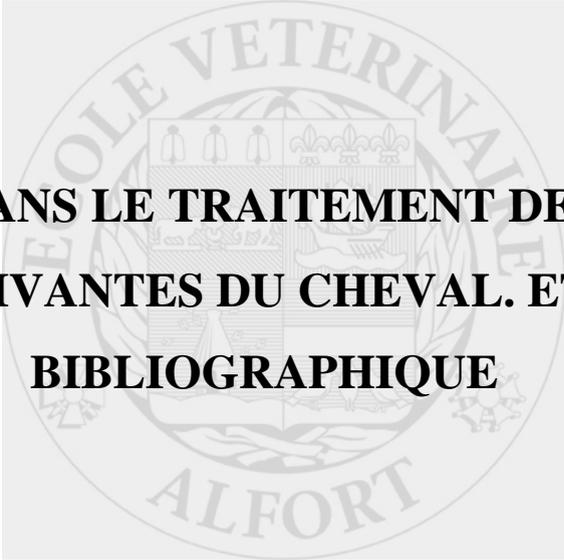


Année 2003



**PROGRES DANS LE TRAITEMENT DES UVEITES
RECIDIVANTES DU CHEVAL. ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Elisabeth, Judith BEGON

Née le 22 décembre 1978 à Paris XII

JURY

Président : M

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : M. CLERC

Professeur d'ophtalmologie à l'ENVA

Assesseur : M. TNIBAR

Maître de conférences à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MORAILLON Robert

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires : MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel,
VUILLAUME Robert

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. BRUGERE Henri, Professeur

<p>-U.P. D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Maître de conférences Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC</p> <p>-U.P. DE PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences</p> <p>-U.P. DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-U.P. DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences contractuel</p>	<p>-U.P. D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mlle BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>-U.P. DE BIOCHIMIE M. BELLIER, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p>-U.P. DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * (rattaché au DEPEC) Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur (rattaché au DPASP)</p> <p>-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel</p>
---	---

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique, Professeur

<p>-U.P. DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* M. CLERC Bernard, Professeur Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- U.P. DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér. contractuel Melle GIRAUDET Aude, Maître de conférences contractuel-</p> <p>- U.P. DE REPRODUCTION ANIMALE M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)</p>	<p>-U.P. DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. VIGUIER Eric, Maître de conférences Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Béangère, AERC M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel</p> <p>-UNITE FONCTIONNELLE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur M. RUEL Yannick, AERC</p> <p>-U.P. DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Maître de conférences Melle MARGINAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p>-U.P. D'ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Maître de conférences</p>
--	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences

<p>-U.P. DES MALADIES CONTAGIEUSES M. TOMA Bernard, Professeur * M. BENET Jean-Jacques, Professeur Mme HADDAD HOANG XUAN Nadia, Maître de confér. contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences</p> <p>-U.P. D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p>	<p>-U.P. DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. BOSSE Philippe, Professeur * M. COURREAU Jean-François, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences</p> <p>-U.P. DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur * (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
---	---

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :

Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité Pédagogique

U.P. : Unité Pédagogique

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

REMERCIEMENTS...

... A M

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

... A Monsieur Clerc,

Professeur d'ophtalmologie à l'ENVA,
pour m'avoir confié la réalisation de cette thèse,
et pour son aide.

... A Monsieur Tnibar,

Maître de conférences à l'ENVA,
pour avoir accepté d'être mon assesseur,
et pour son aide.

... Au Docteur Uwe HEIDBRINK,

pour les photographies.

... A ma famille,

en particulier ma mère,
et mes grands-parents,
pour leurs encouragements et leur soutien ;
Virginie et Paul,
pour les traductions et corrections.

... A mes amis.

A la mémoire de mon grand-père

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
1^{ère} partie : DONNEES GENERALES SUR LES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL	7
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	7
<i>A. Prévalence</i>	7
<i>B. Facteurs de prédisposition</i>	7
II. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE	8
<i>A. Origine de l'inflammation initiale de l'uvéé</i>	8
<i>B. Origine des récives</i>	10
<i>C. Autres facteurs étiologiques</i>	10
III. ETUDE CLINIQUE	11
<i>A. Symptômes en phase aiguë</i>	11
<i>B. Séquelles demeurant en phase de repos</i>	12
IV. DIAGNOSTIC	13
<i>A. Clinique</i>	13
<i>B. Etiologique</i>	14
<i>C. Différentiel</i>	14
V. TRAITEMENT CLASSIQUE	15
<i>A. Symptomatique</i>	15
<i>B. Etiologique</i>	17
<i>C. Conduite à tenir face aux séquelles</i>	17
VI. MOYENS DE PREVENTION DES RECIDIVES	18
<i>A. Traitement anti-inflammatoire au long cours</i>	18
<i>B. Autres</i>	18

VII. PRONOSTIC	19
CONCLUSION 1^{ère} partie	19
2^{ème} partie : IMMUNOLOGIE ET UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL	21
I. NOTIONS D'IMMUNOLOGIE OCULAIRE	21
<i>A. Isolement immunologique relatif de l'œil</i>	21
<i>B. Statut immunologique particulier de l'uvéé</i>	23
II. MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES A L'ORIGINE DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL	24
<i>A. Eléments de preuve</i>	24
<i>B. Hypothèses</i>	25
1. Hypersensibilités	25
2. Auto-immunité	27
3. Anomalie de la régulation de la réponse immunitaire	29
<i>C. Nature des antigènes pouvant être impliqués dans ces mécanismes immunopathologiques</i>	30
1. Xéno-antigènes	30
2. Auto-antigènes	31
CONCLUSION 2^{ème} partie	32
3^{ème} partie : NOUVEAUX TRAITEMENTS DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL	33
I. PRESENTATION	33
<i>A. Principe</i>	33
<i>B. Indications</i>	36
II. TECHNIQUE CHIRURGICALE	37
<i>A. Rappels anatomiques</i>	37

<i>B. Matériel</i>	39
<i>C. Préparation et anesthésie du cheval</i>	41
<i>D. Etapes chirurgicales</i>	43
<i>E. Traitement post-opératoire</i>	48
III. RESULTATS	48
<i>A. Complications</i>	48
<i>B. Evolution de la vision après intervention chirurgicale</i>	50
<i>C. Fréquence des récurrences d'uvéite après intervention chirurgicale</i>	51
IV. DISCUSSION	53
<i>A. Intérêts de ces nouveaux traitements</i>	53
<i>B. Limites de ces nouveaux traitements</i>	56
CONCLUSION 3^{ème} partie	57
CONCLUSION	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXE : PHOTOGRAPHIES	67

INTRODUCTION

L'uvéé 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'uvéé sont ainsi séparés par des périodes plus ou moins longues (quelques semaines à plusieurs mois voire années) où l'œil est « calme ».

Cette affection est répandue dans le monde entier et est décrite depuis le quatrième siècle après Jésus-Christ (25, 60). Elle a aussi été appelée ophtalmie périodique, fluxion périodique, moon blindness, mal de lune, morbus lunaticus, autant de noms qui mettent en avant son caractère récurrent, autrefois attribué au cycle lunaire.

Première cause de cécité chez le cheval dans le monde, c'est une affection grave pour laquelle le vétérinaire est très limité en termes d'approche thérapeutique et de prévention des récurrences. Cependant, de nouveaux traitements suscitent des espoirs dans ce domaine.

Après avoir rappelé les connaissances actuelles sur les uvéites récidivantes du cheval puis étudié les aspects immunologiques de cette affection, nous traiterons en détails les récents progrès dans leur traitement.

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

Avant d'étudier les nouveaux traitements des uvéites récidivantes du cheval, un récapitulatif des connaissances actuelles sur cette maladie va nous permettre de les situer dans le contexte de cette affection particulière, et de mieux comprendre l'intérêt qu'ils revêtent pour les propriétaires de chevaux atteints.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A. Prévalence

Les différentes enquêtes menées jusqu'à aujourd'hui dans diverses parties du monde évaluent la prévalence des uvéites récidivantes équine à des valeurs allant de 0,13% à 70% avec une moyenne de 13% (55). On note une grande disparité en fonction des régions, qui tient en partie à une différence de fréquence des agents pathogènes impliqués dans ces uvéites selon les zones géographiques.

Au début du vingtième siècle, les statistiques de l'armée française estimaient cette prévalence à 0,3-0,4% de l'effectif (36).

Une enquête menée en Angleterre en 1965 a donné un résultat de 0,09% (36).

En 1991, aux Etats-Unis, cette prévalence était évaluée à 10-25% (51).

Enfin, l'enquête la plus récente est celle de SZEMES et GERHARDS (55). 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'uvéite récidivante équine.

B. Facteurs de prédisposition

1. Age

Les différentes enquêtes s'accordent pour dire que les chevaux adultes (plus de 4 ans) (36), voire âgés (plus de 15 ans) (55) sont significativement plus souvent atteints que les jeunes.

2. Sexe

Les études à ce sujet sont contradictoires : certaines concluent à une absence d'influence du sexe (36), d'autres montrent que les hongres sont significativement plus atteints que les juments ou les entiers (55).

3. Race

Là encore les résultats sont contradictoires. On parle soit d'absence d'influence de la race (36), soit d'une prédisposition de la race Appaloosa (34, 41, 54), soit d'une atteinte

significativement plus importante des poneys et chevaux «loins du sang » par rapport aux chevaux « près du sang » (55).

CONCLUSION : L'uvéite récidivante équine est une affection répandue dont la fréquence présente des disparités en fonction des régions. Elle atteint préférentiellement les adultes, d'éventuelles prédispositions de race ou de sexe n'étant quant à elles pas clairement établies.

II. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

A. Origine de l'inflammation initiale de l'uvéé

Beaucoup d'origines sont possibles, et plusieurs peuvent coexister.

1. Uvéites traumatiques (37, 42, 51, 64)

Un trauma oculaire, quelle que soit sa nature (choc externe, trauma pénétrant, chirurgie endo-oculaire) peut être à l'origine d'une inflammation de l'uvéé par un mécanisme direct (atteinte mécanique de l'uvéé) 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 par le biais d'un réflexe mettant en jeu la branche ophtalmique du nerf trijumeau (responsable de l'innervation sensitive de la cornée, de la conjonctive, et de l'uvéé). L'atteinte cornéenne entraîne une irritation de ses terminaisons nerveuses propres, irritation qui peut se propager aux terminaisons innervant l'uvéé. Il s'agit d'un «réflexe d'axone ». Ceci est beaucoup plus rare.

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

2. Uvéites septiques (51, 3, 37, 64, 8, 16)

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

a) Infection bactérienne

L'infection bactérienne à l'origine de l'uvéite peut être systémique. C'est le cas de l'uvéite septicémique du nouveau-né (impliquant *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Actinobacillus*, *Salmonella*, *Corynebacterium equi*), et, plus rarement, de la gourme septicémique (*Streptococcus* sp.), de la brucellose (*Brucella abortus*), de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), et de la salmonellose.

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'uvéé.

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 zooepidermicus*, *Corynebacterium equi*, ainsi que des staphylocoques et des colibacilles.

b) Infection virale

Sont concernés avant tout les virus de la rhinopneumonie équine (EHV-1 et EHV-4), et de la grippe équine (Influenza). D'autres virus sont soupçonnés d'être impliqués dans certaines uvéites : le virus de l'artérite équine, le virus de l'anémie infectieuse des équidés, l'herpès-virus EHV-2, l'adénovirus équin.

c) Infection mycosique

Aspergillus fumigatus, *Fusarium solari*, et *Candida albicans* appartiennent à la flore normale de l'œil mais peuvent être responsables de kérato-uvéites, voire d'uvéites.

3. Uvéites parasitaires (64, 51, 8)

Toxoplasma gondii peut occasionner une uvéite par action cytotoxique directe du parasite due à sa pénétration cellulaire. C'est un phénomène rare.

4. Uvéites néoplasiques (15, 64, 51)

Certaines tumeurs oculaires peuvent entraîner secondairement une uvéite. Il s'agit principalement du mélanome malin et du lymphosarcome.

5. Uvéites dysimmunitaires (9, 3, 37, 64, 51, 41, 15, 2, 33)

a) Uvéites auto-immunes

Il a été montré qu'il existait des réactions immunitaires intra-oculaires 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 rétiniens et cristalliniens, isolés précocement du système immunitaire lors de l'embryogenèse, 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 phacoclastique) du fait d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale, et lors de la rupture de la barrière hémato-rétinienne suite à une uvéite postérieure. Certains antigènes cornéens ont une parenté avec des antigènes de leptospires, qui est à l'origine d'une réaction auto-immune.

b) Uvéites par hypersensibilité

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* sp.) peut aussi se compliquer d'une uvéite dysimmunitaire par hypersensibilité. Enfin, un foyer infectieux chronique extérieur à l'œil peut entraîner une uvéite par hypersensibilité à des toxines bactériennes essaimées dans la circulation générale.

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

Enfin, une réaction d'hypersensibilité est suspectée être à l'origine de l'affection oculaire appelée kérato-uvéite idiopathique. Celle-ci consiste en une kératite non ulcérate qui entraînerait secondairement une iridocyclite, 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.

B. Origine des récives

1. Mécanismes immunopathologiques (51, 64, 9, 42, 37, 15, 41, 54, 33)

C'est l'hypothèse privilégiée à l'heure actuelle. Elle fait l'objet de beaucoup de travaux et nous l'étudierons en détails dans la 2^{ème} partie «Immunologie et uvéites récidivantes du cheval».

Le principe est que toute uvéite, quelle qu'en soit la cause, peut s'accompagner de l'accumulation dans l'uvée de cellules immunitaires et d'anticorps sensibilisés à des auto-antigènes ou des hétéro-antigènes. Ceux-ci, par le biais de mécanismes dysimmunitaires (auto-immunité ou hypersensibilité), sont à l'origine des récives lors de nouveaux contacts avec ces antigènes ou des antigènes ressemblants.

Ces mécanismes immunopathologiques sont la principale cause de récives, mais ils peuvent aussi, comme nous l'avons vu plus haut, être à l'origine de l'épisode initial d'uvéite.

2. Fragilisation de l'œil (51)

Un premier épisode d'uvéite est un facteur de fragilisation de l'uvée, prédisposant celle-ci à une nouvelle inflammation.

Il s'agit là d'un mécanisme non spécifique, contrairement au précédent, car il n'y a pas intervention de cellules et d'anticorps spécifiques d'antigènes précis.

C. Autres facteurs étiologiques

1. Facteurs génétiques (41, 9, 3, 27)

Il existerait des prédispositions individuelles aux uvéites récidivantes équinnes (41, 9, 3, 27).

Celles-ci seraient fonction tout d'abord des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité possédé par chaque cheval (41). 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.

Ces prédispositions seraient aussi fonction d'autres gènes, tels que ceux codant pour des molécules intervenant dans des phénomènes de régulation de la réponse immunitaire (cytokines et hormones entre autres) et dans la sélection des lymphocytes T au cours de l'embryogenèse. Certains allèles pourraient contribuer à créer un terrain favorable à l'installation d'uvéites récidivantes (41).

Aucune étude n'a encore été menée sur ce sujet chez le cheval, mais il existe des éléments en faveur. Tout d'abord, d'après KALSOW et DWYER (34), DWYER *et al.* ont montré que

les chevaux de la race Appaloosa avaient un risque plus important de développer une uvéite récidivante que les chevaux d'autres races, et que celle-ci se compliquait plus souvent de cécité dans la race Appaloosa. De plus, HINES *et al.* (27) ont mené une expérience d'immunisation de poneys avec l'antigène rétinien S en vue de créer un modèle équin d'uvéite auto-immune expérimentale, dont les résultats sont aussi en faveur. En effet, l'expérience n'a été concluante qu'avec un seul poney : suite à l'administration systémique répétée d'antigène rétinien S suivie d'une injection intra-oculaire du même antigène, il a développé une uvéite récidivante similaire à la maladie spontanée. Outre la nécessité de trouver dans ce type d'expérience la bonne dose, la bonne fréquence et le bon adjuvant lors des injections répétées d'antigène, ce faible taux de réussite suggère l'existence d'un terrain génétique permettant l'installation de la maladie.

2. Facteurs environnementaux (42, 9, 3)

De mauvaises conditions d'hygiène interviennent indirectement dans l'apparition de la maladie dans la mesure où elles peuvent favoriser l'exposition du cheval à des agents pathogènes responsables d'uvéites. C'est notamment le cas pour la leptospirose et la toxoplasmose, et les autres infections bactériennes et virales.

CONCLUSION : L'étiopathogénie des uvéites récidivantes du cheval n'est à ce jour toujours pas totalement élucidée : beaucoup d'hypothèses sont formulées à ce sujet mais peu de certitudes sont données. Cependant, l'intervention de phénomènes immunopathologiques semble prédominante.

III. ETUDE CLINIQUE (24, 64, 36, 51, 41, 9, 15, 38)

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

A. Symptômes en phase aiguë

1. Symptômes généraux

Le cheval peut présenter un port de tête modifié (tête basse), une attirance pour les lieux sombres.

Dans les cas sévères, il peut être abattu, hyperthermique et anorexique.

2. Symptômes oculaires

Les symptômes observables en phase aiguë sont ceux d'une uvéite antérieure.

Douleur oculaire : elle est due à la contraction du muscle ciliaire et se manifeste par une photophobie, un blépharospasme, un larmoiement, une énophtalmie accompagnée d'une procidence de la troisième paupière.

Rougeur oculaire : il y a congestion des vaisseaux conjonctivaux, et éventuellement des vaisseaux épiscléraux.

Œdème cornéen : il est surtout périphérique et peut s'accompagner d'un cercle péri-kératique.

Hypotonie oculaire : l'inflammation des procès ciliaires entraîne une baisse de leur production d'humeur aqueuse.

Effet Tyndall : suite à l'hypotonie oculaire, il y a passage de protéines dans l'humeur aqueuse. L'effet Tyndall peut s'accompagner d'un hypopion ou d'un hyphéma, et, plus rarement, de précipités kératiques.

Myosis et iris oedémateux : l'inflammation s'accompagne d'une vasodilatation qui donne à l'iris cet aspect oedémateux, et d'une libération de prostaglandines et d'autres médiateurs de l'inflammation responsables du myosis. Ce myosis, réfractaire aux collyres mydriatiques, est considéré comme le signe cardinal des uvéites.

Des modifications du segment postérieur de l'œil accompagnent fréquemment l'uvéite antérieure dont nous venons de décrire les symptômes. Mais elles ne sont en général pas observables du fait des importants remaniements du segment antérieur. D'autre part, quand l'uvéite postérieure est isolée, elle passe fréquemment inaperçue, et le propriétaire ne la remarque qu'à un stade très avancé où il y a perte de la fonction visuelle.

Il s'agit d'une hyalite, d'une vasodilatation des vaisseaux rétiniens, et d'un œdème rétinien principalement péri-papillaire. Plus rarement, il peut y avoir des hémorragies et des décollements rétiens ainsi qu'un œdème de la papille.

B. Séquelles demeurant en phase de repos

L'inflammation de l'uvéite est responsable d'altérations de la composition des milieux endo-oculaires. Celles-ci affectent le métabolisme des différents tissus oculaires et il s'ensuit des séquelles, toujours irréversibles.

Œdème cornéen permanent : il est dû au développement de synéchies antérieures et à la modification de l'humeur aqueuse.

Modifications de l'iris : des synéchies antérieures et/ou postérieures s'installent, pouvant aller jusqu'à la séclusion pupillaire (lorsque les synéchies intéressent l'ensemble de la pupille) et l'apparition d'un iris bombé. Classiquement, la pigmentation de l'iris se modifie et on observe une néovascularisation irienne. L'atrophie de l'iris est plus rare.

Modifications du cristallin : la cataracte est une complication fréquente. L'uvéite récidivante est par ailleurs la première cause de cataracte chez le cheval. Elle s'explique par la hyalite, la modification de l'humeur aqueuse, et par la présence de synéchies postérieures. Le cristallin peut également se luxer par rupture des fibres zonulaires suite à leur inflammation, ceci restant rare.

Synérèse du vitré : c'est une complication de la hyalite. Elle s'accompagne de « corps flottants » visibles dans le vitré.

Modifications du fond d'œil : une dégénérescence rétinienne fait suite à l'atteinte de la choroïde, qui assure la nutrition de la rétine. L'atrophie rétinienne peut être diffuse, disséminée, ou prendre une forme en « ailes de papillon » dans la zone péri-papillaire. La hyalite, par traction de brides fibreuses sur la rétine, peut entraîner des décollements rétiens.

Enfin, on peut observer une atrophie de la papille suite à une papillite concomitante à une uvéite postérieure.

Phtisie bulbaire : c'est la conséquence ultime de l'hypotonie oculaire.

Glaucome : c'est une complication rare, qui peut être due à une luxation de cristallin, à des goniosynéchies (synéchies s'établissant au niveau de l'angle irido-cornéen) ou à une séclusion pupillaire.

CONCLUSION : les signes cliniques des uvéites ainsi que leurs séquelles sont extrêmement variés et ne passent en général pas inaperçus vis-à-vis du propriétaire (exception faite de l'uvéite postérieure isolée), c'est là un point crucial pour une détection précoce et la mise en œuvre rapide du traitement.

IV. DIAGNOSTIC

A. Clinique (64, 51, 54)

Le cheval est en général présenté en consultation alors qu'il est en phase aiguë. Un examen ophtalmologique réalisé sous tranquillisation complétée par une anesthésie du nerf auriculo-palpébral, à l'aide d'un simple ophtalmoscope direct, suffit pour conclure à une uvéite. Cependant, la lampe à fente permet de mieux examiner le segment antérieur de l'œil, et un tonomètre permet d'avoir une évaluation plus précise de la tension oculaire que la palpation digitée.

Il est par ailleurs important de réaliser un test à la fluorescéine car la présence d'un ulcère cornéen modifie complètement le traitement local de l'uvéite. L'instillation d'un collyre mydriatique est intéressante car la présence d'un myosis réfractaire est un signe majeur 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 a pu passer inaperçue), ainsi qu'un examen ophtalmologique complet, permettront de conclure à des séquelles d'uvéite.

Enfin, un cheval présenté pour une visite d'achat doit systématiquement faire l'objet d'un examen ophtalmologique minutieux afin de déceler d'éventuelles séquelles d'uvéites. En effet, l'« uvéite isolée » (c'est-à-dire associée ni à une plaie oculaire, ni aux symptômes d'une maladie systémique) est un vice rédhibitoire si elle est diagnostiquée dans les trente jours suivant la livraison (64).

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

Lorsqu'il s'agit d'un premier épisode, il faut avoir présent à l'esprit que les uvéites chez le cheval récidivent dans 70% des cas (64).

B. Etiologique (64, 51, 41, 56)

Le diagnostic étiologique permet d'identifier la cause de l'épisode initial d'uvéite et de la traiter. Mais l'origine des récurrences étant d'ordre dysimmunitaire, en aucun cas l'identification puis le traitement de la cause du premier épisode d'uvéite ne permettront de prévenir les rechutes (41).

C'est pourquoi un diagnostic sérologique de leptospirose, ou un diagnostic d'onchocercose oculaire par biopsie conjonctivale (64, 51, 41) 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 (64, 51, 41).

Un examen plus intéressant est la ponction d'humeur aqueuse en vue du dosage des anticorps anti-leptospores (à comparer au taux d'anticorps dans le sérum) (64, 56, 41, 51) ou de la mise en évidence d'antigènes de leptospores par polymérase chain reaction (64).

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 (51).

Malheureusement, le caractère invasif de ces examens limite leur utilisation pratique (41, 51).

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'uvéites. Dans le cas particulier d'une suspicion de brucellose il est même indispensable, puisqu'il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire (51).

C. Différentiel (64, 41)

Le diagnostic différentiel comprend les causes de douleur oculaire aiguë et d'opacité du segment antérieur. On y retrouve les traumatismes oculaires, les kératites ulcérales, les kératites non ulcérales (dysimmunitaires), les kérato-uvéites, l'onchocercose oculaire, les tumeurs intra-oculaires et le glaucome primaire (41).

En pratique, c'est surtout la distinction avec une kératite isolée qui peut poser problème (64). 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.

CONCLUSION : 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.

V. TRAITEMENT CLASSIQUE

A. Symptomatique

1. Buts (8, 51, 1, 60)

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.

2. Principes (51, 64)

Pour atteindre ces buts, le traitement doit impérativement être précoce, intense, et prolongé : on conseille de poursuivre le traitement médical au moins deux semaines (64) après résolution de l'épisode aigu d'uvéite, jusqu'à plusieurs mois après (51).

3. Moyens

a) Anti-inflammatoires (51, 41, 54, 64, 8, 1, 60)

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 contexte inflammatoire, les barrières hémato-oculaires, que nous étudierons dans la 2^{ème} partie « Immunologie et uvéites récidivantes du cheval », voient leur perméabilité augmenter, et des médicaments administrés par voie générale peuvent alors agir sur l'œil.

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, injection sous-conjonctivale, ou cathéter d'irrigation sous-palpébral). 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 prednisone 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.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés par voie locale et/ou générale. Par voie générale, ils ont l'avantage d'avoir des effets secondaires (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.

En pratique, la flunixin méglumine, la phénylbutazone, le kétoprofène, le carprofène et l'aspirine sont employés par voie générale. L'indométhacine, le flurbiprofène et le diclofénac sont disponibles par voie locale.

b) Cycloplégiques et mydriatiques (51, 41, 54, 64, 8, 1, 60)

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.

Dans les cas où elle ne suffit pas pour obtenir une mydriase suffisante, on peut lui ajouter de la phényléphrine (celle-ci n'est par contre pas cycloplégique).

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

L'utilisation prolongée d'atropine peut induire des coliques. Bien que ce risque soit faible, il est conseillé de surveiller régulièrement la motricité digestive tant que l'animal est sous atropine. D'autre part en cas d'uvéite hypertensive (glaucome secondaire), l'utilisation de mydriatiques est contre-indiquée.

c) Antibiotiques (64, 51)

L'administration d'antibiotiques par voie générale est recommandée en cas d'uvéite associée à un traumatisme perforant car le risque de panophtalmie est élevé.

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 (51).

d) Mesures hygiéniques (41, 64, 54, 60, 51)

Les chevaux en phase aiguë doivent être mis au repos, dans une boxe sombre (41, 64, 54, 60). Il faut éviter l'exposition des yeux au vent, à la poussière (distribution de l'alimentation en hauteur, préférer le foin humide) (64, 60), et aux insectes (emploi d'insecticides) (60).

L'usage d'un bonnet assure une certaine protection des globes oculaires (41).

L'application de compresses humides sur les paupières peut soulager la douleur et favoriser la pénétration des agents topiques (51).

Enfin, l'application de vaseline sur les paupières inférieures évite l'irritation de la peau par l'ensemble des collyres utilisés pendant le traitement (41, 60).

e) Autres (60, 41, 8, 54)

Dans le cas d'inflammation réfractaire aux corticoïdes, le recours à des molécules immunosuppressives est possible. Par voie générale, ce sont le chlorambucil et le cyclophosphamide qui sont les plus utilisés (60). Par voie locale, la cyclosporine serait certainement intéressante, mais les présentations actuellement disponibles (collyres et pommades oculaires) ne pénètrent pas efficacement dans la chambre antérieure (41, 54).

L'inflammation peut aussi être contrôlée grâce à l'utilisation de rayons bêta, ce qui est coûteux, peu disponible et potentiellement dangereux pour les tissus oculaires (8).

Enfin, dans les cas extrêmes, l'énucléation est la seule possibilité pour stopper l'inflammation et soulager le cheval (41, 60).

4. 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.

B. Etiologique (64, 60, 51, 9, 52)

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

Ce traitement peut même les provoquer. 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 (52).

Les uvéites s'inscrivant dans le cadre d'une infection systémique sont le plus souvent bactériennes, il faut dans ce cas mettre en place une antibiothérapie par voie générale. Ainsi, en cas de suspicion d'uvéite leptospirosique, un traitement anti-infectieux à base d'oxytétracycline ou de pénicilline G associée à la dihydrostreptomycine est instauré afin de traiter l'infection systémique, mais il ne prévient pas les récurrences d'uvéite.

C. Conduite à tenir face aux séquelles (54, 60, 41, 1, 64)

Comme nous l'avons vu, les séquelles sont irréversibles. Néanmoins certaines mesures peuvent améliorer le confort du cheval ou sa fonction visuelle.

1. Enucléation/prothèse (54, 60, 41, 1)

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 de l'œil lorsque le segment antérieur est opaque) ou bien lors de phthisie bulbaire, l'enucléation, associée éventuellement à la pose d'une prothèse, doit être envisagée. En effet, l'enucléation évite les traitements antalgiques médicaux qui sont contraignants et par ailleurs d'efficacité variable.

2. Chirurgie de la cataracte (64)

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

CONCLUSION : le traitement 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.

VI. MOYENS DE PREVENTION DES RECIDIVES

A. Traitement anti-inflammatoire au long cours (51, 41, 52)

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

L'aspirine (41, 51) à la dose de 30 mg/kg/jour en une prise quotidienne est souvent citée, car elle apparaît bien tolérée. D'après SCHWINK (51), l'administration quotidienne d'aspirine à des chevaux adultes pendant plusieurs années ne s'est accompagnée d'aucun effet secondaire.

La phénylbutazone est également citée, à la dose de 1 à 2 g/500 kg/jour en une prise quotidienne (51).

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 (51).

L'efficacité de ces mesures de prévention n'est pas prouvée.

Par contre il existe des effets secondaires et des précautions d'emploi (51):

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

B. Autres (51, 52)

Des mesures défensives consistent à éviter la ré-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 *Culicoïdes* sp., le vecteur de cette maladie), la lutte contre les rongeurs, le drainage des zones marécageuses....

CONCLUSION : Les mesures classiques de prévention des récurrences sont très limitées en nombre, ainsi que dans leur mise en place et leur efficacité.

VII. PRONOSTIC (1, 8, 41, 51)

Malgré d'importantes variations individuelles quant à la réponse au traitement, la fréquence et la gravité des rechutes (41, 51), le pronostic en cas d'uvéite récidivante chez un cheval est toujours mauvais. En effet classiquement il n'existe pas de moyen efficace de prévention des récurrences, et les séquelles inévitables qui les accompagnent aboutissent à plus ou moins long terme à la cécité (1, 8).

CONCLUSION A LA PREMIERE PARTIE :

L'uvéite récidivante du cheval est une maladie assez répandue dans la population équine mondiale. Son diagnostic clinique ne pose en général pas de problème. Beaucoup d'agents étiologiques sont reconnus ou supposés, mais la méconnaissance de la pathogénie précise de cette affection laisse le vétérinaire démuné concernant son traitement et la prévention des rechutes. Or c'est une maladie grave sur le plan médical (perte de la vision) et financier (non-valeurs économiques).

A ce jour, la piste privilégiée pour expliquer ces uvéites récidivantes du cheval est celle des mécanismes immunopathologiques. L'avancée des connaissances dans ce domaine ouvre de nouvelles perspectives quant à leur approche thérapeutique.

2^{ème} partie : IMMUNOLOGIE ET UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL

L'œil est un organe au statut immunologique particulier. De nombreuses études tentent de décrire le déroulement de la réponse immunitaire à son niveau, ses défaillances éventuelles et leur implication dans la genèse des uvéites récidivantes du cheval.

I. NOTIONS D'IMMUNOLOGIE OCULAIRE

A. Isolement immunologique relatif de l'œil

Plusieurs singularités anatomiques et physiologiques font de l'œil des Mammifères un organe isolé d'un point de vue immunologique.

1. Barrières anatomiques

a) Description

La barrière hémato-aqueuse isole l'humeur aqueuse du sang périphérique. Cette séparation tient aux jonctions étanches présentes entre les cellules endothéliales des capillaires iriens et entre les cellules de l'épithélium interne du corps ciliaire. De plus, le flux continu et unidirectionnel de l'humeur aqueuse, qui passe de la chambre postérieure à la chambre antérieure, minimise les possibilités d'échanges entre sang et humeur aqueuse (32, 15).

La barrière hémato-rétinienne isole l'abondante vascularisation rétinienne et choroïdienne du reste de l'œil. Elle repose comme la précédente sur l'existence de jonctions très étanches entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiens (on parle de « barrière hémato-rétinienne interne », et entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (on parle de « barrière hémato-rétinienne externe ») (32, 15).

A ceci s'ajoutent la cristalloïde, membrane basale du cristallin, ainsi que la membrane de Descemet et le stroma cornéen, qui constituent d'épaisses barrières anatomiques (32).

b) Conséquences (37, 40)

Ces barrières peuvent permettre la pénétration d'antigènes dans l'œil et s'opposer à leur sortie. Cette persistance au niveau oculaire favorise la réponse immunitaire locale au détriment de l'acquisition d'une immunité systémique. De plus, cette réponse immunitaire locale empêche à son tour l'élimination de l'antigène de l'œil.

De la même façon, ces barrières piègent des auto-antigènes dans l'œil et vont ainsi contre l'acquisition d'une tolérance immunitaire au niveau systémique vis-à-vis d'eux.

Ces barrières peuvent en outre laisser passer des anticorps circulants, aux possibles effets néfastes sur l'œil.

Enfin, les cellules lymphoïdes intervenant dans la réponse immunitaire au niveau oculaire se trouvent séquestrées après l'épisode d'inflammation initial. Leur persistance peut être à l'origine de récurrences de l'inflammation oculaire lors d'un nouveau contact avec l'antigène contre lequel elles sont sensibilisées.

2. Absence de drainage lymphatique et répartition particulière de la vascularisation sanguine (32, 25, 41)

L'œil des Mammifères est dépourvu de drainage lymphatique (seules les conjonctives et les paupières en sont pourvues). Ainsi, la pénétration d'un antigène au niveau oculaire est suivie de son passage dans la circulation sanguine au lieu de sa présentation au nœud lymphatique régional, la réponse immunitaire primaire se fait donc à distance de l'œil.

La vascularisation de l'œil n'est pas homogène mais suit une répartition particulière. En effet, certaines structures oculaires sont extrêmement vascularisées, il s'agit de l'uvée (constituée de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde) et de la rétine. D'autres sont avasculaires : ce sont la cornée, le cristallin, et le vitré. Les tissus hautement vascularisés sont également très protégés par l'intermédiaire de barrières hémato-oculaires que nous avons vues précédemment. Les tissus avasculaires sont quant à eux assez inertes d'un point de vue immunologique : les antigènes pénétrant à leur niveau ont tendance à y rester longtemps.

3. Milieu hostile au déroulement de la réponse immunitaire

D'après MATTHEWS (41), les tissus oculaires contiennent un nombre restreint de cellules présentatrices de l'antigène et donc de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II). Or ces cellules sont le point de départ de la plupart des réponses immunitaires (l'exception étant constituée par les antigènes thymo-indépendants, qui peuvent initier une réponse immunitaire sans être présentés aux lymphocytes T) (49).

Toujours d'après MATTHEWS (41), les fluides oculaires contiennent des cytokines inhibitrices de la réponse immunitaire, et l'œil est un organe qui possède un fort potentiel d'induction de l'apoptose des lymphocytes T.

Enfin, la réponse immunitaire intra-oculaire suit un déroulement particulier. Comme nous l'avons déjà vu, du fait de l'absence de drainage lymphatique de l'œil, la réponse immunitaire primaire à un antigène intra-oculaire a lieu à distance de l'œil. Il y a ensuite afflux de lymphocytes B et T activés, qui se concentrent au niveau du limbe et de l'uvée. Mais il y a aussi production et afflux de lymphocytes T suppresseurs qui ont deux effets : ils inhibent la production d'anticorps fixant la fraction C3 du complément, et ils empêchent la mise en place de réactions d'hypersensibilité de type IV. Ainsi, l'œil est le siège d'une production d'anticorps et de cellules cytotoxiques spécifiques de l'antigène en cause grâce aux lymphocytes T et B activés. Mais il 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, grâce aux lymphocytes T suppresseurs. Ce déroulement particulier de la réponse immunitaire s'appelle anterior chamber associated immune deviation (ACAID), un phénomène semblable existe dans le cerveau. Il s'agirait d'une adaptation permettant de protéger ces organes fragiles d'une réaction inflammatoire exagérée, toujours destructrice, tout en autorisant une défense locale (41, 31, 50).

B. Statut immunologique particulier de l'uvé

1. Vascularisation

L'uvé est la tunique vasculaire de l'œil : sa vascularisation est très développée, comme nous l'avons déjà vu. En outre ses vaisseaux possèdent une anatomie particulière « en arcades », similaire à celle rencontrée dans les glomérules rénaux et les plexus choroïdes du cerveau. Cette disposition spécifique en fait un site privilégié de dépôt d'immuns complexes (25, 32).

2. Rôle de nœud lymphatique accessoire (25, 32, 37, 40, 31)

Nous avons vu que les structures oculaires sont dépourvues de drainage lymphatique, exceptées les paupières et les conjonctives. Cependant le déroulement de la réponse immunitaire suite à la pénétration d'un antigène dans l'œil montre que l'uvé se comporte comme un nœud lymphatique régional pour l'œil. En effet, nous avons vu que l'antigène déclenchait une réponse immunitaire primaire qui a lieu à distance de l'œil puisqu'il passe dans la circulation sanguine, suite à quoi les clones de lymphocytes T et B activés spécifiques de l'antigène migrent et viennent s'accumuler dans l'uvé et le limbe. Ils forment ainsi des sites immunocompétents semblables à ceux que l'on trouve dans un nœud lymphatique. Ces sites persistent après disparition de l'antigène, et les lymphocytes mémoires qu'ils contiennent seront responsables, lors d'un prochain contact avec le même antigène ou un antigène ressemblant, d'une réponse immunitaire secondaire cette fois-ci locale, et immédiate, durable, plus intense et plus efficace.

Remarque : lorsque l'antigène entre en contact avec la conjonctive, il est drainé par la voie lymphatique vers les nœuds lymphatiques régionaux où a lieu l'activation des clones de lymphocytes T et B spécifiques. Ceux-ci migrent ensuite et viennent s'accumuler dans les glandes lacrymales pour les lymphocytes B, et dans la sous-muqueuse conjonctivale pour les lymphocytes T. Ainsi, la conjonctive se comporte tout comme l'uvé en nœud lymphatique accessoire pour l'œil.

CONCLUSION : L'œil des Mammifères présente d'importantes particularités structurales et fonctionnelles sur le plan immunologique. On parle de « site immunologique privilégié ». Ces particularités constituent un système de protection de cet organe fragile contre des réactions de défense face à une agression qui peuvent avoir des effets dévastateurs sur les tissus oculaires. Il s'ensuit un phénomène de tolérance face à ces agressions.

Ainsi, tout dysfonctionnement, toute atteinte des structures intra-oculaires est susceptible d'altérer ces différents mécanismes de protection, et par là-même peut conduire à une uvéite récidivante par le biais de mécanismes immunopathologiques que nous allons maintenant étudier.

II. MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES A L'ORIGINE DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL

A. *Eléments de preuve*

Il existe tout d'abord des éléments de preuve d'ordre clinique. Il s'agit en premier lieu de la nature récidivante de la maladie. Ceci suggère que les accès inflammatoires sont dus à la réexposition ou à la persistance d'antigènes spécifiques au niveau oculaire, déclenchant une réaction d'hypersensibilité ou une réaction auto-immune (40). De plus, l'efficacité de traitements uniquement basés sur l'administration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs est un fort indicateur d'un mécanisme dysimmunitaire (40).

D'autre part, des études histologiques portant sur l'uvéa de chevaux atteints d'uvéite récidivante et la comparant à celle de chevaux sains démontrent la présence d'une importante réaction immunitaire locale.

Une étude histopathologique sur des globes oculaires provenant de 17 chevaux atteints d'uvéite récidivante, menée par DUBIELZIG *et al.* (11), a montré que 11 des 17 globes présentaient une accumulation de lymphocytes et de plasmocytes dans l'épithélium non pigmenté. De plus, toujours d'après DUBIELZIG *et al.* (11), KALSOW *et al.* ont constaté que l'épithélium non pigmenté des chevaux malades exprimait le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) alors que ce n'est pas le cas chez les chevaux sains.

D'autre part, COOLEY *et al.* (10) ont étudié les modifications de la pars plicata¹ et plus particulièrement de l'épithélium non pigmenté chez des chevaux atteints d'uvéite récidivante. Ils ont mis en évidence chez ces chevaux une interruption de l'épithélium non pigmenté avec infiltration à son niveau par des cellules mononucléées, ainsi que la présence d'inclusions intra-cytoplasmiques particulières dans les cellules de cet épithélium. Aucune de ces lésions n'a été trouvée chez les chevaux sains. De plus, toujours dans cette étude, il est apparu que l'épithélium non pigmenté des chevaux malades possédait moins de jonctions étanches et moins de mitochondries que celui des chevaux sains.

Ces différentes constatations montrent l'existence d'une importante activité immunitaire au niveau de l'uvéa des chevaux atteints d'uvéite récidivante (accumulation des cellules mononucléées et expression du CMH II) associée à une rupture de la barrière hémato-aqueuse (diminution du nombre de jonctions étanches). On peut en déduire qu'une inflammation endo-oculaire, quelle qu'en soit la cause, peut, par la libération de médiateurs de l'inflammation et l'infiltration cellulaire qui l'accompagnent, entraîner une rupture des barrières hémato-oculaires. Celles-ci étant l'élément clef du système de protection de l'œil que nous avons vu précédemment, leur rupture peut être le point de départ d'une série d'événements ayant pour conséquence le développement d'une réaction immunitaire pathologique au niveau de l'œil, pathologique soit par son intensité (notion d'hypersensibilité), soit par la nature des antigènes qui en sont la cible (notion d'auto-immunité), soit par les deux.

¹ Le corps ciliaire est constitué d'une partie antérieure, la pars plicata, et d'une partie postérieure, la pars plana.

B. Hypothèses

1. Hypersensibilité

a) Rappels (48, 49)

Les réactions d'hypersensibilité correspondent à l'aspect néfaste de la réponse immunitaire. Elles résultent toujours d'au moins deux contacts avec un même antigène, séparés par un temps de latence. Le premier contact est dit « contact sensibilisant », il aboutit à l'activation de clones de lymphocytes T et B spécifiques de l'antigène, mais sans symptômes visibles. Le deuxième contact est dit « contact déclenchant », celui-ci a des répercussions bien visibles sur l'organisme, pouvant aller jusqu'à la mort.

Selon les mécanismes mis en jeu pendant la phase de latence, on distingue quatre types d'hypersensibilité.

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

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

L'hypersensibilité de type III est également semi-retardée et à médiation humorale mais là ce sont les immunoglobulines de classe G qui interviennent. Après le contact déclenchant, il y a formation d'immuns complexes en grande quantité, qui peuvent soit précipiter localement au lieu de pénétration de l'antigène (cela correspond au modèle d'Arthus), soit se déposer à distance au niveau d'organes sensibles à savoir les reins, les articulations, le cœur, la paroi des vaisseaux sanguins (ceci est appelé « maladie sérique »).

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

b) Hypersensibilités de type I et II

Leur implication dans les uvéites récidivantes du cheval a été évoquée mais jamais prouvée (25).

D'après HINES (25), LARSEN, dans une étude datant de 1961, a décelé la présence de mastocytes dans l'uvéa, et DE KOSAK, dans une étude datant de 1981, a montré l'implication d'une hypersensibilité de type I dans des modèles expérimentaux d'uvéorétinites auto-immunes. Mais la signification clinique de ces observations expérimentales n'est pas connue.

Toujours d'après HINES (25), FAURE a conclu en 1981 à l'intervention d'une hypersensibilité de type II suite à l'induction d'une uvéite chez des animaux de laboratoire par le transfert passif de sérums hyperimmuns contenant des anticorps dirigés contre la rétine. Là encore, la relation avec les observations cliniques n'est pas clairement établie.

c) Hypersensibilité de type III

Diverses études donnent des résultats contradictoires quant à l'intervention de l'hypersensibilité de type III dans les uvéites récidivantes du cheval.

On suspecte un dépôt local d'immuns complexes suite à la pénétration de leptospires au niveau de l'œil (48, 25) (modèle d'Arthus), aussi bien qu'un dépôt au niveau des vaisseaux de l'uvéa d'immuns complexes provenant de la circulation générale (25, 40) (maladie sérique).

L'hypersensibilité de type III a longtemps été incriminée dans la pathogénie des uvéites récidivantes du cheval, mais des études plus récentes donnent à l'hypersensibilité de type IV une place plus importante.

d) Hypersensibilité de type IV

L'hypersensibilité de type IV est celle pour laquelle on dispose des arguments expérimentaux et cliniques les plus convaincants. Un premier contact avec un antigène entraînerait une accumulation de lymphocytes activés séquestrés dans l'uvéa. Lors d'un deuxième contact avec l'œil, ceux-ci seraient responsables d'une forte réponse immunitaire locale, la libération de cytokines et la multiplication et l'afflux cellulaires entraînant une uvéite (40, 25).

ROMEIKE *et al.* (50) ont procédé en 1998 à l'analyse immunohistochimique de 20 yeux provenant de 15 chevaux atteints d'uvéite récidivante. Ils ont utilisé des marqueurs de lymphocytes B et T afin de préciser la nature des cellules impliquées dans la pathogénie des uvéites récidivantes, et des anticorps anti-CMH II, pour évaluer son expression dans les yeux des chevaux malades.

Les résultats montrent une prédominance de lymphocytes T dans les infiltrats cellulaires présents dans l'uvéa des chevaux malades : 89% des yeux étudiés avaient une proportion de lymphocytes T supérieure à 70%. Ceci est fortement en faveur d'une réaction à médiation cellulaire, donc d'une hypersensibilité de type IV. D'autre part il a été trouvé une expression du CMH II plus élevée dans l'uvéa des chevaux malades que dans celle des chevaux sains. Cette observation va de pair avec la forte proportion de lymphocytes T dans l'uvéa 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 lymphocytes T helpers. A leur tour, ceux-ci sécrètent des cytokines et en particulier l'interféron gamma qui stimule l'expression du CMH II...

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

GILGER *et al.* (19) ont aussi montré par une étude histopathologique portant sur l'uvéa antérieure de chevaux atteints d'uvéite récidivante, que les lymphocytes T sont la population

prédominante dans les infiltrats cellulaires de cette uvée antérieure. Ils ont observé que cette infiltration concerne surtout le corps ciliaire et la base de l'iris, et qu'elle comprend aussi des plasmocytes et macrophages. Ils ont aussi mesuré les quantités d'interleukines 2 et 4 (IL-2 et IL-4) et d'interféron gamma (IFN γ) dans l'iris et le corps ciliaire, par quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (QRT-PCR). Ceci a révélé d'importantes quantités d'IL-2 et d'IFN γ , une faible quantité d'IL-4, et un ratio IFN γ /IL-4 significativement plus élevé chez les chevaux malades que chez les chevaux sains. Enfin, la caractérisation des lymphocytes T des infiltrats a montré que ceux-ci étaient principalement des lymphocytes CD4+ (48% de lymphocytes CD4+ contre 18% de lymphocytes CD8+).

Ces résultats suggèrent fortement que la réponse immunitaire dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite récidivante est une réponse de type T_h1, donc avant tout une réponse à médiation cellulaire. C'est donc un fort élément en faveur de l'implication d'une hypersensibilité de type IV dans les uvéites récidivantes du cheval.

2. Auto-immunité

Trois mécanismes peuvent entrer en jeu et coexister dans le développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de structures oculaires (25) :

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

Diverses études viennent étayer ces trois pistes.

a) Existence d'une réaction auto-immune dans les yeux de chevaux atteints d'uvéite récidivante

MAXWELL *et al.* (43) ont fait réagir des sérums de chevaux atteints d'uvéite récidivante et des sérums de chevaux sains avec des préparations de rétine de cheval, et avec plus particulièrement trois protéines rétinienne : l'antigène rétinien S, la rhodopsine, et l'a-transducine.

Ils ont constaté :

- l'absence d'association statistique entre la réponse humorale à la rhodopsine et à l'antigène rétinien S et la présence d'une uvéite récidivante ;
- que les chevaux malades possédaient des anticorps sériques contre plus de protéines rétiniennes que les chevaux sains (différence significative) ;
- que 31% des chevaux malades possédaient des anticorps sériques contre une protéine rétinienne inconnue, de poids moléculaire 26,6 kDa, tandis qu'aucun des chevaux sains n'en possédait (différence significative) ;
- que les chevaux malades réagissaient à la rhodopsine de la même façon que les chevaux sains, mais également à une autre protéine de poids moléculaire très proche, ce qui induit une bande double sur le Western Blot.

Ainsi, tout cheval possède des anticorps sériques dirigés contre la rétine, mais les chevaux à uvéite récidivante possèdent des anticorps spécifiques d'un plus grand nombre de protéines rétiniennes. Ceci est sans doute dû à la rupture des barrières hémato-oculaires et aux lésions tissulaires qui accompagnent les uvéites, et qui libèrent des antigènes oculaires

dans la circulation sanguine, d'où une immunisation contre un nombre plus grand de protéines rétinienne. Ceci expliquerait aussi que les chevaux à uvéite récidivante réagissent à la rhodopsine et en plus à une protéine proche qui pourrait être une autre forme de rhodopsine. Enfin, cela expliquerait que les chevaux à uvéite récidivante réagissent à une protéine rétinienne que les chevaux sains ne reconnaissent pas. La nature de cette protéine demeure inconnue mais elle pourrait jouer un rôle dans la pathogénie des uvéites récidivantes.

HINES et HALLIWELL (26) ont comparé la réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène rétinien S chez des chevaux atteints d'uvéite récidivante et chez des chevaux sains. Pour évaluer la réponse immunitaire à médiation humorale, ils ont dosé les anticorps dirigés contre cet antigène dans les sérums et les humeurs aqueuses de ces chevaux par la méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbed Assay). Pour évaluer la réponse immunitaire à médiation cellulaire, ils ont utilisé la méthode de transformation lymphocytaire à partir de sang périphérique. Enfin, ils ont calculé l'index IgG, qui permet de savoir si les anticorps trouvés dans l'humeur aqueuse proviennent d'une synthèse locale ou bien d'un passage à partir de la circulation générale.

Ils ont constaté :

- qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la positivité des sérums et les taux d'anticorps sériques anti-antigène S ;
- qu'il y avait par contre une différence significative entre les deux groupes concernant la positivité et les taux d'anticorps anti-antigène S dans les humeurs aqueuses: aucun anticorps n'a été détecté dans l'humeur aqueuse des chevaux sains ;
- qu'il n'y avait pas d'augmentation de la réponse cellulaire à l'antigène S chez les chevaux malades ;
- que l'index IgG indiquait chez certains chevaux malades une production locale au niveau oculaire d'anticorps anti-antigène S.

On observe donc, comme dans l'étude précédente, une immunité humorale vis-à-vis d'antigènes oculaires chez des chevaux sains. Il existe plusieurs explications à cela (26) :

- ces anticorps auraient un rôle protecteur contre une réaction auto-immune, par le biais de la régulation idiotypique de la réponse immunitaire (dès qu'un anticorps d'une certain idiotype apparaît, des anticorps anti-idiotypes sont synthétisés) ;
- pour certaines maladies, c'est uniquement la réponse immunitaire locale et non la réponse systémique qui est pathogène, on peut donc trouver des auto-anticorps sériques, témoins d'une réponse immunitaire systémique, sur un animal ne présentant aucun symptôme ;
- enfin, certaines classes d'immunoglobulines seraient plus pathogènes que d'autres, ainsi les immunoglobulines de classe G seraient plus pathogènes que celles de classe M, un individu peut donc posséder un fort taux d'auto-anticorps sériques tout en étant asymptomatique.

On observe en outre que les chevaux à uvéite récidivante possèdent un taux élevé d'auto-anticorps anti-antigène S dans l'humeur aqueuse, contrairement aux chevaux sains qui n'en ont pas, et dans certains cas il a pu être montré que ces anticorps provenaient d'une synthèse au niveau oculaire. A cela il y a notamment deux explications (26) :

- des lésions tissulaires dans l'œil sont à l'origine de la libération d'antigène rétinien S et de la rupture concomitante des barrières hémato-oculaires. La réponse immunitaire systémique qui s'ensuit se traduit par l'accumulation au niveau oculaire d'anticorps anti-antigène S et de cellules auto-réactives, qui lors d'un nouveau contact avec le même antigène ou un antigène ressemblant sont responsables d'une synthèse locale d'anticorps ;

- il existe une ressemblance moléculaire entre l'antigène rétinien S d'une part, et l'histone H3 ainsi que des protéines d'*Escherichia coli* d'autre part, ce qui peut expliquer une production d'auto-anticorps anti-antigène S en dehors de la libération de cet antigène séquestré.

Enfin, bien qu'une réponse immunitaire à médiation cellulaire soit souvent suspectée dans la pathogénie des uvéites récidivantes du cheval, et bien qu'elle soit le mécanisme supposé être à l'origine des uvéites auto-immunes expérimentales induites par l'antigène rétinien S, cette étude n'a permis de mettre en évidence une telle réponse que chez quelques chevaux malades et quelques chevaux sains.

Certaines études ont des résultats moins en faveur d'une auto-immunisation à l'origine des uvéites récidivantes du cheval.

JAPAUD (31) a recherché une auto-immunisation uvéo-rétinienne chez des chevaux atteints d'uvéite récidivante. Mais au terme de son expérimentation, aucune différence significative n'a été trouvée entre les chevaux malades et les chevaux sains.

HINES *et al.* (27) ont essayé de produire un modèle expérimental d'uvéite auto-immune chez des poneys en leur injectant par voie systémique de façon répétée l'antigène rétinien S équin. Mais sur 14 poneys, un seul a développé une uvéite similaire à la maladie spontanée.

Au total, on dispose à l'heure actuelle de forts arguments expérimentaux en faveur d'une implication de réactions auto-immunes à des antigènes oculaires dans les uvéites récidivantes du cheval.

b) Dysfonctionnement des mécanismes de tolérance aux auto-antigènes

Nous avons vu que des individus sains pouvaient pour différentes raisons posséder des anticorps vis-à-vis d'auto-antigènes.

Il existe donc un phénomène de tolérance du système immunitaire vis-à-vis de ces auto-antigènes (25, 32). Cette tolérance repose sur des mécanismes de régulation de la réponse immunitaire, en particulier l'activation de lymphocytes T suppresseurs et la production d'anticorps bloquants (32), et elle est entretenue par de petites quantités circulantes d'auto-antigènes (32).

Ainsi il est probable qu'un dysfonctionnement dans ces boucles de régulation puisse générer un « emballlement » de la réaction auto-immune, qui deviendrait alors pathologique (25, 32).

3. Anomalie de la régulation de la réponse immunitaire

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 (40, 50). Il s'agit d'une dépression des mécanismes immunosuppresseurs normaux (42).

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.

L'étude de ROMEIKE *et al.* (50), montrant une augmentation de l'expression du CMH II dans les yeux des chevaux atteints d'uvéite 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 (50).

D'autre part, d'après MAIR et CRISPIN (40), NUSSENBLAT *et al.* ainsi que MURRAY et RAHI ont montré qu'un défaut quantitatif et qualitatif concernant les lymphocytes T suppresseurs a été identifié chez des patients humains atteints d'uvéite.

C. Nature des antigènes pouvant être impliqués dans ces mécanismes immunopathologiques

Des études ont permis d'identifier certains antigènes comme étant les cibles de la réponse immunitaire en cas d'uvéite récidivante chez les chevaux. Ces antigènes appartiennent au Soi ou au non-Soi.

1. Xéno-antigènes

a) Antigènes de leptospires

Nous avons vu dans la première partie que la leptospirose était considérée comme une cause majeure d'uvéite récidivante équine, et que c'était l'espèce *Leptospira interrogans* et les sérovars *pomona*, *autumnalis*, *bratislava*, qui étaient le plus souvent incriminés.

Beaucoup d'études menées à travers le monde font état d'une forte corrélation entre le développement d'une uvéite récidivante chez le cheval et la présence d'anticorps sériques contre *Leptospira interrogans* (34). Le dosage d'anticorps anti-leptospirosiques dans l'humeur aqueuse confirme l'existence d'une réponse immunitaire locale chez beaucoup de chevaux atteints d'uvéite récidivante (34). De plus, des études montrent que les chevaux atteints d'uvéite récidivante et qui sont séropositifs pour la leptospirose ont un risque accru de développer une cécité par rapport aux chevaux dont l'uvéite récidivante est imputable à une autre cause (34).

A partir de là, il est intéressant de savoir par quels mécanismes

avant et après traitement des extraits de cornée et cristallin par un agent hydrolysant les glucides, tandis qu'ils n'en reconnaissaient plus après l'hydrolyse peptidique de ces extraits.

Ils ont en outre abouti à la conclusion qu'étant donné le caractère dénaturant de la méthode qu'ils ont employée pour séparer les protéines de cornée et de cristallin, les peptides reconnus par les anticorps anti-leptospirosiques étaient plusieurs antigènes indépendants ou bien plusieurs fractions antigéniques d'une plus grosse molécule.

Enfin, LUCCHESI et PARMA (39) ont définitivement confirmé l'existence d'une communauté antigénique entre protéines de leptospires et protéines oculaires. Ils ont en effet montré qu'un fragment d'ADN de *Leptospira interrogans* codait pour une protéine qui possède des épitopes impliqués dans l'antigénicité croisée entre cette bactérie et la cornée des chevaux.

L'infection leptospirosique est donc à l'origine d'une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes de la cornée et du cristallin des chevaux. On comprend ainsi mieux l'implication de cette infection dans les uvéites récidivantes du cheval et pourquoi elle s'accompagne de cécité plus souvent que d'autres causes d'uvéites récidivantes équine.

b) Antigènes de *Borrelia burgdorferi* et d'*Onchocerca cervicalis*

D'après GERHARDS et WOLLANKE (16), une étude menée en Amérique montre une corrélation entre l'infection de chevaux par *Borrelia burgdorferi* et des cas de panuvéites. D'autre part, en médecine humaine l'implication de cette infection dans les uvéites est prouvée.

GERHARDS et WOLLANKE (16) ont donc voulu étudier la relation entre l'infection des chevaux par *Borrelia burgdorferi* et le développement d'uvéites récidivantes. Leur étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les chevaux sains et les chevaux atteints d'uvéite récidivante concernant la fréquence de séropositivité à cette infection.

L'onchocercose a toujours été incriminée dans les uvéites de l'homme comme dans celles du cheval. Comme nous l'avons vu dans la première partie, à l'heure actuelle le mécanisme suspecté être à l'origine d'uvéites récidivantes en cas d'onchocercose est un phénomène d'hypersensibilité suite à la libération d'antigènes parasitaires en quantités massives après un traitement anti-parasitaire, et non directement l'infestation par le parasite.

Cependant, ATTENBURROW *et al.* (2) ont conclu à une faible probabilité pour que ce parasite joue un rôle significatif dans les uvéites récidivantes du cheval au Royaume-Uni étant donnée la faible prévalence de l'onchocercose dans cette région (estimée à 2,3% au terme de leur étude).

2. Auto-antigènes

Nous avons déjà cité les diverses études ayant permis d'établir l'intervention d'une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes oculaires dans le développement des uvéites récidivantes du cheval.

Certains de ces antigènes sont identifiés précisément, d'autres non.

On sait qu'interviennent des antigènes provenant du cristallin (45), de la cornée (45, 39, 46), de la rétine (43, 27), en particulier l'antigène rétinien S (26, 43).

CONCLUSION : L'isolement immunologique de l'œil est relatif. Il est basé sur un système de protection qui est un phénomène dynamique, dont l'équilibre peut être rompu à l'occasion de n'importe quelle inflammation. Cela autorise alors le développement de réactions immunopathologiques (hypersensibilité, auto-immunité) dirigés contre des antigènes variés, dont certains ont été identifiés.

L'uvéa, jouant son rôle de nœud lymphatique, accumule petit à petit une population extrêmement variée de clones de cellules immunitaires. Du fait de la nature polyclonale de cette infiltration, une multitude d'antigènes peut entraîner une récurrence de l'inflammation par réactivation des clones spécifiques présents dans l'uvéa.

CONCLUSION A LA DEUXIEME PARTIE :

Les progrès dans la compréhension des mécanismes immunopathologiques à l'origine des uvéites récidivantes du cheval ont suscité la mise au point de nouveaux traitements inspirés de la médecine humaine. Ceux-ci consistent en effet à éliminer ou à inactiver les sites immunocompétents présents dans l'œil, plus précisément dans l'uvéa, et qui sont supposés être responsables des récurrences d'uvéite.

3^{ème} partie : NOUVEAUX TRAITEMENTS DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL

Les nouveaux traitements des uvéites récidivantes du cheval sont des traitements chirurgicaux. Il s'agit de la vitrectomie, et de la pose d'implants libérant des molécules immunosuppressives dans le vitré. Ces techniques ont fait leurs preuves dans le traitement de maladies humaines semblables aux uvéites récidivantes du cheval. Les premiers essais chez le cheval remontent, pour la vitrectomie, à 1989 (par WERRY et GERHARDS), et pour la pose d'implants de cyclosporine à 1998 (par GILGER et son équipe).

I. PRESENTATION

A. Principe

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 (19). Ceci est illusoire pour deux raisons : ces antigènes sont extrêmement variés et nombreux, et seuls quelques-uns ont été identifiés.

1. Vitrectomie (figure 1 p 34)

Les zones du vitré qui contiennent les sites immunocompétents sont aspirées à l'aide d'un vitréotome, et remplacées par du liquide d'irrigation (Balanced Salt Solution ou Ringer Lactate®).

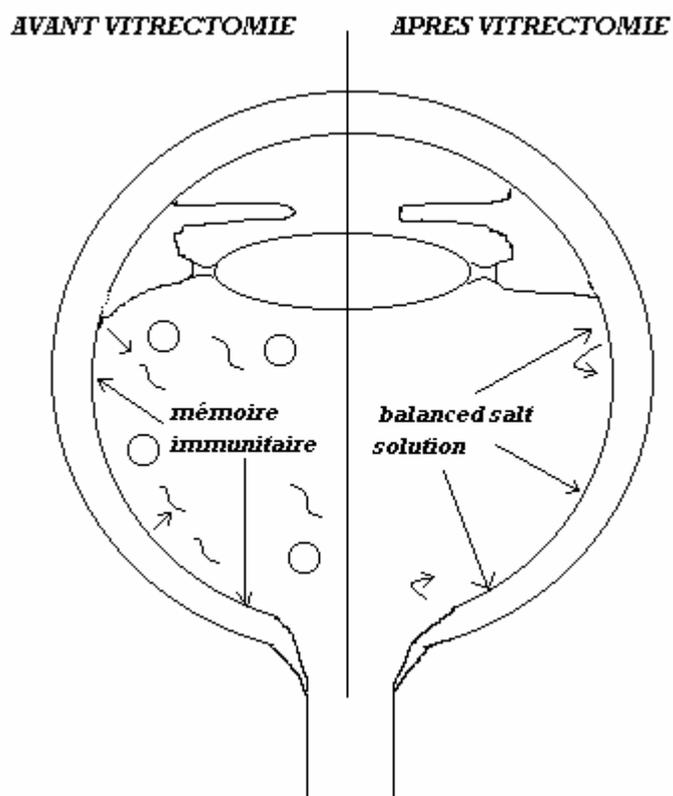
Cela est possible car le vitré, structure normalement translucide, prend un aspect trouble bien visible macroscopiquement aux endroits où il contient des amas de cellules (29). A l'aide d'un matériel d'observation approprié, il n'y a donc plus qu'à pointer le vitréotome en direction de ces zones, constituées de cellules immunocompétentes «essaimant » à partir de l'uvéite.

Au départ, cette technique était utilisée chez l'homme afin d'améliorer la vision (17). Les médecins ont constaté qu'il s'ensuivait une nette diminution de l'inflammation. Chez le cheval, les mêmes effets ont été observés, et maintenant la vitrectomie est utilisée comme moyen de prévention des récurrences d'uvéite (17).

Figure 1: Principe de la vitrectomie (coupe sagittale schématique d'œil)

D'après WINTERBERG et GERHARDS (61)

Les cellules support de la mémoire immunitaire, libérées dans le vitré à partir de l'uvée, sont aspirées et remplacées par le liquide d'irrigation (BSS ou Ringer Lactate ®).



2. Pose d'implants de cyclosporine

Ici, au lieu de retirer les sites immunocompétents, on les neutralise par le biais d'un système que l'on dispose dans le vitré et qui libère en continu de petites quantités d'une molécule immunosuppressive, la cyclosporine A.

La cyclosporine A (CsA) est un peptide cyclique, non cytotoxique, dont les propriétés immunosuppressives consistent en l'inhibition de la transcription du gène codant pour l'interleukine-2 (IL-2) (19, 18, 22, 20). Or l'IL-2 est la cytokine clef de l'initiation de la réponse immunitaire : après la présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les cellules présentatrices de l'antigène, il y a un signal d'induction de la synthèse d'IL-2 et de récepteurs à l'IL-2 par les lymphocytes T. Cette IL-2 stimule la multiplication des lymphocytes T qui deviennent des immunoblastes, ceux-ci se différencieront ensuite en lymphocytes T_{helper} 1 ou 2, qui eux-mêmes initieront les réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire (49).

La CsA inhibe donc les stades précoces de la réponse immunitaire en empêchant ou en limitant l'activation des lymphocytes T. Les antigènes thymo-indépendants échappent à ce mécanisme car ils sont capables d'activer les lymphocytes B et d'engendrer une réponse immunitaire à médiation humorale directement, sans passer par l'activation des lymphocytes T. Cela reste rare (49).

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 (22).

Les implants de CsA utilisés actuellement sont conçus de la façon suivante (18) :

- 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-vinyl 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. Leur durée de vie attendue après implantation est d'environ cinq ans (18).

Ces implants 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.

En effet, 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 (18, 20, 22), même en utilisant un excipient huileux (huile d'olive ou de maïs) (22, 5), et même dans un contexte d'inflammation oculaire chez l'homme (5).

Un traitement par voie orale chez l'homme et le lapin permet d'obtenir des concentrations en CsA détectables à l'intérieur de l'œil (humeur aqueuse, vitré, chorio-rétine) uniquement en présence d'une inflammation oculaire (par modification de la perméabilité des barrières hémato-oculaires) (4, 5). Cependant, la voie systémique est prohibée en raison des effets secondaires de cette molécule sur l'organisme (néphrotoxicité, hépatotoxicité, neurotoxicité) (18, 20).

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 (20).

On a donc décidé de mettre au point des systèmes délivrant de la CsA in-situ, dans le vitré.

MORITERA *et al.* (44) ont étudié in vitro puis in vivo dans le vitré de lapins, la vitesse de libération d'une molécule radioactive par un système consistant en des microsphères de polymères biodégradables (polymères d'acide lactique et copolymères d'acide glycolique et d'acide lactique). Ils ont constaté qu'il était possible de jouer sur la vitesse de libération en modifiant le poids moléculaire des polymères utilisés. De plus, l'électrorétinographie (ERG) et l'analyse histologique n'ont pas permis de mettre en évidence des complications oculaires suite aux injections de ces microsphères dans le vitré des lapins.

KIMURA *et al.* (35) ont mené une étude similaire avec un système de libération continue constitué là encore de polymères biodégradables (polymères d'acide lactique). Ils ont abouti aux mêmes conclusions : les implants sont bien tolérés, et la durée pendant laquelle l'implant libère le principe actif est d'autant plus longue que le poids moléculaire des polymères utilisés est grand.

ENYEDI *et al.* (12) ont mis au point et étudié chez des lapins un implant délivrant de la CsA et de la dexaméthasone dans le vitré. Leurs études pharmacologiques et toxicologiques montrent que cet implant est bien toléré et maintient dans le vitré des doses thérapeutiques de CsA et de dexaméthasone.

PEARSON *et al.* (47) ont étudié la pharmacocinétique et les effets secondaires d'un implant de CsA dans le vitré de lapins et de singes. Cet implant permet de maintenir un niveau thérapeutique de CsA, mais s'est accompagné chez le lapin de complications réversibles (opacification du cristallin et anomalie de l'ERG), tandis que les primates l'ont bien toléré.

JAFFE *et al.* (30) ont étudié le même implant, mais cette fois-ci sur des modèles expérimentaux d'uvéite chez le lapin, avec des conclusions encourageantes.

Se basant sur ces résultats prometteurs, GILGER *et al.* (21) ont testé cet implant sur des modèles expérimentaux équinés d'uvéite récidivante puis sur des chevaux sains (20).

Enfin, leurs essais sur des modèles spontanés (18) ont définitivement validé les implants utilisés actuellement, qui sont décrits plus haut. Leur seule différence avec les implants testés précédemment chez les chevaux est la dose de CsA délivrée, qui est passée de 2 à 4 µg par jour.

B. Indications

1. Vitrectomie

Le candidat à la vitrectomie est un cheval pour lequel on a diagnostiqué une uvéite récidivante (le diagnostic étant en général établi sans difficulté, comme nous l'avons vu en première partie) et qui par ailleurs remplit les conditions suivantes :

- il doit être en phase de repos et non en cours d'accès inflammatoire. Sans cela, l'intervention chirurgicale ne fait que majorer l'inflammation et les chances de réussite deviennent quasi-inexistantes (17, 14) ;
- il ne doit pas présenter de séquelles compromettant sa vision (61, 29). En effet, la vitrectomie n'agit pas sur les séquelles déjà présentes, elle ne fait que prévenir d'autres séquelles en prévenant les récurrences d'uvéite. Elle contribue ainsi au maintien de la fonction visuelle (29), donc si celle-ci est déjà perdue, son intérêt devient limité. Entre autres, la présence de décollement rétinien, de cataracte, de synéchies postérieures étendues, d'un glaucome secondaire ou d'une phthisie bulbaire sont des contre-indications (14, 17). De plus la vitrectomie, lorsqu'elle est réalisée à l'aide d'un

ophtalmoscope indirect, comme c'est majoritairement le cas actuellement, nécessite une transparence parfaite du cristallin (59, 29). Elle peut tout de même être réalisée en présence d'une cataracte ou de synéchies postérieures étendues si l'on a recours à l'endoscopie ou à l'échographie pour observer le vitré. Mais dans de tels cas, les propriétaires doivent être prévenus que l'opération n'agira pas sur la cataracte et que donc la vision du cheval ne sera pas améliorée ;

- toute infection concomitante de l'uvéite récidivante doit avoir été traitée de façon appropriée (29). Cette précaution évite d'intervenir chirurgicalement dans un contexte infectieux et augmente donc les chances de réussite de l'opération (29).

2. Pose d'implants de cyclosporine (18)

Nous y retrouvons les mêmes conditions, 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.

CONCLUSION : Les nouveaux traitements des uvéites récidivantes du cheval s'adressent à des yeux «calmes » et encore visuels. Il est donc important d'intervenir tôt et de faire un bilan pré-opératoire complet afin de savoir si le cheval est un bon candidat à ces traitements.

II. TECHNIQUE CHIRURGICALE

A. Rappels anatomiques (15, 29)(figure 2 p 38)

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

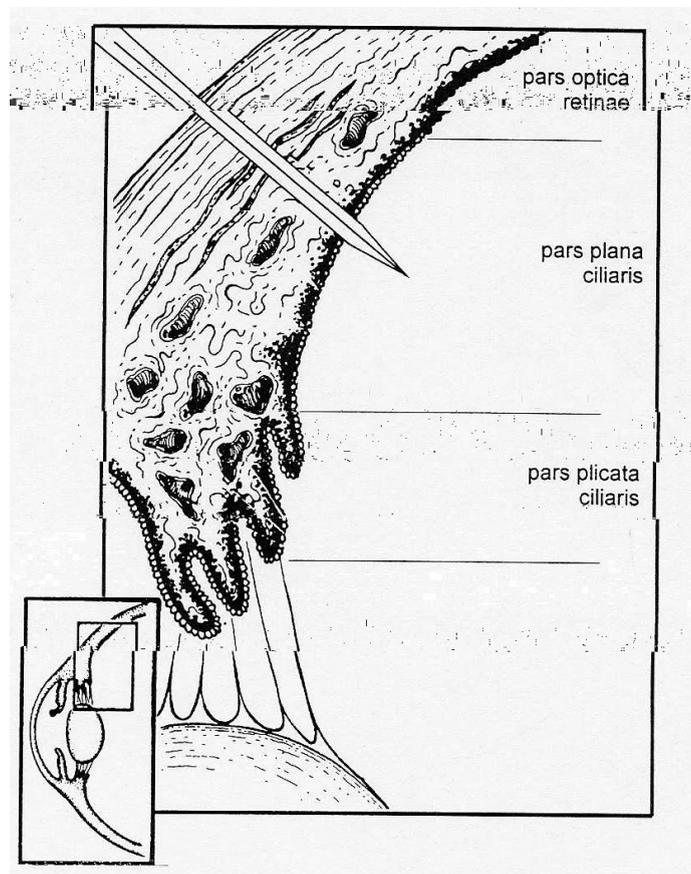
Chez l'homme, l'abord du vitré se fait classiquement par la pars plana : on parle alors de vitrectomie postérieure. Celle-ci permet de diminuer les risques d'hémorragies et de décollements rétiniens.

Chez les Mammifères domestiques, cet abord est plus risqué en raison de l'abondante vascularisation choroïdienne, qui s'étend jusqu'au corps ciliaire. Ceci est surtout vrai chez les carnivores, mais chez le cheval la vitrectomie postérieure reste possible, le risque d'hémorragie étant faible mais cependant présent.

C'est donc une complication dont le propriétaire doit être averti.

Figure 2: Coupe transversale d'œil, localisation de la ou des ponction (s) de la sclère lors de vitrectomie ou de pose d'implant dans le vitré

D'après LAVACH (38)



B. Matériel

1. Matériel d'observation

a) Pour la vitrectomie

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

Le choix du matériel d'observation est fonction de la disponibilité et du coût de ce matériel, de l'habitude du chirurgien, de la possibilité ou non de procéder à l'anesthésie générale du cheval, et de la transparence du segment antérieur de l'œil.

Le matériel le plus employé à l'heure actuelle pour assurer en même temps l'illumination et l'observation du site opératoire est l'ophtalmoscope indirect. Il est binoculaire, maintenu sur la tête du chirurgien par un casque, et s'utilise avec des lentilles de 20 et 30 dioptries (29).

C'est ce qu'utilisent notamment FRUHAUF *et al.* (14), GERHARDS *et al.* (17), et ISARD (29). Ces trois auteurs opèrent sur cheval couché donc sous anesthésie générale. Mais avec ce matériel d'observation, il est possible d'opérer sur cheval debout, simplement tranquilisé. Ce type d'anesthésie est moins lourd, plus disponible, mais offre moins de confort et de sécurité dans le cadre du geste chirurgical et de moins bonnes conditions d'asepsie que l'anesthésie générale.

Enfin, la transparence du cristallin est, comme nous l'avons déjà évoqué, une condition nécessaire à l'emploi de ce matériel.

Certains utilisent l'endoscopie comme moyen d'illumination et d'observation du site opératoire. Une fibre optique est introduite dans le vitré par la pars plana. Celle utilisée par HEIDBRINK (22) possède les caractéristiques suivantes (voir photographie 2 p 67 en annexe):

- son diamètre extérieur est de 0,9 ou 1,1 mm ;
- elle offre une qualité d'image de 6 000 pixels ;
- son système d'éclairage intégré permet d'illuminer jusqu'à une profondeur de 15 mm ;
- elle possède un ou deux canaux servant à assurer l'irrigation pendant la vitrectomie ;
- une caméra miniature reliée à un câble de télévision permet l'obtention de l'image sur un écran.

C'est donc un matériel performant assurant en même temps l'observation et l'irrigation du vitré. Mais cette méthode oblige à opérer sur cheval couché, il n'y a ici pas le choix, contrairement à la méthode précédente.

L'échographie est également un moyen d'observation envisageable (14).

Ces deux derniers modes d'observation, endoscopie et échographie, peuvent être employés même en présence d'une perte de transparence du segment antérieur de l'œil, comme nous l'avons vu précédemment.

b) Pour la pose d'implants de cyclosporine

La pose d'un implant ne nécessite pas une visualisation aussi précise du vitré que la réalisation d'une vitrectomie.

Ainsi, GILGER *et al.* (20, 21) ont procédé à des poses d'implants sur des chevaux sains et sur des chevaux présentant une uvéite induite expérimentalement, sans employer de matériel d'observation particulier.

Plus récemment, GILGER *et al.* (18) ont posé des implants sur des cas d'uvéite récidivante équine spontanés en employant un microscope opératoire. Cela offre plus de précision dans le geste chirurgical, mais cela oblige aussi à opérer sous anesthésie générale.

2. Matériel chirurgical

Le matériel chirurgical est le même pour la vitrectomie et pour la pose d'implants, si ce n'est le matériel de vitrectomie et d'irrigation, qui n'est utilisé que dans le cadre d'une vitrectomie.

a) Sclérotomie

L'incision de la sclère est réalisée au moyen d'un couteau à sclérotomie (29) ou d'un laser CO₂ (17).

Le laser CO₂ est un matériel plus sophistiqué donc moins disponible. Il présente l'avantage de réduire les risques d'hémorragie per-opératoire par rapport au couteau à sclérotomie.

Ainsi, ISARD (29) utilise un couteau à sclérotomie disposable (V-lance 1,6 mm Alcon®). FRUHAUF *et al.* (14) utilisent une lame de 2 mm à double tranchant utilisée pour les cataractes, et GERHARDS *et al.* (17) utilisent un laser CO₂ de puissance 25 Watts, réglé sur mode continu et commandé par une pédale.

b) Vitrectomie et irrigation du vitré

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

Les vitréotomes employés chez les chevaux ont en général un diamètre de 2 mm (14), ou 1,6 mm (17). Concernant leur longueur, on distingue les vitréotomes de chambre antérieure, qui mesurent en général 18 mm, et les vitréotomes de chambre postérieure qui mesurent 28-30 mm (29). Certains vitréotomes vont jusqu'à 65 mm de longueur (17).

Les vitréotomes de chambre antérieure sont généralement pourvus d'un système d'irrigation intégré (infusion coaxiale) mais leur faible longueur limite leur utilisation pratique (29). On leur préfère les vitréotomes de chambre postérieure, qui permettent d'explorer plus largement le vitré et en particulier de mieux atteindre sa partie postérieure. Certains sont pourvus d'un système d'irrigation (14, 17), d'autres non, dans ce cas il faut avoir recours à un système d'irrigation indépendant nécessitant une deuxième sclérotomie (29). Bien souvent, ce sont les vitréotomes n. SPITZNAS qui sont utilisés (14, 23) (voir photographie 1 p 67 en annexe).

Ils peuvent être reliés à une unité de contrôle qui règle automatiquement les débits d'aspiration et d'irrigation en fonction de la pression intra-oculaire qui a été pré-sélectionnée (40 mmHg) (17).

Le système d'irrigation peut être, comme nous l'avons vu, intégré au vitréotome, ou bien indépendant de celui-ci, mais il peut aussi être intégré à l'endoscope utilisé pour l'observation per-opératoire (23).

Quel que soit le système employé, l'irrigation se réalise avec du sérum physiologique (Balanced Salt Solution) ou du Ringer Lactate®, parfois additionnés de gentamicine à raison de 0,2 mg/mL (14). Les produits d'aspiration sont récupérés dans un récipient stérile en vue de leur analyse.

c) Fils

Des fils de traction sont bien souvent utilisés pour pouvoir mobiliser et fixer le globe dans les positions souhaitées durant l'intervention chirurgicale (14, 29, 23)

FRUHAUF *et al.* (14) utilisent par exemple un fil 3/0.

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

Le fil utilisé par GILGER *et al.* (18) pour l'ancrage de l'implant de CsA dans la sclère est un fil de nylon 6/0.

3. Implants de cyclosporine

Nous avons déjà décrit la composition des implants utilisés à l'heure actuelle. Leur emploi est encore au stade expérimental, et ils ne sont pas disponibles sur le marché à ce jour.

C. Préparation et anesthésie du cheval

1. Bilan pré-opératoire

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

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

a) Examen oculaire et évaluation de la fonction visuelle

L'examen oculaire, à l'aide d'un ophtalmoscope direct et éventuellement d'une lampe à fente ou d'un ophtalmoscope indirect, permet de déceler une inflammation en cours ou des séquelles d'uvéite (18, 14, 29, 17). L'évaluation de la pression intra-oculaire par palpation digitée ou mieux par tonométrie est très importante pour mettre en évidence une possible hypertension (en cas de glaucome secondaire) ou une hypotonie (uvéite en cours), qui sont toutes deux des contre-indications à la chirurgie (29, 18, 14, 17).

L'évaluation de la fonction visuelle est indispensable. L'interrogatoire du propriétaire, le test du clignement à la menace, et le travail en longe sur de petits obstacles permettent de connaître la réalité de cette vision (29, 14). L'ERG et l'échographie oculaire sont des outils complémentaires intéressants pour évaluer précisément le segment postérieur de l'œil en cas d'opacité du cristallin ou de synéchies postérieures étendues (14).

b) Examen général

Il comprend notamment en examen cardiovasculaire et respiratoire par auscultation, dosage des gaz du sang, et une numération-formule sanguines.

2. Traitement pré-opératoire

Un traitement médical préparatoire à l'intervention chirurgicale est instauré dans les jours précédant celle-ci.

Certains le commencent 2 jours avant l'opération (14), d'autres 3 jours au moins (17), voire 8 jours (29).

Il s'agit d'un traitement associant des anti-inflammatoires par voie systémique, et, par voie topique, des anti-inflammatoires (14, 17, 29), des antibiotiques (17, 29) et de l'atropine (14, 17, 29).

Le plus souvent c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui est prescrit par voie générale, éventuellement remplacé par un anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) (29) s'il y a une contre-indication à l'utilisation d'AINS.

Par voie locale, les auteurs utilisent soit un AIS (14, 17) soit un AINS (29).

GERHARDS *et al.* (17) conseillent d'arrêter tous les traitements locaux le jour de l'opération (en particulier les pommades, car elles détériorent la vision du vitré par le chirurgien) et de les remplacer par la simple instillation de collyre à la gentamicine.

GILGER *et al.* (18) n'instaurent pas de traitement pré-opératoire chez les chevaux atteints d'uvéïte récidivante auxquels ils posent des implants de CsA, sauf en présence d'une inflammation oculaire active.

3. Anesthésie, installation et préparation aseptique

La vitrectomie et la pose d'implants dans le vitré peuvent être réalisées soit sous anesthésie générale (fixe ou gazeuse, le cheval est alors couché), éventuellement complétée d'une anesthésie locorégionale, soit sous tranquillisation, éventuellement complétée d'une anesthésie locale (le cheval reste alors debout).

Les différentes équipes qui travaillent sur cheval couché emploient en général l'anesthésie gazeuse à l'halothane ou à l'isoflurane (17, 14, 29, 23, 18). Le cheval est placé en décubitus latéral sur le côté sain. ISARD (29) ajoute une anesthésie locorégionale qui évite l'utilisation d'un blépharostat.

Pour les opérations sur cheval debout, classiquement c'est la détomidine à la dose de 0,01 mg/kg qui est utilisée comme tranquillisant (20, 21). Il est possible de compléter par une anesthésie locale de l'œil, par exemple par instillation de proparacaine à 0,5% (21). Le cheval est placé dans un travail et tenu par un ou plusieurs aides.

Nous avons déjà évoqué le fait que selon le matériel d'observation utilisé, on n'avait pas toujours le choix dans le type d'anesthésie. Ainsi, le recours à l'endoscopie (23) ou au microscope opératoire (18) oblige à opérer sur cheval couché et donc sous anesthésie générale. A l'opposé, si l'on utilise l'ophtalmoscopie indirecte, comme c'est le cas la plupart du temps pour les vitrectomies (17, 14, 29), ou bien si aucun matériel d'observation n'est utilisé, comme cela peut être le cas lors d'une pose d'implant de CsA (20, 21), on a le choix d'opérer sur cheval debout ou sur cheval couché. L'état général du cheval, les locaux et le matériel disponibles, ainsi que l'habitude du chirurgien, font opter pour l'une ou l'autre des solutions.

Une fois le cheval anesthésié et couché, ou bien tranquilisé, l'œil à opérer est soumis à une préparation aseptique classique, qui concerne les cul-de-sac conjonctivaux, la surface de la cornée, et la peau autour de l'œil.

Elle peut être réalisée à l'aide d'une solution de polyvinylpyrrolidone iodée diluée à 0,1% (29, 20) ou d'une solution d'acétate de gentamicine diluée dans du sérum physiologique stérile à raison de 0,4 mg/mL (14) ou 0,08 mg/mL (17).

Des champs stériles sont ensuite disposés tout autour de l'œil (17, 14).

L'anesthésie générale permet de travailler dans des conditions d'asepsie plus rigoureuse que la tranquillisation.

D. Etapes chirurgicales

1. Fixation du globe oculaire

Le site chirurgical concerne la conjonctive bulbaire dorsale. Il est donc nécessaire d'exposer ce site au chirurgien et de maintenir cette exposition tout au long de l'opération.

Pour cela, on peut s'aider d'un instrument qui, en appuyant sur le cul de sac conjonctival ventral, expose la conjonctive bulbaire dorsale. Cette technique oblige à disposer d'un assistant et à avoir une très bonne immobilisation du globe grâce à une anesthésie générale suffisamment profonde (17).

Une autre technique consiste à placer des fils non perforants dans la sclère, qui permettent de fixer le globe dans la position souhaitée (29, 14, 23). Deux à quatre fils sont ainsi disposés tout autour du globe. ISARD (29), par exemple, place un point à 10h, un à 2h et un à 6h.

2. Incisions de la conjonctive et de la sclère

a) Lors de la vitrectomie

L'abord chirurgical est ici dorsal (29, 14, 17, 23).

La conjonctive bulbaire dorsale est disséquée de la sclère sous-jacente afin de dégager l'accès à celle-ci (14, 23) (voir photographie 3 p 67 en annexe).

La conjonctive bulbaire est incisée dans sa partie dorso-temporale sur 5 (20, 18) à 10 (21) mm, l'incision se situant à 10 mm du limbe et étant parallèle à celui-ci (18).

La sclère est incisée sur 3 (21, 20) à 4 (18) mm, parallèlement au limbe et à 10 mm de celui-ci, juste à côté de l'insertion du muscle droit dorsal (21, 20).

Là encore, cette localisation permet d'être sûr d'aborder le vitré par la pars plana.

3. Réalisation de la vitrectomie ou pose de l'implant de cyclosporine

a) Vitrectomie (figure 3 p 45)

Le vitréotome est introduit dans le vitré à travers la plaie de sclérotomie et la pars plana. Le système d'irrigation, s'il est indépendant, est introduit par l'autre incision sclérale, également à travers la pars plana, et la canule d'irrigation est suturée à la sclère (29).

Les débits d'aspiration et d'irrigation doivent être réglés de façon à maintenir une pression intra-oculaire (PIO) constante d'environ 40 mmHg durant toute la vitrectomie.

Si l'on dispose d'une unité de contrôle, celle-ci règle automatiquement les débits des pompes d'aspiration et d'irrigation en fonction de la PIO qui a été pré-sélectionnée (17). Sinon, c'est un assistant qui se charge de les régler manuellement (14, 29).

En général, on règle le débit d'aspiration autour de 35 mL par minute, avec une dépression d'arrêt de la pompe péristaltique à 500 mmHg. Un débit d'irrigation satisfaisant est obtenu en réglant la hauteur de la potence où est suspendue la poche d'irrigation, de façon à avoir une distance d'1 mètre à 1 mètre 20 entre le niveau de cette poche et celui de l'œil (29).

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 (17, 29).

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 (14, 29).

L'ensemble du matériel inflammatoire visualisé sous forme d'opacités est incisé et aspiré. Avec l'ophtalmoscope indirect, on peut s'aider de filtres colorés pour une meilleure observation (29). 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 (17).

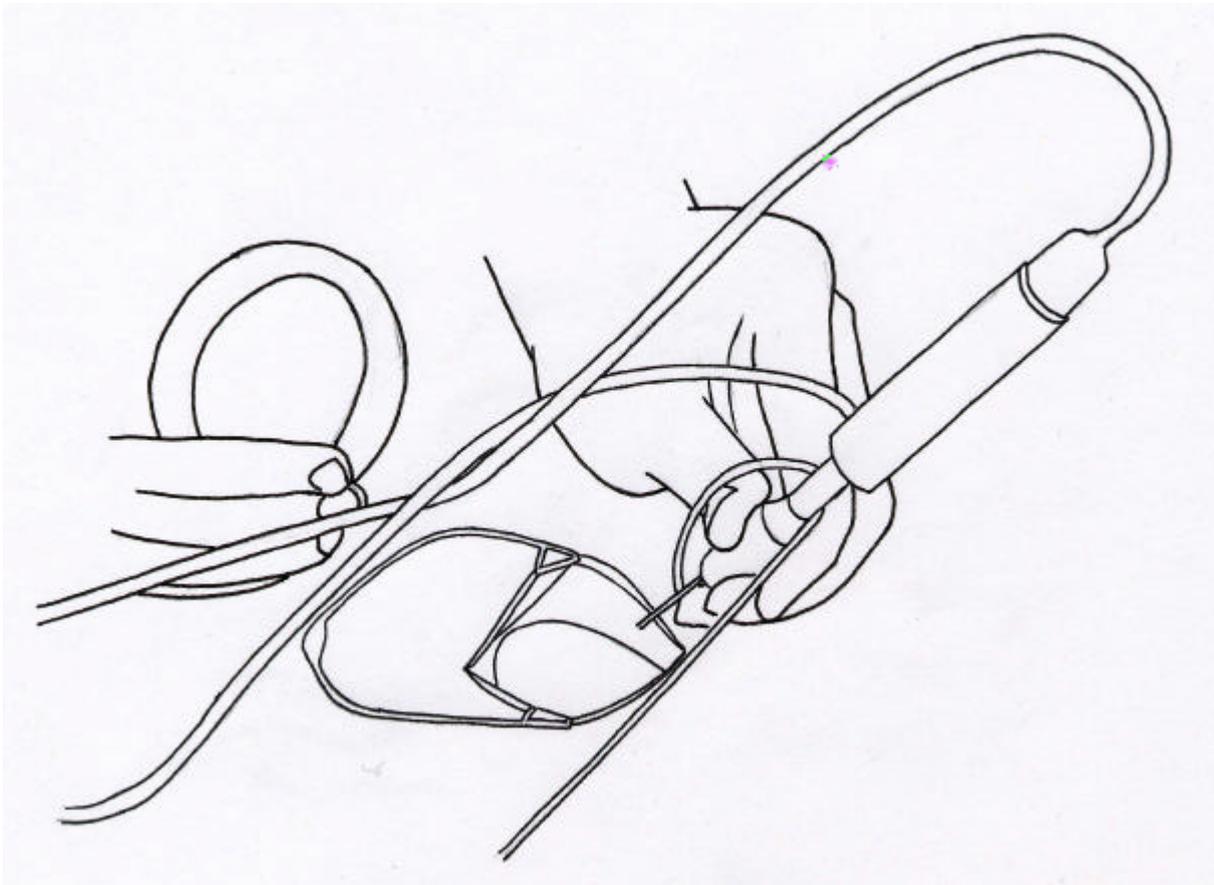
Pendant toute la durée de la vitrectomie, il est capital de bien veiller à ne pas toucher la capsule postérieure du cristallin et la rétine (17, 14). Dans ce cadre là, l'anesthésie générale est avantageuse.

A la fin de la procédure, une PIO de 50 mmHg est rétablie (17). 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) (17, 14, 23).

Figure 3: Vue per-opératoire de la vitrectomie postérieure (technique à port unique) assistée par ophtalmoscopie indirecte

Schéma d'après HEIDBRINK (23) (photographie de WERRY et GERHARDS)

Le chirurgien tient d'une main le vitréotome, et de l'autre la lentille. Le vitréotome est introduit dans le vitré à travers la conjonctive bulbaire, la sclère et la pars plana.



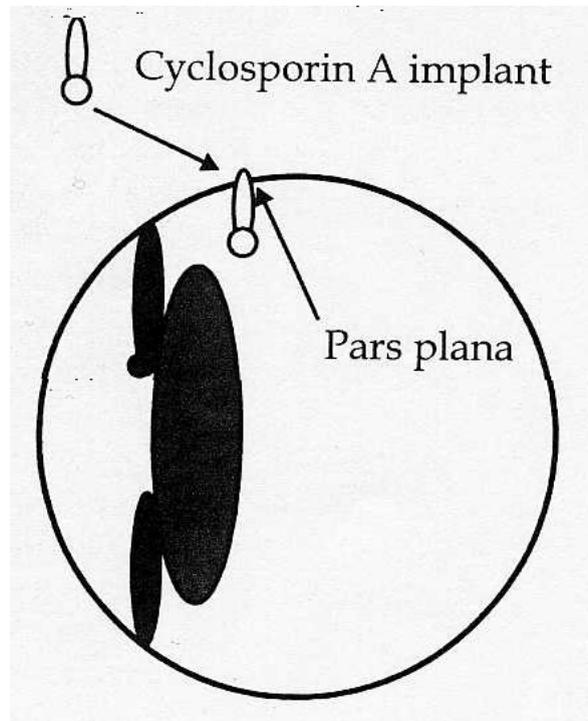
b) Pose de l'implant de cyclosporine (figure 4 p 47)

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 (18, 20, 21).

L'implant est positionné dans le vitré à travers la plaie de sclérotomie et la pars plana. Il est ancré à la sclère grâce à un point de suture passant par la tige de l'implant (18, 20, 21).

La sclère est ensuite suturée.

Figure 4: Coupe transversale schématique d'œil, lieu de fixation de l'implant de cyclosporine A
D'après GILGER *et al.* (20)



4. Sutures

Nous avons déjà traité la suture de la sclère. Quand la vitrectomie utilise deux ports, le port de vitrectomie est suturé en premier (21).

La conjonctive bulbaire est suturée classiquement.

E. Traitement post-opératoire

Après l'opération, les chevaux sont mis au repos et ont un traitement semblable à celui instauré avant l'intervention chirurgicale.

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

Il associe un traitement anti-inflammatoire et éventuellement antibiotique par voie générale, et un traitement local à base d'atropine, d'antibiotique et de corticoïdes.

Sa durée est extrêmement variable selon les auteurs. Le traitement général est ainsi maintenu 5 jours (14, 17, 18, 23) à 15 jours (29), et le traitement local 5 jours (17), 10 jours (18), 1 mois (14, 23), ou 2 mois (29). C'est à l'appréciation du chirurgien.

CONCLUSION : Les techniques chirurgicales de la vitrectomie et de la pose d'implants de CsA dans le vitré sont assez bien codifiées malgré quelques différences selon les auteurs. Ces techniques sont rapides, ne présentent pas de difficulté majeure, mais elles nécessitent de disposer du matériel d'observation et du matériel chirurgical adéquats, et de bien mener l'anesthésie et les traitements pré et post-opératoires. En effet, les résultats de ces techniques dépendent en grande partie de ces différents facteurs.

III. RESULTATS

A. Complications

1. Liées à l'intervention chirurgicale

a) Vitrectomie

Les complications survenant pendant ou après l'opération et directement liées à l'acte chirurgical sont les mêmes que chez l'homme (14).

En premier lieu arrivent les hémorragies (29). En combinant les différentes études, on arrive à une incidence d'environ 10% (29, 59, 14, 58, 17).

Le plus souvent, ce sont des hémorragies vitréennes modérées, survenant en cours d'intervention ou dans la période immédiatement post-opératoire, et qui se résorbent d'elles-mêmes, sans conséquences (29, 59, 14, 58).

Il arrive que des hémorragies sous-rétiniennes ou une hémorragie massive dès l'incision sclérale se développent (14), mais cela reste rare.

Les causes d'hémorragie sont de trois ordres (14) :

- atteinte du plexus veineux scléral ;
- traumatisme du corps ciliaire ;
- déchirures rétinienne.

Des précautions per-opératoires (éviter les tractions excessives sur la base du vitré), un abord soigné (à 10 mm du limbe et autour de 12h), et un matériel adapté (le laser CO₂ étant le plus intéressant) permettent de réduire les risques d'hémorragie liées à la vitrectomie (14).

D'autre part, l'état de l'œil avant opération peut prédisposer à une hémorragie per-opératoire. C'est le cas par exemple du glaucome (17), d'où l'intérêt d'un examen oculaire pré-opératoire complet.

On observe classiquement dans les jours suivant l'opération un léger effet Tyndall, et éventuellement un peu de fibrine dans la chambre antérieure. Ces signes sont les témoins de la réaction inflammatoire due à l'acte chirurgical (59, 14, 17, 58). Là encore, l'incidence est d'environ 10% (17). Les traitements anti-inflammatoires pré et post-opératoires permettent de les contrôler efficacement, et il n'y a en général aucune conséquence.

Certaines complications chirurgicales de la vitrectomie sont plus ennuyeuses car elles menacent la vision. Heureusement, elles sont beaucoup plus rares que les précédentes (exception faite de la cataracte).

Il peut s'agir de décollements rétinien totaux (59, 17, 23) : ils ont concerné 1 œil sur 14 selon WERRY *et al.* (59), 1 œil sur 11 selon HEIDBRINK (23), et 11 yeux sur 433 selon GERHARDS *et al.* (17) (dont 2 ne sont pas attribuables à la chirurgie).

Dans certaines études on a observé une complication d'endophtalmie bactérienne : 2 sur 433 selon GERHARDS *et al.* (17).

Une microphthalmie progressive s'est développée deux ans après l'opération, sur 1 cheval parmi les 11 opérés par HEIDBRINK (23).

Une organisation vitréenne peut également survenir, selon ISARD (29).

Enfin, la cataracte est un cas particulier dans ces complications post-vitrectomie menaçant la vision, car elle apparaît beaucoup plus fréquente que les autres. En effet, une communication personnelle de SPIESS en 2003 (53) évalue à 50% l'incidence des cataractes se développant sur les chevaux qu'il opère, dans les semaines suivant la chirurgie, alors qu'avant l'opération leur cristallin était intact. Différentes études donnent des pourcentages de cataracte post-opératoire de 9% (14), 16% (17) et jusqu'à 44% (61). ISARD (29) n'en rapporte aucune dans les 5 à 14 mois après vitrectomie, sur les 5 yeux qu'il a opérés, et HEIDBRINK (23) non plus sur les 11 yeux qu'elle a opérés.

Certaines complications chirurgicales (pleuropneumonie, troubles neurologiques) sont non spécifiques car liées à l'anesthésie (14, 17). Elles rappellent l'importance d'un examen général pré-opératoire et l'avantage de l'opération sur cheval debout par rapport à l'opération sur cheval couché.

b) Pose d'implants de cyclosporine

Là encore, la complication chirurgicale la plus fréquente est l'hémorragie, qui le plus souvent est vitréenne et se résorbe spontanément sans conséquence pour l'œil (18). GILGER *et al.* (18) en ont observé sur 7 chevaux parmi les 16 qu'ils ont opérés.

La plupart du temps, une légère inflammation intra-oculaire est détectée 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 (21, 20).

Cette inflammation disparaît quasiment lorsqu'on opère sur cheval couché (le geste chirurgical étant dans ce cas plus précis), sur un œil en phase de repos, et lorsqu'on administre des anti-inflammatoires avant l'opération (18).

Dans de rares cas, l'inflammation peut être sévère, incontrôlable, et oblige à l'énucléation du fait du développement d'une phtisie bulbaire. Cela est arrivé à 2 chevaux sur 16 opérés par GILGER *et al.* (20).

Les complications chirurgicales de la vitrectomie et de la pose d'implants dans le vitré sont assez classiques et en général sans conséquences fonctionnelles. Il arrive cependant qu'elles altèrent irréversiblement la vision, ce cas de figure étant plus fréquent après une vitrectomie (cataractes post-chirurgicales) qu'après la pose d'un implant.

2. Liées à la présence de l'implant de cyclosporine

Des études menées chez des lapins (12, 47) et des primates (47), se basant sur des examens cliniques et histopathologiques oculaires et sur l'ERG, concluent à l'absence de toxicité des implants de CsA chez ces espèces, à l'exception d'une opacité cristallinienne et d'une diminution de l'amplitude de l'onde b de l'ERG, toutes deux réversibles et propres au lapin.

GILGER *et al.* (18) ont montré sur des modèles expérimentaux équins d'uvéite récidivante qu'aucune complication ne suivait la pose d'implants de CsA dans le vitré, si ce n'est une inflammation très légère et de courte durée, observée cliniquement et à l'examen histopathologique.

Enfin, GILGER *et al.* (20) ont étudié la toxicité potentielle des implants de CsA sur des chevaux sains. Entre un groupe de chevaux ayant un implant de CsA et un groupe de chevaux ayant un implant sans CsA, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant :

- l'examen clinique oculaire ;
- l'ERG ;
- l'examen oculaire histopathologique ;
- la quantité de protéines dans l'humeur aqueuse et le vitré.

La seule exception concerne 2 yeux pour lesquels la pose d'implant de CsA a été suivie d'une inflammation très sévère ayant entraîné une phtisie bulbaire.

D'autre part, ils ont constaté que la pose d'un implant entraîne une légère inflammation, visible aux examens cliniques et histopathologiques, et qu'il n'y avait pas de différence significative concernant l'ERG avant et après implantation.

Au total, il existe peu de complications inhérentes à la présence d'implants de CsA dans le vitré des chevaux, excepté une légère inflammation passagère.

B. Evolution de la vision après intervention chirurgicale

Ceci est à mettre en parallèle avec les complications chirurgicales, puisque certaines menacent la vision.

1. Vitrectomie

WINTERBERG et GERHARDS (61) ainsi que GERHARDS *et al.* (17) obtiennent des résultats similaires : un tiers des chevaux opérés montre une amélioration de leur vision, un tiers montre une stabilisation, et un tiers montre une détérioration allant jusqu'à la cécité.

Parmi les causes de cécité, la cataracte arrive en première position : dans ces deux études elles représentent la moitié des causes de cécité. Après viennent les décollements rétiens, et les phthisies bulbaires.

Dans une communication personnelle en 2003, SPIESS (53) fait état de 50% de cataracte pos-opératoire, avec la perte de vision qui en découle.

FRUHAUF *et al.* (14) ont de meilleurs résultats puisqu'ils ont observé une détérioration de la vision après vitrectomie dans seulement 15% des cas. Ceci représente 5 chevaux, dont 2 ont eu une récurrence d'uvéite qui explique la baisse de vision, et 3 n'ont pas eu de récurrence mais ont développé une cataracte suite à un traumatisme chirurgical.

Les 5 yeux opérés par ISARD (29) ne montrent pas d'altération de la vision 5 à 14 mois après vitrectomie.

Pour HEIDBRINK (23), 2 yeux sur 11 ont présenté une altération de la vision, l'un par décollement rétinien bilatéral, l'autre par microphthalmie progressive.

La principale complication de la vitrectomie portant atteinte à la vision est donc la cataracte, et en second lieu les décollements rétiens. L'utilisation du laser CO₂, de l'échographie, de l'ERG, et une intervention suffisamment précoce (avant l'installation de synéchies postérieures, d'une opacité cristallinienne ou d'un début de décollement rétinien) permettent cependant de réduire les risques de survenue de telles complications.

2. Pose d'implants de cyclosporine

D'après GILGER *et al.* (18), sur 16 yeux opérés, 13 n'ont présenté aucune altération de la vision, avec un ERG identique avant et après intervention. Un œil a présenté un décollement rétinien complet 3 mois après opération, un autre une cataracte 9 mois après opération, et un autre un glaucome progressif mais qui avait déjà débuté avant opération.

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

C. Fréquence des récurrences d'uvéite après intervention chirurgicale

1. Vitrectomie

Les résultats obtenus par différentes équipes sont excellents et comparables à ceux obtenus chez l'homme, où la réussite dans la prévention des récurrences d'inflammation est estimée à 86-88% (14).

WINTERBERG et GERHARDS (58) ainsi que GERHARDS *et al.* (17) ont obtenu les mêmes résultats : sur 43 yeux opérés, 42 n'ont subi aucune récurrence.

ISARD (29), HEIDBRINK (23), WERRY et GERHARDS (58, 59) ont un résultat parfait : aucune récurrence sur respectivement 5, 11, 10, et 11 yeux.

FRUHAUF *et al.* (14) obtiennent 15% de récurrences (5 yeux sur 34), qui sont survenues dans les 10 jours jusque dans les 3 ans après opération. Un œil a été réopéré et n'a pas connu de récurrence depuis. Ils ont également fait un constat intéressant : des chevaux atteints bilatéralement mais opérés d'un seul côté ont tous connu plusieurs récurrences sur l'œil non opéré, ayant entraîné la destruction du globe, tandis que l'œil opéré n'a présenté aucun signe d'inflammation ou d'uvéite subclinique.

La vitrectomie présente globalement une bonne efficacité dans la prévention des récurrences d'uvéite. Selon ISARD (28), cette efficacité va de 22 à 73%.

2. Pose d'implants de cyclosporine

Diverses études ont essayé de déterminer l'efficacité des implants de CsA dans la prévention d'épisodes d'uvéite, en se basant sur des critères cliniques, histopathologiques, et sur la mesure de la concentration en CsA dans les milieux oculaires suite à l'implantation.

a) Etudes cliniques

Des lapins atteints d'uvéite ont les yeux significativement moins enflammés après la pose d'implant de CsA dans leur vitré que les lapins non opérés (30).

Des chevaux sur lesquels on induit expérimentalement une uvéite (21) avant et après la pose d'implant de CsA, présentent des signes d'intensité et de durée moindres après la pose d'implants qu'avant (la différence étant significative).

GILGER *et al.* (18) ont posé des implants chez 16 chevaux atteints d'uvéite récidivante. Seuls 3 ont présenté des récurrences, 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. Ils ont constaté 6 récurrences en tout sur ces 16 chevaux, au cours d'un suivi allant de 6 mois jusqu'à 24 mois après l'opération. Ces chevaux sont donc passés de 7,5 épisodes par an à 0,36 épisode par an, ce qui représente une amélioration considérable.

b) Etudes histopathologiques

Des modèles expérimentaux d'uvéite chez le lapin ont permis de constater que les yeux traités au moyen d'implants de CsA conservaient une architecture tissulaire normale et montraient une grande diminution du nombre de cellules inflammatoires, tandis que les yeux non traités présentaient d'importants signes d'inflammation et une forte désorganisation tissulaire.

L'étude de GILGER *et al.* (21) sur des modèles expérimentaux équin d'uvéite traités ou non avec des implants de CsA montre que, suite à l'induction d'un épisode d'uvéite :

- l'infiltration cellulaire et le nombre de lymphocytes T sont significativement moins importants chez les chevaux traités que chez les chevaux non traités ;
- les quantités d'ARN messagers des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN?) sont significativement moins grandes chez les chevaux traités que chez les chevaux non traités, ce qui suggère une déviation vers une réponse immunitaire de type T_{helper} 2, c'est-à-dire à médiation humorale.

La CsA diminue donc efficacement la sévérité des uvéites expérimentales chez le cheval, par ailleurs elle protège l'architecture tissulaire et elle a tendance à dévier la réponse immunitaire vers un type humoral.

c) Mesure des taux de CsA dans les milieux oculaires

La mesure de la concentration en CsA dans l'humeur aqueuse et dans le vitré de chevaux sains (20) et de chevaux présentant une uvéite expérimentale (21) donne dans les deux cas un niveau de CsA inférieur au niveau thérapeutique communément admis.

Cependant, la méthode de mesure utilisée est contestable, puisqu'elle est basée sur la détection d'une substance lipophile dans des milieux hydrophiles. Il serait plus satisfaisant d'effectuer des mesures de concentrations tissulaires (21, 20). De plus, le taux de libération de la CsA par les implants utilisés dans ces études était de 2 µg par jour, depuis on est passé à 4 µg par jour. Ensuite, même si les concentrations en CsA mesurées sont faibles, elles sont malgré tout apparemment efficaces pour limiter l'inflammation (20). A ce propos, le fait que la concentration en CsA mesurée soit supérieure chez les chevaux à uvéite par rapport aux chevaux sains suggère que la CsA puisse être libérée «à la demande», uniquement dans un contexte inflammatoire (20). Ceci serait intéressant, car il en résulterait une durée de vie de l'implant plus longue dans le cas où il n'y a pas d'inflammation locale. Enfin, des études menées chez le lapin montrent que la CsA atteint dans les milieux oculaires des concentrations thérapeutiques pendant au moins 6 mois (47, 12, 30). Le fait que le vitré du cheval soit 10 fois plus volumineux que celui du lapin peut expliquer que l'on trouve des concentrations plus faibles chez le cheval (21, 20).

Au total, d'après ISARD (28), le succès de la pose d'implants dans la prévention des récurrences d'uvéite va jusqu'à 80%.

CONCLUSION : Les études menées depuis une dizaine d'années sur la vitrectomie et la pose d'implants de CsA dans le traitement des uvéites récidivantes du cheval montrent que ces deux techniques sont efficaces dans la prévention des récurrences, mais donnent des résultats différents en terme de maintien de la fonction visuelle, la pose d'implants s'avérant pour cela plus intéressante que la vitrectomie. Cependant on dispose de moins de recul pour la pose d'implants que pour la vitrectomie.

IV. DISCUSSION

A. Intérêts de ces nouveaux traitements

1. Technique simple

La vitrectomie et la pose d'implants sont comme nous l'avons vu deux techniques désormais bien codifiées et ne présentant pas de difficulté majeure. Leurs seules limites sont le matériel sophistiqué qu'elles nécessitent et la disponibilité des implants de CsA.

2. Prévention des récurrences d'uvéite

Les publications sur ce sujet ne laissent pas de doute quant à l'efficacité de la vitrectomie et de la pose d'implants dans la prévention de nouveaux épisodes d'inflammation oculaire.

L'efficacité de la pose d'implants serait en outre supérieure à celle de la vitrectomie, mais les résultats obtenus dépendent aussi de l'indication initiale.

3. Complications post-opératoires limitées pour la pose d'implants

Les implants sont bien tolérés, et le geste chirurgical en lui-même s'accompagne de peu d'effets secondaires qui pourraient compromettre la vision ou la prévention des récidives, d'après les quelques études menées sur ce sujet (18, 20, 21).

4. Possibilité de diagnostic étiologique grâce à la vitrectomie

Pour chaque cheval opéré, le vitré collecté de façon stérile peut faire l'objet d'analyses permettant d'en savoir plus sur l'origine de son uvéite récidivante (17, 29).

Ainsi, on peut doser les anticorps anti-leptospirotiques ou faire une culture bactériologique à partir de ce vitré (17).

Mais l'intérêt de ce diagnostic étiologique à l'échelle individuelle est limité puisqu'il ne change ni le traitement, ni le pronostic de l'uvéite récidivante.

Son intérêt se situe plus, comme nous allons le voir, à l'échelle collective.

5. Contribution à l'étude des mécanismes à l'origine des récidives

Par deux aspects la vitrectomie et la pose d'implants de CsA ont contribué à améliorer les connaissances sur l'étiopathogénie des uvéites récidivantes du cheval.

a) Etude des résultats de ces techniques

Ces deux techniques ont fait preuve d'une efficacité incontestable dans la prévention des récidives d'uvéite. Or leur principe est de retirer ou bien d'inhiber l'activité de sites immunocompétents présents dans le vitré. Les bons résultats obtenus viennent donc confirmer l'intervention de mécanismes immunopathologiques dans les récidives d'uvéite.

b) Etudes à partir des vitrés collectés

L'ensemble des vitrés collectés dans le cadre des vitrectomies pratiquées jusqu'à ce jour fournit un matériel biologique considérable, qui a fait l'objet de différentes études.

Certaines études portent sur le dosage des immunoglobulines présentes dans le vitré des chevaux atteints d'uvéite récidivante.

Ainsi, EULE *et al.* (13) ont montré que les chevaux sains et les chevaux à uvéite récidivante possédaient des IgG, IgM et IgA dans leur vitré et leur humeur aqueuse, mais que les taux d'Ig chez les chevaux malades étaient significativement plus élevés que chez les chevaux sains. De plus, les proportions relatives de ces différentes Ig diffèrent dans les deux groupes, puisque les chevaux malades possèdent une majorité d'IgM, alors que ces IgM sont rarement retrouvées chez les chevaux sains.

Cette étude ne permet pas de savoir si ces Ig présentes en grandes quantités dans les yeux de chevaux atteints d'uvéite récidivante proviennent d'une production locale au niveau oculaire, ou bien d'un passage à partir du sérum du fait d'une rupture des barrières hémato-oculaires.

WAGNER *et al.* (57) aboutissent à des résultats différents. En effet, ils ont trouvé chez les chevaux sains et chez les chevaux à uvéite récidivante des quantités semblables d'Ig. Par contre, les proportions des diverses classes sont différentes : les chevaux malades ont des taux d'IgA dans leur vitré significativement plus élevés que les chevaux sains, et cette classe d'Ig

est chez eux sélectivement plus élevé dans leur vitré que dans leur sérum. Ceci suggère chez les chevaux atteints d'uvéite récidivante une production plutôt locale d'IgA dans le cadre d'une réponse immunitaire à des antigènes localisés dans l'œil.

Ainsi, le dosage d'Ig dans le vitré de chevaux atteints d'uvéite récidivante confirme le rôle d'une réaction immunitaire à médiation humorale dans sa pathogénie.

D'autres études portent plus spécifiquement sur l'étiologie leptospirosique des uvéites récidivantes du cheval.

WOLLANKE *et al.* (63), BREM *et al.* (7), WOLLANKE *et al.* (62), et GERHARDS *et al.* (17) ont dosé les anticorps anti-leptospirosiques dans le vitré et le sérum de chevaux soumis à vitrectomie. Ils ont abouti aux résultats suivants :

- il n'existe pas de différence significative dans les taux d'anticorps sériques entre chevaux sains et chevaux malades, ce qui était déjà su. Le dosage des anticorps sériques anti-leptospirosiques n'est donc pas un moyen efficace de faire un diagnostic étiologique d'uvéite récidivante ;
- par contre, les chevaux malades ont très souvent des taux d'anticorps anti-leptospirosiques dans leur vitré supérieurs ou égaux au 1/100^{ème}, alors qu'aucune étude n'a mis en évidence d'anticorps anti-leptospirosiques dans le vitré de chevaux sains. Il s'agit donc d'une différence significative. Selon les études, le pourcentage de chevaux atteints d'uvéite récidivante qui ont des taux d'anticorps anti-leptospirosiques dans leur vitré supérieurs ou égaux au 1/100^{ème} varie entre 70,7% (7), 60% (62), et 67% (63, 17). Le dosage d'anticorps anti-leptospirosiques dans le vitré est donc un moyen d'effectuer un diagnostic étiologique.

Enfin, WOLLANKE *et al.* (62) ont montré dans leur étude que 57% des chevaux à uvéite récidivante présentaient des taux d'anticorps anti-leptospirosiques plus importants dans leur vitré que dans leur sérum. Ainsi, un dosage conjoint des anticorps anti-leptospirosiques dans le sérum et dans le vitré semble alors être le moyen le plus fiable d'effectuer un diagnostic étiologique. Cependant, comme nous l'avons vu, l'intérêt d'un tel diagnostic est limité.

D'autres études ont cherché à mettre en évidence des leptospires dans le vitré de chevaux atteints d'uvéite récidivante par mise en culture.

Ce sont BREM *et al.* (6) qui ont pour la première fois réussi à isoler des leptospires du vitré de chevaux atteints d'uvéite récidivante. 9% des vitrés ont ainsi été trouvés positifs à la culture. Cela représente 4 échantillons dont 3 contenaient le sérovar *grippotyphosa*, et le dernier un sérovar du séro groupe Australis.

BREM *et al.* (7) ont ensuite procédé à la même étude, mais sur un nombre beaucoup plus grand de vitrés (130 au lieu de 43). Ils ont isolé des leptospires dans 26,9% des cas. Là encore ils ont retrouvé une majorité de séro groupe Grippotyphosa, le reste appartenait au séro groupe Australis.

WOLLANKE *et al.* (63) ont mis en culture 104 échantillons de vitrés de chevaux atteints d'uvéite récidivante et 39,4% ont donné des résultats positifs pour les leptospires. Là encore, c'est le séro groupe Grippotyphosa qui est arrivé en tête, suivi par le séro groupe Australis.

Parallèlement, ils n'ont isolé aucune bactérie du vitré des chevaux sains.

L'importante représentation des séro groupes Grippotyphosa et Australis dans ces trois études peut être due à un comportement pathogène particulier de ces deux séro groupes, ou plus simplement à une prévalence plus grande dans les populations suivies.

Enfin, WOLLANKE *et al.* (63) ont tenté de mettre en évidence une relation antigénique entre leptospires et tissus intra-oculaires sur quelques échantillons par Western Blot, mais ils

n'y sont pas parvenu. Des relations antigéniques entre leptospires et tissus intra-oculaires ont par ailleurs déjà été démontrées, comme nous l'avons vu en deuxième partie.

Ainsi, l'étiologie leptospirosique des uvéites récidivantes équine, suspectée depuis très longtemps sans jamais avoir été démontrée, est enfin confirmée grâce à des études effectuées sur le précieux matériel biologique représenté par les vitrés collectés suite à des vitrectomies sur des chevaux atteints d'uvéite récidivante.

B. Limites de ces nouveaux traitements

1. Absence d'effets sur les séquelles déjà présentes

C'est pourquoi nous avons insisté sur l'importance d'un bilan pré-opératoire complet et d'une intervention précoce afin d'être sûr d'opérer un œil encore visuel. Si ce n'est pas le cas, le propriétaire doit être averti que l'opération préviendra de nouvelles récurrences mais n'améliorera pas la vision du cheval.

2. Complications chirurgicales menaçant la vision

C'est le problème majeur de la vitrectomie. En particulier, la fréquence des cataractes post-opératoires compromet l'efficacité de ce traitement dans le maintien de la fonction visuelle, et ceci même en s'entourant de précautions. Par contre, il peut toujours être une alternative à l'énucléation puisqu'il reste efficace dans la prévention des récurrences d'épisodes inflammatoires et améliore par là-même le confort du cheval. En outre, l'endoscopie et l'échographie permettent d'intervenir même si le segment antérieur est très atteint.

3. Difficultés per-opératoires

Ces difficultés sont surtout rencontrées pendant la réalisation des vitrectomies. En effet, une transparence non totale du segment antérieur, ainsi que des synéchies postérieures empêchant une mydriase totale, gênent considérablement la visualisation du vitré, dans ces conditions il devient difficile d'opérer correctement.

Là encore, il est important d'effectuer un bilan pré-opératoire soigné. D'autre part, le recours à l'endoscopie permet de s'affranchir de ce problème.

Pour la vitrectomie comme pour la pose d'implant, l'intervention sur cheval debout complique l'acte chirurgical du fait des mouvements possibles de la tête et du globe oculaire.

4. Disponibilité

Le problème de la disponibilité est d'actualité pour la pose d'implants de CsA, car ces implants ne sont pas encore en vente sur le marché.

5. Persistance d'opacités dans le cristallin

La pose d'implants dans le vitré inactive les sites immunocompétents sans les éliminer, ils persistent alors sous la forme de zones plus ou moins opaques dans le vitré. C'est donc une technique à réserver à des stades peu avancés de la maladie, ou bien à associer à la vitrectomie, car sinon la vision du cheval demeure altérée.

CONCLUSION : Vitrectomie et pose d'implants de CsA dans le vitré ont des intérêts et des limites différents.

La pose d'implant est techniquement simple, efficace dans la prévention des récurrences d'uvéite, et sans risque majeur pour la vision. C'est donc actuellement le meilleur moyen de maintenir la fonction visuelle des chevaux atteints d'uvéite récidivante, ceci à condition d'intervenir précocement (après le deuxième ou le troisième épisode aigu), car elle n'agit ni sur les séquelles oculaires déjà présentes, ni sur les opacités du cristallin.

La vitrectomie est également une technique simple et efficace dans la prévention des récurrences, mais elle s'accompagne assez fréquemment de complications entraînant la cécité, même en prenant des précautions maximales. Elle peut cependant être proposée sur un globe non visuel comme alternative à l'énucléation, puisqu'elle empêchera de nouveaux accès douloureux.

CONCLUSION A LA 3^{ème} PARTIE :

Vitrectomie et pose d'implants de CsA dans le vitré sont des techniques chirurgicales simples dont le but premier était de maintenir la fonction visuelle chez les chevaux atteints d'uvéite récidivante en stoppant les rechutes, et, pour la vitrectomie, en éliminant les opacités du cristallin.

Les résultats communiqués à ce jour par les différentes équipes qui les pratiquent de par le monde amènent à reconsidérer ce but premier. En effet, s'il semble pouvoir être atteint par la pose d'implants, il n'en est pas de même pour la vitrectomie. Celle-ci, avec le recul dont nous disposons actuellement, présente plus un intérêt à l'échelle collective, dans la compréhension des mécanismes à l'origine de ces uvéites récidivantes équinnes, qu'un intérêt à l'échelle individuelle (sauf en remplacement d'une énucléation ou en association avec la pose d'un implant).

CONCLUSION

L'uvéite récidivante du cheval est une maladie grave, invalidante, et aux répercussions économiques importantes.

Son étio-pathogénie est longtemps demeurée floue, mais on commence, depuis une dizaine d'années, à mieux en comprendre les mécanismes, en particulier grâce aux vitrectomies pratiquées sur les chevaux atteints, qui offrent un matériel d'étude intéressant.

On commence également à entrevoir, dans la pose d'implants de molécules immunosuppressives dans le vitré, un espoir de traitement définitif, mettant fin aux récurrences et permettant ainsi le maintien d'un œil fonctionnel.

Nous disposons encore d'assez peu de recul à propos de la pose d'implants dans le vitré, mais les bons résultats obtenus jusqu'ici par cette technique laissent présager qu'elle va se répandre comme traitement des uvéites récidivantes du cheval à des stades peu avancés. Ses seules limites actuellement sont la disponibilité des implants et la nécessité de détecter précocement la maladie afin d'opérer le plus vite possible.

On peut également imaginer des améliorations futures, telles que l'utilisation de molécules immunosuppressives encore plus puissantes et plus rémanentes, ou l'association de la pose d'implant avec une vitrectomie, ce qui permettrait d'intervenir sur des stades plus avancés. Des recherches sont en cours dans ces domaines.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABRAMS KL, BROOKS DE. Equine recurrent uveitis: current concepts in diagnosis and treatment. *Equine Pract.*, 1990, **12**(7), 27-35.
2. ATTENBURROW DP, DONNELLY JJ, SOULSBY E JL. Periodic ophthalmia (recurrent uveitis) of horses: an evaluation of the aetiological role of microfilariae of *Onchocerca cervicalis* and the clinical condition of the management. *Equine Vet. J.*, 1983, Suppl. 2, 48-56.
3. BARNETT KC. Equine periodic ophthalmia: a continuing aetiological riddle. *Equine Vet. J.*, 1987, **19**(2), 90-91.
4. BENEZRA D, MAFTZIR G. Ocular penetration of cyclosporin A. The rabbit eye. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 1990, **31**(7), 1362-1366.
5. BENEZRA D, MAFTZIR G, DE COURTEN C, TIMONEN P. Ocular penetration of cyclosporin A. III: The human eye. *Brit. J. Ophthalmol.*, 1990, **74**(6), 350-352.
6. BREM S, GERHARDS H, WOLLANKE B, MEYER P, KOPP H. Intraokularer Leptospirennachweis bei 4 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1998, **111**, 415-417.
7. BREM S, GERHARDS H, WOLLANKE B, MEYER P, KOPP H. 35 Leptospirenisolationen aus Glaskörpern von 32 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1999, **112**(10-11), 390-393.
8. BROOKS DE. Treatment of equine recurrent uveitis. *Equine Vet. Data.* 1993, **14**(7), 124-125.
9. COOK CS, PEIFFER RL, HARLING DE. Equine recurrent uveitis. *Equine Vet. J.*, 1983, Suppl 2, 57-60.
10. COOLEY PL, WYMAN L, KINDING O. Pars plicata in equine recurrent uveitis. *Vet. Pathol.*, 1990, **27**(2), 135-140.
11. DUBIELZIG RR, RENDER JA, MORREALE RJ. Distinctive morphologic features of the ciliary body in equine recurrent uveitis. *Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1997, **7**(3), 163-167.
12. ENYEDI LB, PEARSON PA, ASHTON P, JAFFE GJ. An intravitreal device providing sustained release of cyclosporine and dexamethasone. *Curr. Eye Res.*, 1996, **15**(5), 549-557.
13. EULE JC, WAGNER B, LEIBOLD W, DEEGEN E. Vorkommen verschiedener Immunglobulinisotypen bei Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis (ERU). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 2000, **113**(6), 253-257.

14. FRÜHAUF B, OHNESORGE B, DEEGEN E, BOEVE M. Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Vet. Ophthalmol.*, 1998, **1**(2-3), 137-151.
15. GELATT KN. *Veterinary Ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, 765p.
16. GERHARDS H, WOLLANKE B. Antikörpertiter gegen Borrelien bei Pferden im Serum und im Auge und Vorkommen der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1996, **109**(8), 273-278.
17. GERHARDS H, WOLLANKE B, BREM S. Vitrectomy as a diagnostic and therapeutic approach for Equine Recurrent Uveitis. *Am. Assoc. Equine Pract. Proc.*, 1999, **45**, 89-93.
18. GILGER BC, WILKIE DA, DAVIDSON MG, ALLEN JB. Use of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device for treatment of equine recurrent uveitis. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**(12), 1892-1896.
19. GILGER BC, MALOK E, CUTTER KV, STEWART T, HOROHOV DW, ALLEN JB. Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **71**(1), 17-28.
20. GILGER BC, MALOK E, STEWART T, ASHTON P, SMITH T, JAFFE GJ. Long-term effect of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Vet. Ophthalmol.*, 2000, **3**(2-3), 105-110.
21. GILGER BC, MALOK E, STEWART T, HOROHOV DW, ASHTON P, SMITH T *et al.* Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2000, **76**, 239-255.
22. GRATZEK AT, KASWAN RL, MARTIN CL, CHAMPAGNE ES, WHITE SL. Ophthalmic cyclosporine in equine keratitis and keratouveitis: 11 cases. *Equine Vet. J.*, 1995, **27**, 327-333.
23. HEIDBRINK U. Endoscopic vitrectomy in the treatment of ERU. In: *39th annual congress, Birmingham 2000*, [en ligne], 2000, Aschheim: Pferdeklinik, [<http://www.pferdeklinik-aschheim.de/vortrag/beva2000-heidbrink.pdf>], (consultée le 19 février 2003).
24. HICKMAN J. The uveal tract. In: *Equine surgery and medicine. Volume 1*. Orlando: Academic Press, 1985, 223-235.
25. HINES MT. Immunologically mediated ocular diseases in the horse. *Vet. Clin. North Am. (Large Anim. Pract.)*, 1984, **6**(3), 501-510.
26. HINES MT, HALLIWELL REW. Autoimmunity to retinal S-antigen in horses with equine recurrent uveitis. *Prog. Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1991, **1**(4), 283-290.
27. HINES MT, JARPE A, HALLIWELL REW. Equine recurrent uveitis: immunization of ponies with equine retinal S antigen. *Prog. Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1992, **2**(1), 3-11.

28. ISARD PF. L'uvéïte récidivante équine se traite chirurgicalement. *Sem. Vét.*, 2003, n° 1080, 14.
29. ISARD PF. La vitrectomie postérieure dans la prévention et le traitement des uvéïtes récidivantes chez les équins (ERU): Techniques et résultats. *Prat. Vét. Equine*, 2000, **32**(125), 35-39.
30. JAFFE GJ, YANG CS, WANG XC, COUSINS SW, GALLEMORE SP, ASHTON P. Intravitreal sustained-release cyclosporine in the treatment of experimental uveitis. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 1998, **105**(1), 46-56.
31. JAPAUD S. Recherche d'une auto-immunisation uvéo-rétinienne dans les uvéïtes du cheval. Thèse Méd. Vét., Nantes, 1993, n°58, 62p.
32. JONGH O, CLERC B. Immunopathologie en ophtalmologie des animaux de compagnie: 1ère partie. *Point Vét.*, 1992, **23**(142), 1055-1062.
33. JONGH O, CLERC B. Immunopathologie en ophtalmologie des animaux de compagnie: 2ème partie. *Point Vét.*, 1992, **24**(143), 41-48.
34. KALSOW CH, DWYER AE. Role of leptospiral infection in equine recurrent uveitis. *In: Unites States Animal Health Association Web*. [en-ligne], 1997, New-York: USAHA. [<http://www.usaha.org/speeches/leperu97.html>](consultée le 11 février 2003).
35. KIMURA H, OGURA Y, HASHIZOE M, NISHIWAKI H, HONDA Y, IKADA Y. A new vitreal drug delivery system using an implantable biodegradable polymeric device. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 1994, **35**(6), 2815-2819.
36. KRAWIECKI JM. Le diagnostic des uvéïtes du cheval. *Bull. GTV*, 1995, n°1, 67-71.
37. KRAWIECKI JM. L'étiologie des uvéïtes du cheval. *Prat. Vét. Equine*, 1994, **26**, 181-186.
38. LAVACH JD. *Large animal ophthalmology*. St Louis: Mosby Co, 1990, 395p.
39. LUCCHESI PMA, PARMA AE. A DNA fragment of *Leptospira interrogans* encodes a protein which shares epitopes with equine cornea. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **71**(3-4), 173-179.
40. MAIR TS, CRISPIN SM. Immunological mechanism in uveitis. *Equine Vet. J.*, 1989, **21**(6), 391-393.
41. MATTHEWS A. Equine recurrent uveitis – an update. *In Pract.*, 1999, **21**(7), 370-376.
42. MATTHEWS AG, HANDSCOMBE MC. Uveitis in the horse: a review of the aetiological and immunopathological aspects of the disease. *Equine Vet. J.*, 1983, Suppl. 2, 61-64.

43. MAXWELL SA, HURT D, BRIGHTMAN AH, TAKEMOTO D. Humoral responses to retinal proteins in horses with recurrent uveitis. *Prog. Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1991, **1**(3), 155-162.
44. MORITERA T, OGURA Y, HONDA Y, WADA R, HYON SH, IKADA Y. Microspheres of biodegradable polymers as a drug-delivery system in the vitreous. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 1991, **32**(6), 1785-1790.
45. PARMA AE, CERONE SI, SANSINANEA SA. Biochemical analysis by SDS-PAGE and Western blotting of the antigenic relationship between *Leptospira* and equine ocular tissues. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1992, **33**, 179-185.
46. PARMA AE, SANTISTEBAN CG, VILLALBA JS, BOWDEN RA. Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1985, **10**, 215-224.
47. PEARSON PA, JAFFE GJ, MARTIN DF, CORDAHI JG, GROSSNIKLAUS H, SCHMEISSER ET *et al.* Evaluation of a delivery system providing long-term release of cyclosporine. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, **114**(3), 311-317.
48. QUINTIN-COLONNA F. Notes de cours d'immunopathologie de DCEV-3. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie. 2002 (texte non publié).
49. QUINTIN-COLONNA F. Notes de cours d'immunologie générale de PCEV-2. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie. 1998 (texte non publié).
50. ROMEIKE A, BRUGMANN M, DROMMER W. Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU). *Vet. Pathol.*, 1998, **35**(6), 515-526.
51. SCHWINK KL. Equine uveitis. *Vet. Clin. North Am. (Equine Pract.)*, 1992, **8**, 557-574.
52. SLATTER D. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 672p.
53. SPIESS BM. *Communication personnelle*, 2003.
54. SPIESS BM. Zur equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 1997, **139**(3), 126-133.
55. SZEMES PA, GERHARDS H. Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Grossraum Köln-Bonn. *Prakt. Tierarzt*, 2000, **81**(5), 408-420.
56. VALON F. Etude clinique, diagnostic et traitements des leptospiroses équine. *Prat. Vét. Equine*, 1998, **30**(120), 215-222.
57. WAGNER B, BRANDT K, SHEORAN A, HOLMES MA, DEEGEN A, LEIBOLD W. Nachweis von Immunoglobulinisotypen im Glaskörper als Beitrag zur Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis. *Dtsch Tierärztl. Wochenschr.*, 1997, **104**(11), 467-470.

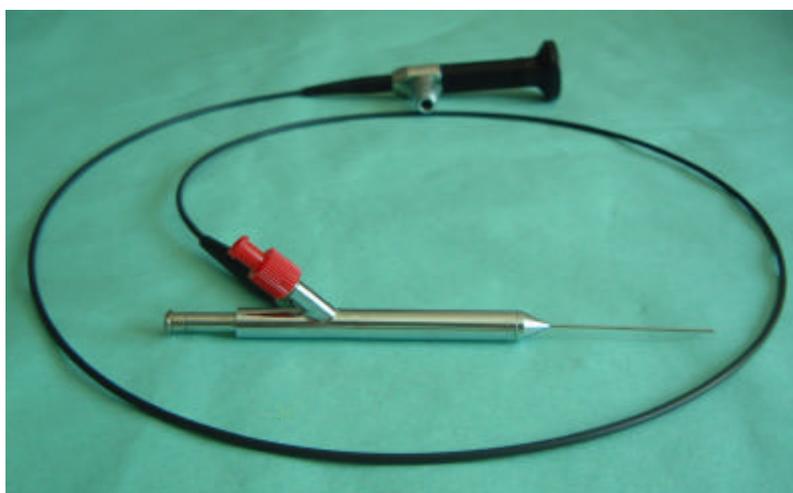
58. WERRY H, GERHARDS H. Zur operativen Therapie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Tierärztl. Prax.*, 1992, **20**(2), 178-186.
59. WERRY H, GERHARDS H. Möglichkeiten der und Indikationen zur chirurgischen Behandlung der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde*, 1991, **7**(6), 321-331.
60. WHITLEY RD, MILLER TR, WILSON JH. Therapeutic considerations for equine recurrent uveitis. *Equine Pract.*, 1993, **15**(5), 18-23.
61. WINTERBERG A, GERHARDS H. Langezeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde*, 1997, **13**(4), 377-383.
62. WOLLANKE B, GERHARDS H, BREM S, KOPP H, MEYER P. Intraokulare und Serumantikörpertiter gegen Leptospiren bei 150 wegen equiner rezidivierender Uveitis (ERU) vitrektomierten Pferden. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1998, **111**(4), 134-139.
63. WOLLANKE B, GERHARDS H, BREM S, WOLF E, KOPP H, MEYER P. Zur Leptospirenätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Ergebnisse der Untersuchungen von Serum und Glaskörperproben. *Tierärztl. Prax.*, 2000, **28**(3), 153-158.
64. ZARA J, DESBROSSE AM. Les uvéites du cheval. *Prat. Vét. Equine*, 2000, **32**(125), 25-33.

ANNEXE : PHOTOGRAPHIES
(fournies par le Docteur Uwe HEIDBRINK)

Photographie 1: Vitréotome n. SPITZNAS ®



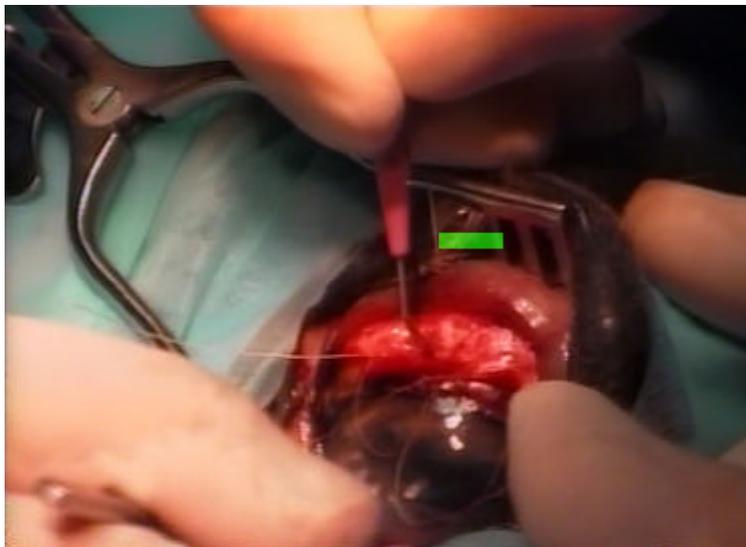
Photographie 2: Vitroptik ®



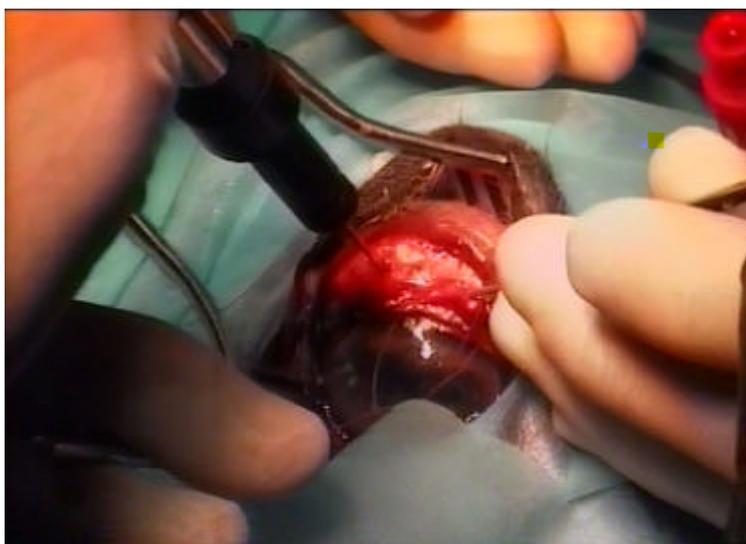
Photographie 3: Dissection de la conjonctive bulbaire préparatoire à l'étape de sclérotomie



Photographie 4: Première sclérotomie, à 10 mm en arrière du limbe et à 11 heures



Photographie 5: Vitréotome et Vitroptik® en place après la deuxième sclérotomie (technique à deux ports)



PROGRES DANS LE TRAITEMENT DES UVEITES RECIDIVANTES DU CHEVAL. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

NOM: BEGON

Prénom : Elisabeth

RESUME :

L'uvéite récidivante est la première cause de cécité chez le cheval. De nombreuses études ont établi le rôle incontestable de phénomènes dysimmunitaires dans le déclenchement des récurrences. De nouveaux traitements exploitent ces connaissances et visent à éliminer de l'œil, ou bien à neutraliser grâce à des molécules immunosuppressives libérées dans le vitré, les sites immunocompétents d'origine uvéale déclenchant les récurrences : il s'agit de la vitrectomie postérieure et de la pose d'implants de cyclosporine dans le vitré. Ces deux techniques utilisent un matériel sophistiqué mais sont simples. Elles s'adressent à des stades peu avancés de la maladie. La pose d'implant s'avère être actuellement la technique la plus efficace dans la prévention des récurrences et le maintien de la vision, tandis que la vitrectomie s'accompagne souvent de complications entraînant la cécité, si bien qu'elle semble plus intéressante en association avec la pose d'implants ou en remplacement d'une énucléation.

MOTS-CLEFS : uvéite récidivante, cheval, ophtalmologie, vitrectomie, cyclosporine

JURY :

Président Pr

Directeur Pr CLERC

Assesseur M. TNIBAR

Adresse de l'auteur :

Mlle Elisabeth BEGON

12 place Jean Giraudoux

94 000 CRETEIL

ADVANCES IN THE TREATMENT OF EQUINE RECURRENT UVEITIS. A BIBLIOGRAPHICAL STUDY

SURNAME: BEGON

Given name: Elisabeth

SUMMARY :

Equine recurrent uveitis is the most common cause of blindness in horses. According to many studies, recurrences come from immunopathological mechanisms. Knowing this, new surgical treatments of equine recurrent uveitis aim at removing or inhibiting the immunocompetent sites of the uveal tract responsible for the relapses. Posterior vitrectomy and implantation of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device are two simple surgical techniques, requiring a sophisticated equipment, that are effective in maintaining vision in early stages of the disease because they prevent new inflammatory attacks. The implantation of a cyclosporine delivery device seems to be currently the most effective one in preventing recurrences and maintaining vision, whereas the occurrence of vision-threatening complications accompanying vitrectomy make it a less interesting treatment. However, it may be used to avoid enucleation, or in association with a cyclosporine delivery device.

KEY WORDS: recurrent uveitis, horse, ophthalmology, vitrectomy, cyclosporine

JURY :

President Pr

Director Pr CLERC

Assessor M. TNIBAR

Author's Address :

Mlle Elisabeth BEGON

12 place Jean Giraudoux

94 000 CRETEIL