular penetration of oral doxycycline in the horse.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2005, **8**, 5, 331-335.
- HAUCK, S.M., SCHOEFFMANN, S., AMANN, B. *et al.*  
 Retinal Mueller glial cells trigger the hallmark inflammatory process in autoimmune uveitis.  
*J. Proteome Res.*, 2007, **6**, 2121-2131.
- HARTSKEERL, R.A., GORIS, M.G., BREM, S., *et al.*  
 Classification of leptospira from the eyes of horses suffering from recurrent uveitis.  
*J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health*, 2004, **51**, 110-115.
- HEIDBRINK, U.  
 Endoscopic vitrectomy in the treatment of ERU.  
 In: 39th annual congress, Birmingham 2000, [Powerpoint en ligne], 2000, Aschheim: Pferdeklinik.  
 Adresse URL: <http://www.pferdeklinik-ascnheim.de/vortrag/beva2000-heidbrink.pdf>,
- HINES, M.T., HALLIWELL, R.E.W.  
 Autoimmunity to retinal S-antigen in horses with equine recurrent uveitis.  
*Prog. Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1991, **1**, 4, 283-290.
- ISARD, P.F.  
 La vitrectomie postérieure dans la prévention et le traitement des uvéites récidivantes chez les équins. Techniques et résultats.  
*Prat. Vét. Equine*, 2000, **32**, 125, 35-39.

- KAESE H.J., FLICKINGER, G., VALBERG, J.R. *et al.*  
ELA microsatellite association with uveitis in the Appaloosa horse.  
Abstract no 36, 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO).  
Nashville, USA, 12 au 15 Octobre 2005.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2005, **8**, 6, 442.
- KALSOW, C.M., DUBIELZIG, R.R., DWYER, A.E.  
Immunopathology of pineal glands from horses with uveitis.  
*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999, **40**, 1611-1615.
- KELLER, R.L., HENDRIX, D.V.H.  
New Surgical Therapies for the Treatment of Equine Recurrent Uveitis.  
*Clin. Tech. Equine Pract.*, **4**, 1, 81-86.
- KIM, D., KORDICK, D., DIVERS, T., CHANG, Y.F.  
*In vitro* susceptibilities of *Leptospira spp.* and *Borrelia burgdorferi* isolates to amoxicillin, tilmicosin, and enrofloxacin.  
*J. Vet. Sci.*, 2006, **7**, 4, 355-339.
- KINDE H., MATHEWS M., ASH L., ST LEGER J.  
*Halicephalobus gingivalis* (*H. deletrix*) infection in two horses in southern California.  
*J. Vet. Diagn. Invest.*, 2000, **12**, 2, 162-165.
- KÖNIG, S., KLINGELHÖFER, K., WOLLANKE, B.  
Intraocular injection of gentamicin in a horse with end-stage glaucoma.  
*Pferdeheilkunde*, **19**, 2, 165-168.
- LEMAGNE, C., CADORE, J.L.  
Les kérato-uvéites du cheval.  
*Prat. Vét. Equine*, 2002, **34**, 43-50.
- LUCCHESI, P.M., PARMA, A.E.  
A DNA fragment of *Leptospira interrogans* encodes a protein which shares epitopes with equine cornea.  
*Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **71**, 173-179.
- LUCCHESI, P.M., PARMA, A.E., ARROYO, G.H.  
Serovar distribution of a DNA sequence involved in the antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea.  
*BMC Microbiol.*, 2002, **2**, 3.
- NIEDERMAIER, G., WOLLANKE, B., HOFFMANN, R. *et al.*  
Depiction of the structure of the vitreous body in horses without ocular diseases and in horses with equine recurrent uveitis (ERU) using transmission electron microscopy.  
*Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 2006(a), **113**, 6, 211-217.
- NIEDERMAIER, G., WOLLANKE, B., HOFFMANN, R., *et al.*  
Detection of leptospira in the vitreous body of horses without ocular diseases and of horses with equine recurrent uveitis (ERU) using transmission-electron microscopy.  
*Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 2006(b), **113**, 11, 418-422.

- PARMA A.E., SANTISTEBAN C.G., VILLALBA J.S., BOWDEN R.A.  
 Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea.  
*Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1985, **10**, 2-3, 215-224.
- PARMA A.E., CERONE S.I., SANSINANE S.A.  
 Biochemical analysis by SDS-PAGE and western blotting of the antigenic relationship between *Leptospira* and equine ocular tissues.  
*Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1992, **33**, 1-2, 179-185.
- PINARD, C. L.  
 L'uvéite équine : ce qu'en pensent les chevaux ...  
*Médecin vétérinaire du Québec*, 2005, **35**, 136-140.
- PINARD, C.L., PIETREMENT, E., MACIEIRA, S., TREMBLAY, D.  
 Intravitreal injection of gentamicin for the treatment of *Leptospira*-associated equine recurrent uveitis.  
 Abstract no 51, 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO).  
 Nashville, USA, 12 au 15 Octobre 2005.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2005, **8**, 6, 445.
- RAMES, D.S., MILLER, D.K., BARTHEL, R. *et al.*  
 Ocular *Halicephalobus* (syn. *Micronema*) *deletrix* in a horse.  
*Vet. Pathol.*, 1995, **32**, 5, 540-542.
- ROHRBACH, B.W., WARD, D.A., HENDRIX, D.V. *et al.*  
 Effect of vaccination against leptospirosis on the frequency, days to recurrence and progression of disease in horses with equine recurrent uveitis.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2005, **8**, 171-179.
- ROMEIKE, A., BRUGMANN, M., DROMMER, W.  
 Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU).  
*Vet. Pathol.*, 1998, **35**, 6, 515-526.
- ROSE, N.R., BONA, C.  
 Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited).  
*Immunol. Today*, 1993, **14**, 426-430.
- RUTHERFORD, M.S., KAESE, H., HENDRICKSON, J.A. *et al.*  
 Equine recurrent uveitis association with the major histocompatibility complex. *Proceedings of XVI International Plant and Animal Genomes Conference*.  
 San Diego, USA, 12 au 16 janvier 2008.  
 San Diego : 2008. 586.
- SAKURAI, E., NOZAKI, M., OKABE, K. *et al.*  
 Scleral plug of biodegradable polymers containing Tacrolimus (FK506) for experimental uveitis.  
*Ophthalmol Vis Sci.*, 2003, **44**, 4845-4852.

SCOTTY, N.C.

Equine keratomycosis.

*Clinical Techniques in Equine Practice*, 2005, **4**, 1, 29-36.

SEVERIN, G.A.

Equine ophthalmology. *Proceedings 44<sup>th</sup> American Association of Equine Practitioners (AAEP) Annual Convention, 2008.*

Baltimore, USA, 6 au 9 décembre 1998.

Baltimore: AAEP, 1998. 105-124.

STEINBACH, F., DEEG, C., MANUEL, S., WAGNER, B.

Equine immunology: offspring of the serum horse.

*Trends Immunol.*, 2002, **23**, 5, 223-225.

STROBEL, B.W., WILKIE, D.A., GILGER, B.C.

Retinal detachment in horses: 40 cases (1998-2005).

*Vet. Ophthalmol.*, 2007, **10**, 6, 380-385.

STUDER, J.J., GILMOUR, M.A., LEHENBAUER, T.W.

Comparison of two tonometers (Tonopen-Vet® and Tonovet®) in seven species.

Abstract no 56, 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO).

Nashville, USA, 12 au 15 Octobre 2005.

*Vet. Ophthalmol.*, 2005, **8**, 6, 446.

SZEMES P.A., GERHARDS H.

Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn.

*Prakt. Tierarzt*, 2000, **81**(5), 408-420.

TASSI, P.

*Toxoplasma gondii* infection in horses. A review.

*Parassitologia*, 2007, **49**, 1-2, 7-15.

TORTORA, G.J., GRABOWSKI, S.R.

Version française de la neuvième édition américaine de « Principles of Anatomy and Physiology » [en ligne].

[Bruxelles, Belgique] : Edition du renouveau pédagogique Inc., 2<sup>e</sup> trimestre 2001. Mise à jour en 2002. Chapitre 14. L'encéphale et les nerfs crâniens. P 497.

Disponible sur le web : <http://books.google.fr/books>.

TOTH, J., HOLLERRIEDER, J., POTH, R.

Surgical treatment of chronic recurrent uveitis (uveitis recidivae equi) of horses.

*Magyar Állatorvosok Lapja*, 2002, **124**, 5, 259-268.

TOTH, J., HOLLERRIEDER, J., HUSKAMP, B.

Special indications for vitrectomy in horses.

*Pferdeheilkunde*, 2006, **22**, 3, 296-300.

TUOHY, V.K., KINKEL, R.P.

Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease.

*Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2000, **48**, 347-351.

- VERMA, A., ARTIUSHIN, S., MATSUNAGA, J. *et al.*  
LruA and LruB, novel lipoproteins of pathogenic *Leptospira interrogans* associated with equine recurrent uveitis.  
*Infect. Immun.*, 2005, **73**, 7259-7266.
- VETERINARY OPHTHALMIC SPECIALTIES, INC., (Page consultée le 21 octobre 2009).  
Site du VOS [en ligne]. Adresse URL : [www.vetospec.com/images/0140\\_large-implants.jpg](http://www.vetospec.com/images/0140_large-implants.jpg).
- VON BORSTEL, M., VON OPPEN, T., GLITZ, F. *et al.*  
Long-term results of pars-plana (double-port) vitrectomy in equine recurrent uveitis.  
*Pferdeheilkunde*, 2005, **21**, 1, 13-18.
- WOLLANKE, B., ROHRBACH, B.W., GERHARDS, H.  
Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis.  
*J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001, **15**, 795-800.
- WOLLANKE, B., GERHARDS, H., BREM, S., *et al.*  
Etiology of ERU: auto-immune disease or intra-ocular leptospirosis infection?  
*Pferdeheilkunde*, 2004(a), **20**, 4, 327-340.
- WOLLANKE, B., BREM, S., MEYER, P. *et al.*  
Prophylaxis of equine recurrent uveitis (ERU): first results with a leptospiral vaccine in horses.  
*Pferdeheilkunde*, 2004(b), **20**, 5, 447-454.
- YI, N.Y., DAVIS, J.L., SALMON, J.H., GILGER, B.C.  
Ocular toxicity and pharmacokinetics of intravitreal injection of triamcinolone in horses.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2008, **11**, 1, 15-19.
- ZARA, J., DESBROSSE, A.M.  
Les uvéites du cheval.  
*Prat. Vét. Equine*, 2000, **32**, 125, 25-33.
- ZARFOSS, M.K., JOHNSON, P.J., GIULIANO, E.A.  
Ophthalmic inflammation and increased metalloproteinase activity in ocular tissues arise in parallel with the development of laminitis in horses.  
Abstract no 13, 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO).  
Nashville, USA, 12 au 15 Octobre 2005.  
*Vet. Ophthalmol.*, 2005, **8**, 6, 439.
- ZIPPLIES, J.K., HAUCK, S.M., SCHOEFFMANN, S. *et al.*  
Serum PEDF Levels Are Decreased in a Spontaneous Animal Model for Human Autoimmune Uveitis  
*J. Prot. Res.*, 2009, **8**, 992-998.



## ANNEXES : PHOTOGRAPHIES ET TABLEAUX



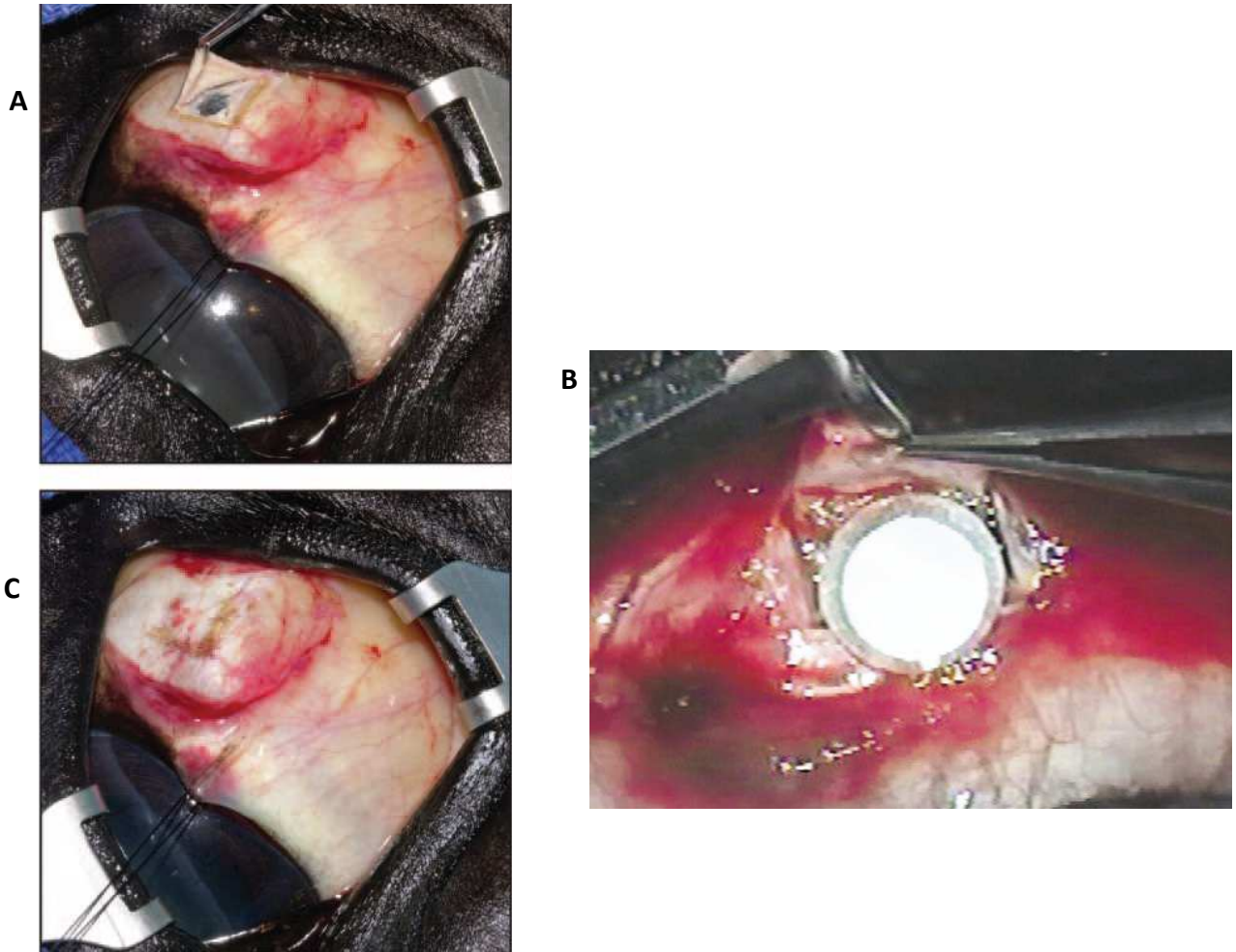
**Photographie 1 : Vitrectomie trans-pars plana en cours de réalisation.**

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.).







**Photographie 2 : Procédure chirurgicale d'implantation dans l'espace supra-choroïdien du dispositif à réservoir de CsA chez le cheval.**

- (A) 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;
- (B) L'implant de cyclosporine est placé sous le volet scléral, à proximité même du tissu uvéal sous-jacent ;
- (C) Les incisions sont fermées par du matériel de suture absorbable.

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).

**Tableau 1 : Diagnostic clinique de l'URE : signes cliniques en phase aiguë et en phase quiescente d'uvéite.**

D'après PINARD, 2005.

	<b>Phase aiguë</b>	<b>Phase quiescente</b>
<b>Etat général</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Port de tête modifié (tête basse)</li> <li>- Abattement, hyperthermie et anorexie (cas sévères)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Port de tête modifié (« star-grazing ») lors de cécité</li> </ul>
<b>Dimension du globe oculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normale ou énoptalmie avec procidence de la troisième paupière</li> <li>- Hypotonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normale ou phtisie bulbaire ou buphtalmie lors de glaucome secondaire</li> <li>- Hypertonie lors de glaucome</li> </ul>
<b>Signes de douleur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epiphora</li> <li>- Blépharospasme</li> <li>- Photophobie</li> <li>- Œdème péri-oculaire</li> </ul>	Généralement absents
<b>Sclère/conjonctive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperhémie conjonctivale et sclérale</li> <li>- Chemosis occasionnel</li> </ul>	Pas d'anomalie
<b>Cornée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œdème cornéen</li> <li>- Néovascularisation périphérique et profonde de la cornée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œdème cornéen</li> <li>- Stries de Hab (lors de glaucome)</li> <li>- Dépôts calciques blanchâtres fréquents</li> </ul>
<b>Chambre antérieure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effet Tyndall</li> <li>- Fibrine/hypopion/hyphéma</li> </ul>	Pas d'anomalie
<b>Iris</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myosis</li> <li>- Congestion des vaisseaux iriens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyper- ou dépigmentation</li> <li>- Synéchies antérieures/postérieures voire séclusion pupillaire</li> <li>- Atrophie des corpora nigra</li> </ul>
<b>Cristallin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôts inflammatoires sur la surface antérieure ou postérieure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cataracte focale ou diffuse</li> <li>- Dépôts iriens sur la capsule antérieure</li> <li>- Luxation/sub-luxation</li> </ul>
<b>Corps vitré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opacification légère du corps vitré (parfois jaune-vert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dégénérescence/liquéfaction</li> <li>- Bandes de traction fibreuses</li> </ul>
<b>Rétine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œdème ou décollement séreux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cicatrices chorioretiniennes</li> <li>- Décollement rétinien</li> </ul>

**Tableau 2 : Syndromes « mascarade » dans le diagnostic différentiel de l'URE**

D'après DWYER et GILGER, 2005.

<b>Syndrome</b>	<b>Commentaire</b>	<b>Aide au diagnostic</b>
<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 ponctiformes
<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 antérieur ou postérieur	Echographie oculaire (peut éventuellement être visible macroscopiquement dans la chambre antérieure)
<b>Glaucome</b>	Souvent causé par une URE, œdème cornéen persistant	Tonométrie

**Tableau 3 : Posologies, indications et précautions d'usage des molécules utilisées pour le traitement des uvéites en phase aiguë chez le cheval.**

D'après DWYER et GILGER, 2005 ; ZARA et DESBROSSE, 2000 ; BROOKS 2007, 2009.

Médicament	Posologie	Indications	Précautions d'usage
<b>Topiques</b>			
<i>Acétate de Prednisone 1%</i>	q1-6h	Puissant anti-inflammatoire avec une excellente pénétration oculaire.	Prédispose aux infections cornéennes fongiques.
<i>Dexaméthasone (HCl) 0,1%</i>	q1-6h		
<i>Flurbiprofen 0,03%</i> <i>Diclofenac 0,1%</i> <i>Autre AINS topique</i>	q1-6h	Anti-inflammatoire avec une bonne pénétration oculaire.	Diminue l'épithélialisation cornéenne. Ne pas utiliser en cas d'hyphéma.
<i>Cyclosporine A 0,02%-2%</i>	q6-12h	Immunosuppresseur puissant.	Pauvre pénétration oculaire, faible effet anti-inflammatoire.
<i>Atropine (HCl) 1%</i>	q6-48h	Cycloplégique, mydriatique (soulage la douleur et minimise la formation de synéchies).	Peut diminuer la motilité intestinale et prédispose aux coliques.
<i>Phényléphrine (HCl) 10%</i>	q6-12h	Utiliser en association avec de l'atropine, en tant que mydriatique.	
<b>Systémiques</b>			
<i>Flunixin méglumine</i>	0,5 mg/kg PO/IV BID pendant 5 jours, puis 0,25 mg/kg PO BID	Anti-inflammatoire oculaire puissant.	Risque de toxicité rénale et gastrique lors d'utilisation à long-terme. Vérifier fréquemment les niveaux de protéines totales et de créatinine.
<i>Phénylbutazone</i>	4,4 mg/kg PO/IV lente BID	Anti-inflammatoire.	
<i>Kétoprofène</i>	2,2 mg/kg SID IV pendant 3 à 5 jours	Anti-inflammatoire.	

<b>Prednisolone</b>	100-300 mg SID PO/IM	Anti-inflammatoire puissant.	Effets secondaires fréquents. Peut causer une fourbure ou exacerber une infection systémique. Utilisation avec précaution et seulement en derniers recours. Administrer à doses décroissantes.
<b>Dexamethasone (Azium)</b>	5-10 mg SID PO ou 2,5-5 mg SID IM		
<b>Triamcinolone</b>	12 à 20 mg sous-conjonctival	Anti-inflammatoire puissant avec une durée d'action de 7 à 10 jours.	Prédispose fortement aux kératites bactérienne ou fongique. Ne pas injecter en cas d'ulcère cornéen. Son action ne peut être stoppée une fois injectée.
<b>Acétate de méthylprednisolone</b>	12 à 20 mg sous-conjonctival		
<b>Gentamicine</b>	4 mg intra-vitréen	Si suspicion d'étiologie leptospirale.	Potentiellement toxique pour la rétine.
<b>Antibiotiques</b>			
<b>Pénicilline G sodique</b>	10 000 UI/kg IV/IM QID	En association avec la dihydrostreptomycine lors d'infection bactérienne systémique (leptospirose aiguë) ou de traumatisme cornéen perforant.	
<b>Dihydrostreptomycine</b>	11 mg/kg IM BID	En association avec la pénicilline G lors d'infection bactérienne systémique (leptospirose aiguë) ou de traumatisme cornéen perforant. Seule lors de leptospirose chronique.	Risque de néphrotoxicité.
<b>Gentamicine</b>	2,2 mg/kg IV BID	En association avec la pénicilline G lors d'infection bactérienne systémique ou de traumatisme cornéen perforant	
<b>Oxytétracycline</b>	6,6-11 mg/kg IV BID	Infection bactérienne systémique, traumatisme cornéen perforant.	Risque important de dérive de la flore intestinale.
<b>Doxycycline</b>	10 mg/kg PO BID 20 mg/kg PO SID		Traitement pendant 4 semaines.
<b>Enrofloxacin</b>	7,5 mg/kg PO SID	Si suspicion d'étiologie leptospirale.	Non recommandé chez l'animal en croissance.

Légende : q6-12h : administrer toutes les 6 à 12 heures ; SID : une fois par jour ; BID : deux fois par jour ; PO : par voie orale, IV : par voie intraveineuse ; IM : par voie intramusculaire.

Toulouse, 2009

NOM : GOUACHE

Prénom : Jeanne

TITRE : L'UVEITE RECIDIVANTE EQUINE : ACTUALITES BIBLIOGRAPHIQUES

RESUME : Première cause de cécité chez le cheval et modèle animal d'uvéite spontanée pour l'homme, l'uvéite récurrente équine fait l'objet de nombreuses études qui tentent d'en comprendre le déterminisme et de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques et prophylactiques. Les connaissances actuelles indiquent une prédisposition génétique de certains individus pour une réponse immunitaire lymphocytaire de type Th1 impliquant des auto-antigènes oculaires, l'infection par *Leptospira*, ou les deux. Alors qu'aucun vaccin préventif de l'URE n'existe, la vitrectomie par voie postérieure et l'implantation supra-choroïdienne d'un insert de cyclosporine A représentent actuellement les meilleurs moyens pour diminuer le risque de récurrence.

MOTS-CLES : CHEVAL, IMMUNOLOGIE, ŒIL, UVEITE, LEPTOSPIROSE.

---

ENGLISH TITLE : EQUINE RECURRENT UVEITIS : BIBLIOGRAPHICAL NEWS

ABSTRACT : As the first cause of blindness in horses and an animal model of spontaneous uveitis for man, equine recurrent uveitis is largely studied, in order to define its determinism and to further perfect new therapeutic and prophylactic strategies. Actual knowledge points to a genetic predisposition for an immune lymphocytic Th1-type reaction involving ocular auto-antigens, infection by *Leptospira*, or both. While no vaccine against ERU exists, posterior vitrectomy and suprachoroidal cyclosporine A device implantation are actually the best ways to reduce the risk of recurrence.

KEYWORDS : HORSE, IMMUNOLOGY, EYE, UVEITIS, LEPTOSPIROSIS.