



**HAL**  
open science

# Caractérisation histopathologique du syndrome d'anomalies congénitales oculaires multiples du comtois

Juliette Lafitte

► **To cite this version:**

Juliette Lafitte. Caractérisation histopathologique du syndrome d'anomalies congénitales oculaires multiples du comtois. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04033791

**HAL Id: dumas-04033791**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04033791>**

Submitted on 17 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2023 - Thèse n° 002

**CARACTÉRISATION HISTOPATHOLOGIQUE DU  
SYNDROME D'ANOMALIE CONGÉNITALES  
OCULAIRES MULTIPLES DU COMTOIS**

**THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 3 février 2023  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAFITTE Juliette



**CAMPUS VÉTÉRAIRE DE LYON**

Année 2023 - Thèse n° 002

**CARACTÉRISATION HISTOPATHOLOGIQUE DU  
SYNDROME D'ANOMALIE CONGÉNITALES  
OCULAIRES MULTIPLES DU COMTOIS**

**THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 3 février 2023  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAFITTE Juliette



## Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14-09-2022)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur

Pr PORTIER	Karine	Professeur
Dr POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr REMY	Denise	Professeur
Dr RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr ROGER	Thierry	Professeur
Dr SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr VIGUIER	Eric	Professeur
Dr VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr ZENNER	Lionel	Professeur

# Remerciements aux membres du jury

**À Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ**  
*De VetagroSup – Campus vétérinaire de Lyon,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.  
Pour m'avoir proposé ce sujet, pour votre disponibilité, votre soutien et votre bienveillance à toute épreuve.

Recevez toute ma gratitude et ma profonde considération.

**À Madame le Docteur Sara BELLUCO**  
*De VetagroSup – Campus vétérinaire de Lyon,*

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse.  
Pour votre disponibilité, votre enthousiasme et vos nombreux et précieux conseils tout au long de ce travail.

Recevez ma profonde reconnaissance.

**À Madame le Professeur Marie ABITBOL**  
*De VetagroSup – Campus vétérinaire de Lyon,*

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.  
Pour votre gentillesse et votre intérêt pour ce travail. Pour vos réponses à mes questionnements et vos précieux conseils.

Recevez mes très sincères remerciements





# Table des matières

<b>Liste des annexes .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>15</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>17</b>
<b>Étude bibliographique .....</b>	<b>17</b>
A. <i>Anatomie et fonction de l'œil, aspect histologique normal</i> .....	17
I. Rappel d'anatomie générale du globe oculaire .....	18
II. Orientation de l'œil .....	19
III. La couche externe .....	19
1. La cornée .....	19
2. La sclère .....	21
3. Le limbe.....	21
IV. L'uvéa .....	21
1. La choroïde .....	21
2. Le corps ciliaire .....	21
3. L'iris.....	22
V. La couche nerveuse.....	23
1. La rétine visuelle.....	23
2. La rétine ciliaire et la rétine irienne.....	25
VI. Le cristallin.....	25
B. <i>La race Comtois</i> .....	26
I. L'histoire du cheval Comtois .....	26
1. Origines : du Ve au XIXe siècle.....	26
2. Prise en charge de la race à partir du XXe siècle .....	28
II. Le Comtois aujourd'hui .....	29
III. La consanguinité chez le Comtois .....	30
C. <i>La robe du Comtois</i> .....	31
I. Généralités sur la génétique des robes équinnes.....	31
1. Les robes de base .....	31
2. Les modifications de la couleur de la robe .....	33
II. Phénotypes observés chez le Comtois .....	35
1. L'alezan Comtois.....	35
2. Le noir .....	36
3. Le bai.....	36
4. L'alezan .....	37
5. Synthèse.....	37
6. Évolution des robes au cours du temps .....	38
D. <i>Le syndrome d'anomalies congénitales oculaires multiples : ACOM</i> .....	39
I. La mutation <i>silver</i> et ses conséquences .....	39
1. Physiologie de la pigmentation .....	39
2. PMEL mutée.....	42
II. Caractérisation clinique, génétique, et histologique du syndrome ACOM.....	45

1. Étude chez des Chevaux des Montagnes Rocheuses ( <i>Rocky Mountain Horse</i> ).....	46
2. Étude chez des Chevaux des Montagnes Rocheuses et des Chevaux des Montagnes du Kentucky.....	48
3. Étude chez des chevaux miniatures.....	49
4. Étude chez des Poneys.....	50
5. Étude chez des chevaux Islandais.....	51
6. Étude chez des Comtois.....	53
7. Conséquences cliniques.....	57
<i>E. Synthèse</i> .....	58
<b>Étude expérimentale</b> .....	<b>59</b>
<i>F. Objectifs</i> .....	59
<i>G. Matériels &amp; Méthodes</i> .....	59
1. Récolte des échantillons.....	59
2. Préparation des lames.....	59
1. La recoupe.....	59
2. La réalisation des lames.....	62
3. Lecture des lames.....	62
<i>H. Résultats</i> .....	62
1. Corps ciliaires.....	63
2. Iris.....	65
3. Autres structures endo-oculaires.....	70
<i>I. DISCUSSION</i> .....	70
I. Bilan.....	70
II. Limites.....	73
<i>J. CONCLUSION</i> .....	74
<b>Bibliographie</b> .....	<b>75</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>79</b>

# Liste des annexes

ANNEXE 1 : FEUILLE DE COMMÉMORATIFS ACCOMPAGNANT CHAQUE ÉCHANTILLON.....	79
ANNEXE 2 : FEUILLE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ACCOMPAGNANT CHAQUE ÉCHANTILLON PRÉLEVÉ SUR UN ANIMAL VIVANT DANS UN BUT THÉRAPEUTIQUE. ....	80
ANNEXE 3 : TABLEAU DE RÉSULTATS BRUTS.....	81



# Liste des figures

FIGURE 1 : CHAMPS VISUELS DU CHEVAL .....	18
FIGURE 2 : ANATOMIE DE L'ŒIL EN VUE LATÉRALE.....	18
FIGURE 3 : ORIENTATION DE L'ŒIL.....	19
FIGURE 4 : SCHEMA DE COUPE HISTOLOGIQUE D'EPITHELIUM CORNEEN.....	20
FIGURE 5 : COUPE HISTOLOGIQUE DE CORNEE .....	20
FIGURE 6 : COUPE HISTOLOGIQUE DU CORPS CILIAIRE .....	22
FIGURE 7 : COUPE HISTOLOGIQUE D'IRIS .....	23
FIGURE 8 : (A) MICROPHOTOGRAPHIE D'UN GRAIN IRIEN (B) PHOTOGRAPHIE D'UN ŒIL AVEC GRAINS IRIENS .....	23
FIGURE 9 : ANATOMIE DE L'ŒIL EN VUE DORSALE.....	24
FIGURE 10 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA RETINE ET COUPE HISTOLOGIQUE DE RETINE .....	25
FIGURE 11 : COUPE HISTOLOGIQUE DU CRISTALLIN.....	26
FIGURE 12 : COMTOIS AU TRAVAIL.....	27
FIGURE 13 : LE CHEVAL COMTOIS EN 1895 .....	28
FIGURE 14 : LE CHEVAL COMTOIS EN 1896 .....	28
FIGURE 15 : REPARTITION DEMOGRAPHIQUE DU COMTOIS EN FRANCE, AU 20/10/2021. ....	29
FIGURE 16 : JONGLEUR ET QUESTEUR.....	30
FIGURE 17 : FIGURE 18 : ÉVOLUTION DU COEFFICIENT MOYEN DE CONSANGUINITE .....	31
FIGURE 19 : RESUME DES GENOTYPES ET PHENOTYPES ASSOCIES A ASIP ET MC1R.....	32
FIGURE 20 : MODIFICATIONS PANGARE CHEZ UN CHEVAL NOIR, UN CHEVAL BAI, ET UN CHEVAL ALEZAN .....	33
FIGURE 21 : MODIFICATION FLAXEN CHEZ UN CHEVAL ALEZAN. ....	34
FIGURE 22 : PHOTOGRAPHIES DE LA TÊTE ET DE LA BOÎTE CORNÉE D'UN POULAIN ISLANDAIS SILVER .....	34
FIGURE 23 : DIFFERENCE ENTRE ALEZAN CRINS LAVES ET BAI SILVER.....	35
FIGURE 24 : (A) : COMTOIS NOIR SILVER ; (B) : ROCKY MOUNTAIN HORSE NOIR SILVER .....	35
FIGURE 25 : À GAUCHE : APLOMBS D'UN COMTOIS BAI AVEC SILVER ; À DROITE : APLOMBS D'UN COMTOIS ALEZAN AVEC FLAXEN ....	36
FIGURE 26 : PHOTOGRAPHIES DE COMTOIS NOIRS SILVER .....	36
FIGURE 27 : PHOTOGRAPHIES DE COMTOIS BAI .....	37
FIGURE 28 : PHOTOGRAPHIES DE COMTOIS ALEZAN FLAXEN .....	37
FIGURE 29 : (GAUCHE) : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'UNITE MELANO-EPIDERMIQUE.....	40
FIGURE 30 : (DROITE) : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA BIOSYNTHESE DE MELANINE AU SEIN DU MELANOSOME .....	40
FIGURE 31 : STRUCTURE EN FEUILLETS DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE FORMEE PAR PMEL DANS DES MELANOSOMES MURINS.....	40
FIGURE 32 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA FORMATION DES FEUILLETS AMYLOÏDES DE PMEL17.....	41
FIGURE 33 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROCESSUS PROTEOLYTIQUE DE PMEL17 .....	42
FIGURE 34 : LOCALISATION SCHEMATIQUE DES DOMAINES DE LA PROTEINE PMEL17 ET DES DIFFERENTES MUTATIONS CONNUES ....	42
FIGURE 35 : ALIGNEMENT DES ACIDES AMINES DE LA FIN DE LA REGION TRANSMEMBRANAIRE ET DU DEBUT DE LA REGION CYTOPLASMIQUE DE PMEL17 CHEZ DIFFERENTES ESPECES PAR RAPPORT AU CHEVAL.....	43
FIGURE 36 : MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.....	44
FIGURE 37 : STRUCTURE EN FEUILLETS DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE FORMEE PAR PMEL17 DANS DES MELANOSOMES CHEZ LA SOURIS INVALIDEE PMEL17. ....	45
FIGURE 38 : ANOMALIES OCULAIRES OBSERVEES CHEZ LE ROCKY MOUNTAIN HORSE.....	47
FIGURE 39 : ANOMALIES HISTOLOGIQUES OBSERVEES CHEZ DES ROCKY MOUNTAIN HORSE.....	48
FIGURE 40 : PHENOTYPES OBSERVES CHEZ DES CHEVAUX MINIATURES .....	49
FIGURE 41 : ANOMALIES OCULAIRES OBSERVEES CHEZ DES PONEYS .....	51
FIGURE 42 : ANOMALIES OCULAIRES OBSERVEES CHEZ DES CHEVAUX ISLANDAIS .....	52
FIGURE 43 : DIFFERENTES ROBES DE COMTOIS ET HYPOPLASIE IRIENNE .....	53
FIGURE 44 : ASPECT ECHOGRAPHIQUE D'UN KYSTE CILIAIRE EN REGION TEMPORALE .....	54
FIGURE 45 : COMPARAISON ENTRE UN OEIL DE COMTOIS NORMAL ET UN ŒIL DE COMTOIS AVEC CORNEA GLOBOSA. ....	54
FIGURE 46 : COMPARAISON DES METHODES DE DETECTION DES ANOMALIES OCULAIRES CHEZ DES COMTOIS .....	55
FIGURE 47 : IMAGE IRM ET COUPES HISTOLOGIQUES DES YEUX D'UNE JUMENT COMTOISE ATTEINTE D'ACOM .....	56
FIGURE 48 : PHOTOGRAPHIES DE KYSTES DU CORPS CILIAIRE .....	57
FIGURE 49 : SCHEMA DU PREMIER PLAN DE COUPE .....	59
FIGURE 50 : SCHEMA EXPLICATIF DU PROTOCOLE DE DECOUPE - ILLUSTRATION PAR HENRIQUE S. FERNANDES .....	61

FIGURE 51 : KYSTES ET HYPERPLASIE DES CORPS CILIAIRES OBSERVES DANS NOTRE ETUDE.....	63
FIGURE 52 : REPARTITION DES KYSTES DES CORPS CILIAIRES DANS NOTRE ETUDE .....	63
FIGURE 53 : REPARTITION DE L'HYPERPLASIE DES CORPS CILIAIRES DANS NOTRE ETUDE .....	64
FIGURE 54 : KYSTES, PAPILLES, HYPERPLASIE ET INVERSION EPITHELIALE DE L'IRIS OBSERVES DANS NOTRE ETUDE.....	65
FIGURE 55 : REPARTITION DES KYSTES IRIENS DANS NOTRE ETUDE.....	66
FIGURE 56 : REPARTITION DE L'INVERSION EPITHELIALE DE L'IRIS DANS NOTRE ETUDE .....	67
FIGURE 57 : HYPERPLASIE DE L'ENP. ....	67
FIGURE 58 : REPARTITION DE L'HYPERPLASIE IRIENNE DANS NOTRE ETUDE .....	68
FIGURE 59 : REPARTITION DE L'ABSENCE D'ENP AU SEIN DE L'EPITHELIUM IRIEN DANS NOTRE ETUDE. ....	69
FIGURE 60 : REPARTITION DES PROLIFERATIONS PAPILLAIRES DE L'IRIS DANS NOTRE ETUDE .....	69

# Liste des tableaux

TABLEAU I : COEFFICIENTS DE CONSANGUINITE CHEZ 245 ETALONS COMTOIS. ....	30
TABLEAU II : LA FREQUENCE DES ROBES DES COMTOIS OBSERVEE SUR 391 CHEVAUX EN 2001 .....	38
TABLEAU III : RESULTATS DU DEPISTAGE ANNUEL POUR LA MUTATION SILVER DE L'ANCTC CHEZ DES ETALONS COMTOIS ENTRE 2018 ET 2022. ....	39
TABLEAU IV : RESUME DES ANOMALIES PRINCIPALES RENCONTREES CHEZ DES ROCKY MOUNTAIN HORSE .....	47
TABLEAU V : RECAPITULATIF DES CAS D'ANOMALIES OCULAIRES OBSERVES CHEZ CINQ PONEYS .....	50
TABLEAU VI : RECAPITULATIF DES ANOMALIES RENCONTREES CHEZ 77 COMTOIS .....	53
TABLEAU VII : METHODE D'EVALUATION SEMI-QUANTITATIVE DE LA SEVERITE DES LESIONS OCULAIRES DANS NOTRE ETUDE.....	62
TABLEAU VIII : RESULTATS DE L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE DES KYSTES DES CORPS CILIAIRES.....	64
TABLEAU IX : RESULTATS DE L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE DE L'HYPERPLASIE EPITHELIALE DES CORPS CILIAIRES .....	65
TABLEAU X : RESULTATS DE L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE DES KYSTES IRIENS.....	66
TABLEAU XI : RESULTATS DE L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE DE L'HYPERPLASIE IRIENNE.....	68
TABLEAU XII : RESULTATS DE L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE DES PROLIFERATIONS PAPILLAIRES DE L'IRIS.....	69



# Liste des abréviations

- ACOM** : Anomalies Congénitales Oculaires Multiples  
**ANCTC** : Association National du Cheval de Trait Comtois  
**ASIP** : Agouti Signaling Protein  
**CTF** : Fragment C-terminal  
**ENP** : Epithélium non pigmenté  
**EP** : Épithélium Pigmenté  
**FLAIR** : Fluid Attenuated Inversion Recovery (Type de séquence IRM)  
**Fdv** : fading vision  
**GAGs** : Glycosaminoglycanes  
**IFCE** : Institut Français du Cheval et de l'Équitation  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique  
**MC1R** : récepteur à la melanocortin 1  
**MP** : Métalloprotéase  
**MSH** : Hormone de Stimulation du Mélanocyte  
**PMEL17** : Protéine (pré)mélanocytaire 17  
**RE** : Réticulum Endoplasmique  
**RPE** ou **EPR** : Épithélium Pigmentaire de la Rétine  
**SINE** : Short INterpersed Element  
**TMD** : Domaine Transmembranaire  
**TYRP** : Tyrosinase related protein  
**T1W** : T1 Weigheted Image (Type de séquence IRM)  
**T2W** : T2 Weighted Image (Type de séquence IRM)



# Introduction

Première race de cheval de trait de France en effectif, le Comtois est un cheval très apprécié en élevage pour la production, le loisir, ou le travail. C'est grâce à leur caractère calme, leur apparence et leur robe caractéristiques, que les Comtois sont devenus des chevaux populaires. Ces chevaux de race lourde partagent une morphologie puissante caractérisée par une taille et un poids importants, une épaisse ossature, et une croupe bien musclée. Leur robe emblématique est une robe rousse à dorée aux crins blonds qui est communément appelée bai Comtois, et regroupant en réalité les chevaux alezans crins lavés et les chevaux bais *silver*. Cette dernière robe est notamment déterminée par une dilution de la couleur de base donnant aux crins un aspect lavés : il s'agit de la dilution *silver* qui est le résultat phénotypique d'une mutation identifiée dans le gène de la protéine (pré)mélanocytaire 17 (PMEL17), et qui est une mutation pléiotrope. En effet, cette mutation est aussi à l'origine du syndrome connu sous le nom d'ACOM pour Anomalies Congénitales Oculaires Multiples, qui affecte la santé ophtalmique d'une partie des chevaux de la race. Les chevaux atteints se regroupent alors en deux groupes. Les hétérozygotes présentent des kystes de l'uvée, tandis que les homozygotes présentent les mêmes kystes, associés à de multiples et diverses autres anomalies oculaires. Ce syndrome a été bien décrit sur le plan histologique chez d'autres races porteuses de la mutation *silver* mais pas chez le Comtois. Le but de ce travail était de caractériser précisément les lésions histologiques observées chez des Comtois, de relier ces phénotypes au statut génétique des sujets pour la mutation *silver*, et de comparer les résultats à ceux obtenus chez les autres races ayant été étudiées.

Dans une première partie bibliographique, nous avons présenté l'anatomie et l'histologie de l'œil, et les mécanismes génétiques responsables des couleurs des robes équinées. Nous avons par la suite réalisé un état des connaissances actuelles sur la mutation en elle-même, et les conséquences observées chez les différentes races étudiées. Une seconde partie, a ensuite été consacrée à la présentation des résultats de notre étude expérimentale ayant porté sur l'analyse histologique des lésions observées sur une cohorte de 27 yeux de chevaux Comtois.

## Étude bibliographique

### A. ANATOMIE ET FONCTION DE L'ŒIL, ASPECT HISTOLOGIQUE NORMAL

Chez les chevaux, la vision est fondamentale à leur survie en tant que proies pour d'autres espèces, et essentielle pour leur utilité à l'Homme. Il a été montré que la position des yeux leur conférait une vision de 146° pour chaque œil et de 65-80° en vision binoculaire. Ceci leur permet au total une vision panoramique estimée à 350° et une vision verticale estimée à 178° en condition optimale (1) (*Figure 1*). De même, il a été montré que leur large pupille leur permettait une entrée accrue de lumière.

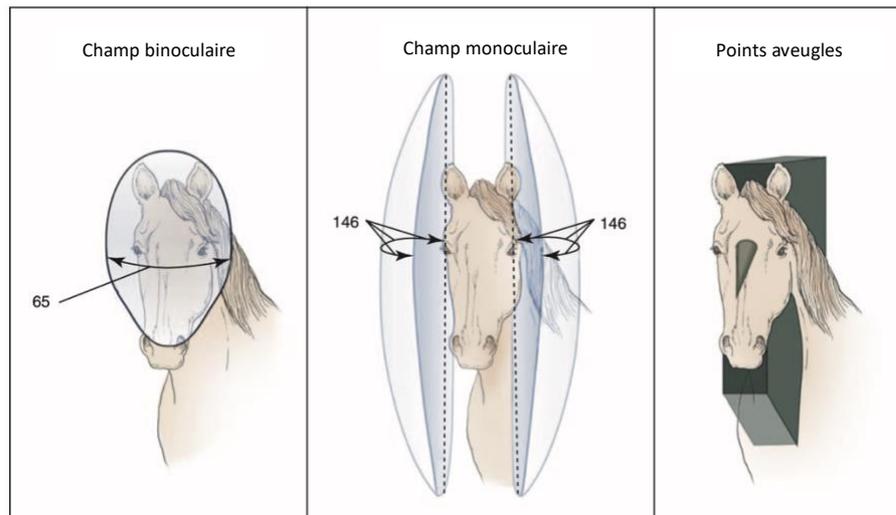


Figure 1 : Champs visuels du cheval, modifié d'après (1)  
Le champ binoculaire s'étend à 65° tandis que le champ monoculaire s'étend à 146° pour chaque œil. Les points aveugles sont réduits.

## I. Rappel d'anatomie générale du globe oculaire

Il a été mis en évidence que le globe oculaire est composé de trois principales couches. La couche externe fibreuse est formée par un segment postérieur opaque : la sclère, poursuivie par une portion antérieure transparente : la cornée. Elle assure la protection et le maintien du globe. La couche suivante est l'uvée qui est composée de la choroïde, des corps ciliaires et de l'iris. Elle est richement vascularisée et pigmentée et assure à la fois le rôle nutritif, l'évacuation des déchets et joue un rôle dans la modification de l'intensité lumineuse. La rétine et le nerf optique forment la dernière couche ou couche nerveuse, responsable de la transmission de l'information visuelle au cerveau (Figure 2). Ces couches concentriques entourent le milieu interne et transparent de l'œil composé de l'humeur aqueuse, du cristallin et de l'humeur vitreuse qui réfractent et transmettent la lumière jusqu'à la rétine, tout en assurant la pression interne nécessaire à l'intégrité du globe. (2,3)

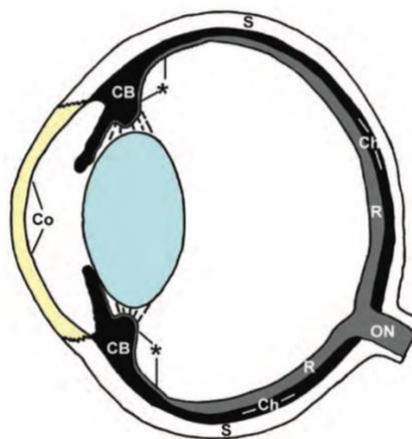
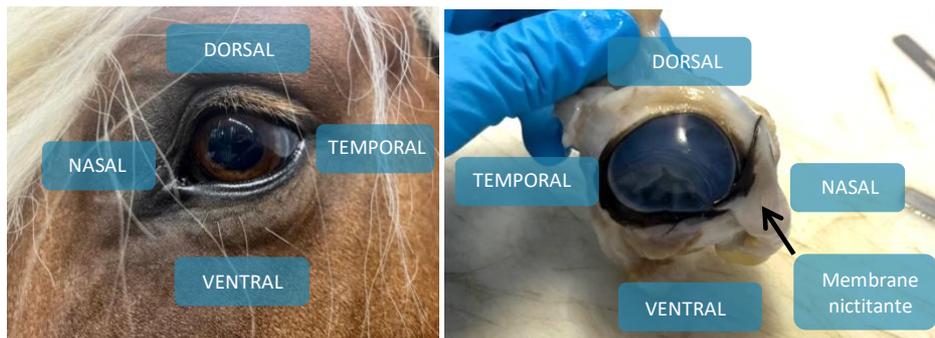


Figure 2 : Anatomie de l'œil en vue latérale, d'après (2)  
Couche jaune et blanche : tunique fibreuse ; Couche noire : uvée ; Couche grise : tunique nerveuse  
Co : cornée ; S : sclère ; Ch : choroïde ; CB : corps ciliaire ; I : iris ; R : rétine ; ON : nerf optique

## II. Orientation de l'œil

L'œil est de forme sphérique, ce qui lui confère trois axes (antéro-postérieur, horizontal, et vertical) de dimensions quasi identiques malgré un très léger aplatissement antéro-postérieur. Pour orienter un œil issu d'énucléation, il est possible d'utiliser les critères suivants : la cornée est plus large sur le plan horizontal, le nerf optique se trouve en position médio-ventrale et légèrement latérale par rapport au plan sagittal, enfin les restes de membrane nictitante se trouveront en position médiale. (2)

Ceci permet donc de déterminer facilement les pôles dorsal, ventral, médial/nasal et latéral/temporal des yeux traités (*Figure 3*).



*Figure 3 : Orientation de l'œil (photographies Juliette Lafitte)*

*Position des pôles dorsal, ventral, nasal, temporal et de la membrane nictitante sur un cheval Comtois et sur un œil énucléé.*

## III. La couche externe

La couche sclérocornéenne forme une capsule fibroélastique résistante autour de l'œil. Les cinq sixièmes postérieurs correspondent à la sclère ou sclérotique qui est opaque. C'est le lieu d'insertion des muscles extraoculaires, tandis que la portion antérieure et transparente constitue la cornée (3).

### 1. La cornée

La cornée est la portion antérieure et transparente de la tunique fibreuse du globe, faisant protrusion au pôle rostral de celui-ci. Elle transmet et réfracte la lumière qui la traverse grâce à son caractère convexe en face externe et concave en face interne. Son entretien, c'est-à-dire sa nutrition et son nettoyage, est assuré par l'humeur aqueuse, le film lacrymal précornéen, et par diffusion au travers des vaisseaux limbiques. Elle est richement innervée, essentiellement par des nocicepteurs. La cornée se compose de quatre couches de la plus externe à la plus interne : l'épithélium, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium (*Figure 4&5*) (3).

**1.1 L'ÉPITHELIUM** non kératinisé, squameux et stratifié présente des microplis à l'apex retenant le film lacrymal. Il est composé de huit à 12 couches cellulaires lui conférant une épaisseur de 117 à 141  $\mu\text{m}$  d'épaisseur soit environ 10 % de l'épaisseur totale de la cornée (2). Les cellules sont organisées pour remplacer au fur à mesure les cellules les plus superficielles en desquamation. Les cellules basales sont de grandes cellules avec une base plate et un apex

arrondi qui sont solidement ancrées par des hémidesmosomes à la membrane basale. Cette membrane sert de barrière empêchant l'eau de rentrer dans le stroma cornéen.

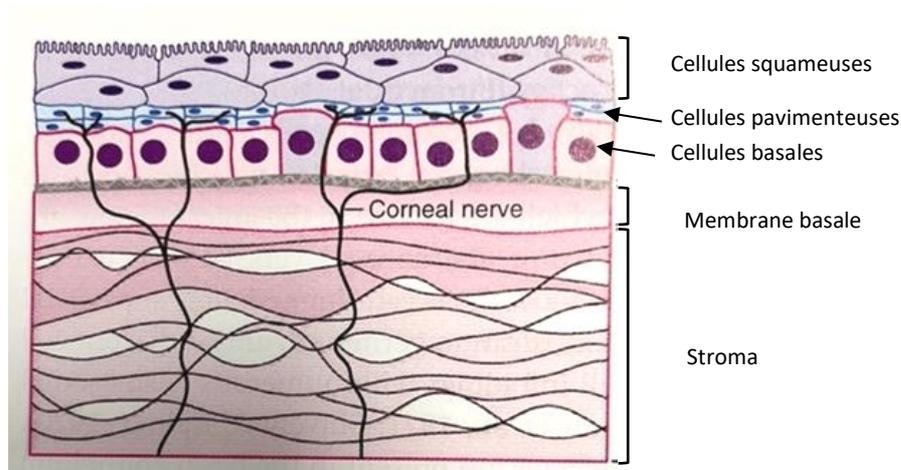


Figure 4 : Schéma de coupe histologique d'épithélium cornéen

Deux-trois couches de cellules squameuses non kératinisées, deux-trois couches de cellules pavimenteuses, une couche de cellules basales, la membrane basale, et les nerfs cornéens, d'après (3)

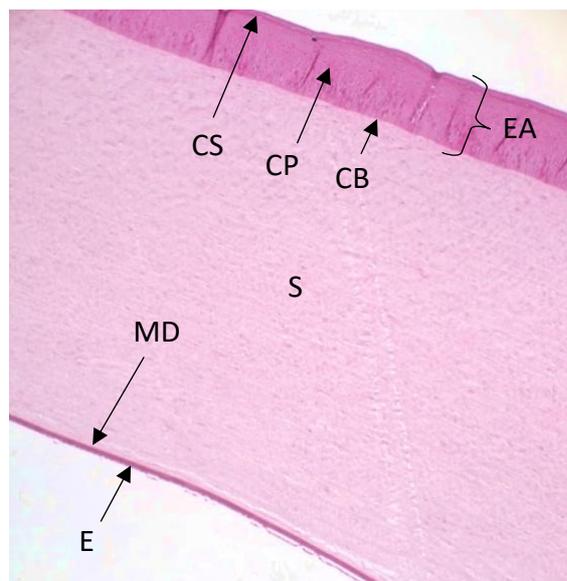


Figure 5 : Coupe histologique de cornée (photographie Juliette Lafitte)

EA : Épithélium antérieur, S : stroma, MD : Membrane de Descemet, E : endothélium, CB : cellules basales, CP : cellules pavimenteuses et CS : cellules squameuses

**1.2 LE STROMA** correspond à environ 90 % de l'épaisseur de la cornée et est composé de lamelles transparentes de collagène, de protéoglycanes associés à des GAGs, et des glycoprotéines. Entre les lamelles se trouvent de rares kératinocytes (fibroblastes à noyau allongé et à cytoplasme peu abondant) dont les extensions forment et maintiennent les lamelles du stroma. Ils synthétisent également la substance fondamentale dans laquelle baignent les lamelles et les kératinocytes. Toutes les fibres de collagène d'une lamelle sont parallèles mais varient beaucoup d'orientation entre les différentes lamelles. L'organisation précise de ces lamelles assure la transparence de la cornée (99 % de la lumière transmise d'après (4)). Cette transparence dépend aussi de la bonne hydratation du stroma, dont il a été montré qu'elle devait être comprise entre 72 et 78 % (5).

**1.3. LA MEMBRANE DE DESCHEMET** est formée de microfilaments intercroisés de manière hexagonale contenant du collagène de type VIII (inhabituel dans les autres membranes basales). Elle est synthétisée par les cellules endothéliales adjacentes.

**1.4. L'ENDOTHELIUM** est un épithélium pavimenteux simple avec une seule rangée de cellules polygonales, squameux. Sa fonction est double : il évacue l'eau du stroma via des pompes énergie dépendantes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (ATPase et anhydrase carbonique) afin d'éviter l'hydratation excessive du stroma qui causerait l'opacification de la cornée, et il produit les protéines nécessaires à la formation de la membrane de Descemet (3).

## 2. La sclère

La sclère constitue le blanc de l'œil et comporte trois couches qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : le tissu épiscléral vascularisé, le stroma (tissu conjonctif dense constitué de collagène) et la suprachoroïde (tissu conjonctif lâche contenant des fibroblastes et des mélanocytes) (6).

## 3. Le limbe

Au niveau de la jonction entre la cornée et la sclère, il a été mis en évidence que la sclère passait au-dessus de la cornée. L'épithélium cornéen se changeait progressivement en un épithélium conjonctif. Les fibres organisées de collagène du stroma devenaient plus désorganisées et associées à des fibres élastiques. La membrane limitante (de Descemet) se séparait et les cellules de l'endothélium devenaient plus larges. Les seuls vaisseaux qui alimentaient la cornée se trouvaient au niveau du limbe (7).

# IV. L'uvé

L'uvé correspond à la tunique vasculaire qui est pigmentée et richement vascularisée. Elle contient également des muscles lisses (6).

## 1. La choroïde

La choroïde repose entre la sclère et la rétine, au niveau des cinq sixièmes postérieurs de l'œil et elle représente le support nutritif de la rétine. Sa riche pigmentation permet l'absorption de la lumière traversée par la rétine. Elle est composée de quatre couches :

- la supra choroïde contient des fibroblastes et des mélanocytes ;
- la couche des vaisseaux contient de gros vaisseaux sanguins ;
- la couche choriocapillaire contient des capillaires ;
- la membrane de Bruch est située entre la choroïde et la rétine et comporte une lame basale et des fibres de collagène et élastiques.

## 2. Le corps ciliaire

C'est la partie de l'uvé située entre l'*ora serrata* et l'iris, correspondant à un épaissement circonférentiel de l'uvé sous le limbe. Il est composé de nombreux procès ciliaires qui sont des replis radiaires sécrétant l'humeur aqueuse et formant la couronne ciliaire à laquelle est fixé le ligament suspenseur du cristallin ou zonule. Il contient trois couches de muscles lisses

dont le tonus contrôle la forme du cristallin par l'intermédiaire du ligament suspenseur. Il est en continuité avec la couche des vaisseaux et la couche choriocapillaire. La face interne du corps ciliaire est bordée par une double couche d'épithélium cubique contenant une couche interne non pigmentée et une couche externe pigmentée. La couche la plus profonde, très pigmentée correspond au prolongement antérieur de la couche épithéliale pigmentaire de la rétine, tandis que la couche superficielle non pigmentée est l'extension antérieure non photosensible de la couche des photorécepteurs de la rétine (Figure 6).

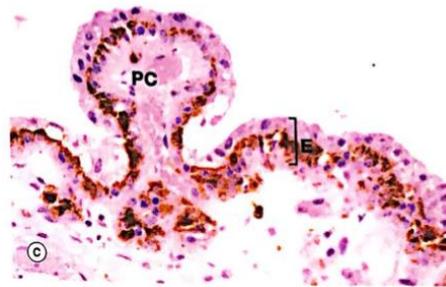


Figure 6 : Coupe histologique du corps ciliaire, d'après (7)  
PC : Procès ciliaire ; E : Épithélium cubique

### 3. l'iris

L'iris est la partie la plus antérieure de la couche uvéale de l'œil. Il naît du corps ciliaire et forme un diaphragme devant le cristallin, divisant ainsi le compartiment antérieur de l'œil en une chambre postérieure et une chambre antérieure, qui communiquent entre elles par la pupille. Il fonctionne comme un diaphragme variable qui règle la quantité de lumière atteignant la rétine. Les chambres antérieures et postérieures sont remplies d'humeur aqueuse sécrétée dans la chambre antérieure par le corps ciliaire et circulant à travers la pupille pour se drainer dans le canal de Schlemm, situé à l'angle de la chambre antérieure. L'humeur aqueuse est à la fois un milieu nutritif pour les tissus non vascularisés comme la cornée et le cristallin, un milieu transparent permettant la diffusion de la lumière, et un liquide dont le volume et la pression maintiennent la forme de la cornée (3,8).

L'iris est constitué (Figure 7) :

- du stroma irien qui correspond à la majeure partie de l'iris. C'est un tissu lâche très vascularisée pigmenté en raison de la présence de nombreux mélanocytes dispersés dans son chorion, lui-même composé d'un maillage lâche de fibres de collagène et de matrice amorphe. Il est bordé à sa surface antérieure par une couche discontinue de fibroblastes et de mélanocytes non vascularisés. Il contient également les fibres lisses du muscles sphincter de la pupille, orientées de manière circulaire ;
- d'un épithélium postérieur composé d'une bicouche de cellules épithéliales opposées par leur partie apicale. La couche interne ou postérieure de l'iris est fortement pigmentée et provient du prolongement de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire. La couche antérieure ou externe est légèrement pigmentée et provient de l'épithélium pigmenté du corps ciliaire. Elle forme une lame de cellules myoépithéliales constituant le muscle dilatateur de la pupille dans leur partie basale, et une véritable structure épithéliale dans leur partie apicale (3).

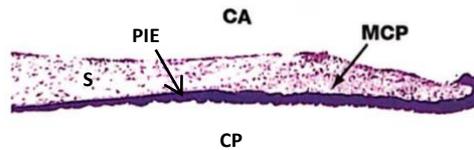


Figure 7 : Coupe histologique d'iris, modifié d'après (8)

CA : Chambre Antérieure ; CP : Chambre Postérieure ; MCP : Muscle Constrictor ou Sphincter de la pupille ; S : Stroma ; PIE : Épithélium Postérieur de l'Iris

Chez les ongulés, une particularité anatomique a été mise en évidence : il s'agit des grains iriens, aussi appelés *granula iridica* ou encore *corpora nigra*. Ce sont de petites masses noires, visibles à l'œil nu qui se trouvent aux marges dorsales et ventrales de la pupille. Il s'agit en fait de proliférations locales des deux couches épithéliales de l'iris qui se projettent dans la chambre antérieure (Figure 8). Ils agissent comme des pare-soleil envers les rayons lumineux venant du dessus et ceux réfléchis sur le sol venant du dessous. Ils complètent ainsi la contraction pupillaire lorsque la lumière est très vive, pouvant même fusionner au centre de la pupille. De plus, ils sécrètent de l'humeur aqueuse et les quelques myocytes qui se trouvent parfois dans la partie basale de ces grains iriens suggèrent qu'ils ont également un rôle actif dans le changement de taille de la pupille (3).

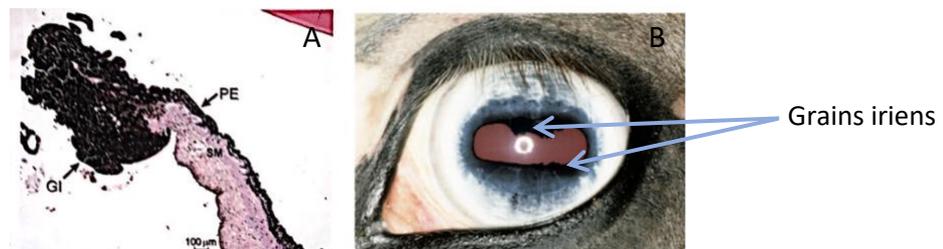


Figure 8 : (A) Microphotographie d'un grain irien, d'après (7) (B) Photographie d'un œil avec grains iriens, d'après (1)  
SM : Muscle sphincter ; PE : Épithélium postérieur ; GI : Grain irien

## V. La couche nerveuse

### 1. La rétine visuelle

Il a été montré que la rétine photosensible formait la couche de revêtement la plus interne du compartiment postérieur de l'œil, et se terminait au niveau d'une ligne festonnée en arrière du corps ciliaire appelée *ora serrata*. L'axe visuel de l'œil passe par une dépression de la rétine appelée *fovéa*, qui est entourée d'une zone pigmentée jaune appelée tâche jaune ou *macula lutea*. La fovéa correspond à la zone l'acuité visuelle maximale. En arrière, les fibres nerveuses afférentes provenant de la rétine convergent pour former le nerf optique qui quitte l'œil à travers une région de la sclère appelé lame criblée. La rétine recouvrant la lame criblée est dépourvue de photorécepteur d'où son nom de tâche aveugle (Figure 9) (8).

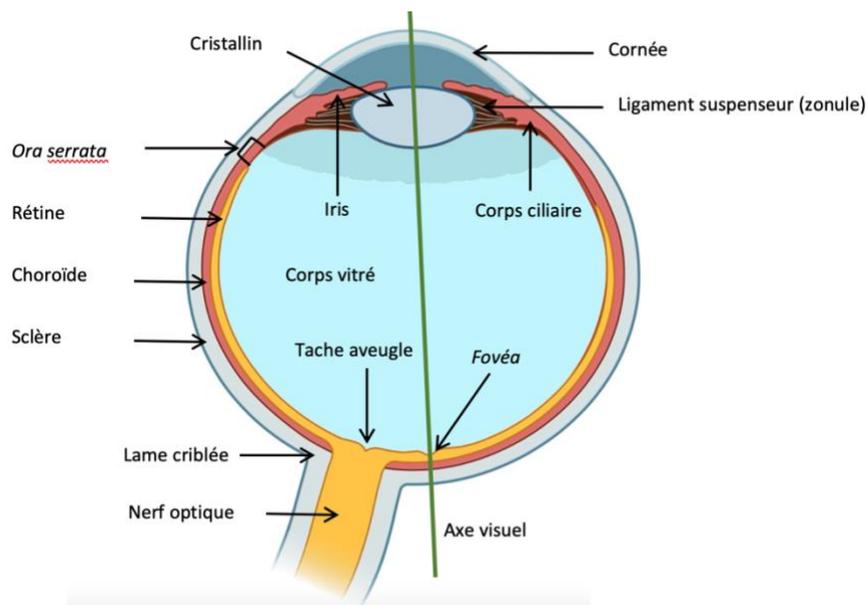


Figure 9 : Anatomie de l'œil en vue dorsale, modifié d'après (8)

La rétine visuelle tapisse le compartiment postérieur de l'œil en commençant de part et d'autre au niveau de l'ora serrata. La fovéa est une dépression de la rétine qui correspond à la zone d'acuité maximale. Les fibres nerveuses provenant de la rétine se rejoignent ensuite au niveau de la tache aveugle qui est dépourvue de photorécepteurs, et forment le nerf optique.

La rétine visuelle est composée de trois types de cellules : des neurones, des cellules épithéliales pigmentaires de soutien, et des neurones. Les neurones se répartissent eux-mêmes en trois groupes fonctionnels : les photorécepteurs (cellules à cônes et à bâtonnets), les cellules des fibres afférentes passant dans le nerf optique, et un groupe de neurones interposés entre ces deux premiers types qui intègre l'influx sensoriel venant des photorécepteurs, avant de le transmettre au cortex cérébral. Ces neurones intégrateurs sont aussi de trois types : cellules bipolaires, cellules horizontales, et cellules à amacrine.

La rétine visuelle a la structure histologique suivante, de la couche la plus externe de l'œil à la plus interne en contact avec l'humeur aqueuse (Figure 10) :

- **L'ÉPITHELIUM** pigmentaire (RPE) adhérent à la choroïde, constitué d'une assise monocellulaire reposant sur la membrane de Bruch qui la sépare de la choroïde ;
- **LA COUCHE DES CONES** et bâtonnets ;
- **LA MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE**, formée par les complexes de jonction des photorécepteurs et des prolongements des cellules de soutien dites cellules de Müller. Ce n'est pas une vraie membrane mais une fine structure éosinophile ;
- **LA COUCHE DES GRAINS EXTERNES**, constituée des corps cellulaires des photorécepteurs avec uniquement des cônes au niveau de la *fovea centralis* ;
- **LA COUCHE PLEXIFORME EXTERNE**, qui est le siège des synapses entre les axones des photorécepteurs et les prolongements des cellules bipolaires et horizontales ;
- **LA COUCHE DES GRAINS INTERNES**, contenant les corps cellulaires des cellules de Müller, des cellules amacrines (cellules d'association), des cellules bipolaires et des cellules horizontales ;

- **LA COUCHE PLEXIFORME INTERNE**, contenant les connexions synaptiques entre les dendrites des cellules ganglionnaires et les axones des cellules bipolaires. Elle contient aussi les prolongements des cellules de Müller et des cellules amacrines ;
- **LA COUCHE DES CELLULES GANGLIONNAIRES**, contenant les corps cellulaires des neurones multipolaires dont les axones forment le nerf optique et les cellules gliales ;
- **LA COUCHE DES FIBRES DU NERF OPTIQUE**, constituée par les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires rassemblées ;
- **LA MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE**, partie la plus interne de la rétine du corps vitré qui comporte l'extrémité des prolongements cytoplasmiques des cellules de Müller (8).

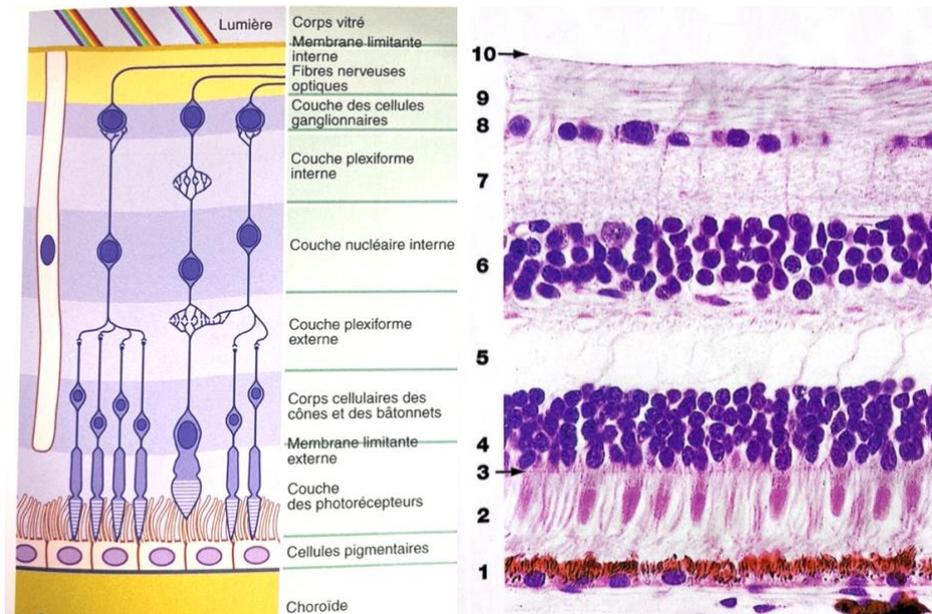


Figure 10 : Représentation schématique de la rétine et coupe histologique de rétine, d'après (8)  
 De la couche externe (en bas) à la plus interne (en haut) : les cellules épithéliales pigmentées (1), les photorécepteurs (2), la membrane limitante externe (3), la couche des grains externe constituée des corps cellulaires des photorécepteurs (4), la couche plexiforme externe (5), la couche nucléaire externe (6), la couche plexiforme interne (7), les cellules ganglionnaires (8), les fibres du nerf optique (9), la membrane limitante interne (10).

## 2. La rétine ciliaire et la rétine irienne

En région ciliaire et irienne, la rétine correspond à une fine couche épithéliale de cellules prismatiques et pigmentées (6).

## VI. Le cristallin

Le cristallin est une lentille élastique biconvexe et transparente qui fait converger les rayons lumineux sur la rétine. Associé au ligament suspenseur et au corps ciliaire, il délimite le compartiment antérieur et le compartiment postérieur. Ce dernier est rempli d'un gel transparent appelé corps vitré qui soutient le cristallin et la rétine de l'intérieur. Il représente également un milieu optique ne modifiant pas l'indice de réfraction du cristallin. Les cellules du cristallin sont des cellules épithéliales très modifiées. Les cellules centrales mûrissent en perdant leur noyau pour former les fibres cristallines en prismes hexagonaux très allongés. Le cristallin comprend trois couches (Figure 11) :

- une épaisse membrane basale épithéliale constituant la capsule du cristallin ;
- un épithélium cubique simple sur la face antérieure de cellules ayant gardé leur noyau qui fusionnent avec les cellules prolifératives résiduelles du bord équatorial du cristallin. Cette couche cellulaire repose sous la capsule et n'existe pas au niveau de la face postérieure du cristallin ;
- des fibres cristalliennes qui sont des cellules épithéliales modifiées provenant de l'équateur du cristallin.

La substance cristallienne est particulièrement exposée aux distorsions artéfactuelles au cours des préparations histologiques (8).

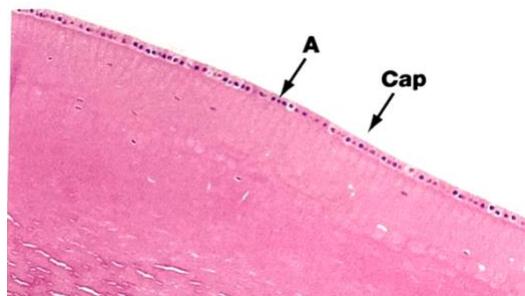


Figure 11 : Coupe histologique du cristallin, d'après (8)  
A : épithélium cubique antérieur ; Cap : capsule

## B. LA RACE COMTOIS

### I. L'histoire du cheval Comtois

La race Comtois a connu une période de gloire à l'heure de ses origines jusqu'à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, au cours duquel divers événements historiques ont précipité sa chute. Au XIX<sup>e</sup> siècle, ce déclin s'est accentué, quasiment jusqu'à l'épuisement de la race, en raison des prélèvements importants faits par l'armée, et de la mauvaise politique appliquée à tout l'élevage français. Ce n'est qu'à la fin du XX<sup>e</sup> siècle qu'un regain pour la race lui permettra d'enregistrer une augmentation des effectifs (9).

#### 1. Origines : du Ve au XIXe siècle

Le cheval Comtois aussi appelé Franc-Comtois ou Trait Comtois, est originaire comme son nom l'indique, de Franche-Comté, région à l'Est de la France, autrefois appelée Séquanie. C'est le plus probablement au V<sup>e</sup> siècle, vers 410, que les Burgondes (peuplade germanique provenant de Poméranie et de la Baltique) envahissent la Gaule, emmenant avec eux de nombreux chevaux de race germanique *Equus caballus germanicus*. Dès l'époque romaine, on commence à écrire sur ce petit cheval rustique et de bon caractère des montagnes de Franche-Comté, comme en témoigne l'écrit de Vegece dans son *Digesta artis mulomedicæ* (traité sur l'art vétérinaire) où il qualifie les chevaux des montagnes du Doubs comme « bons et de longue durée au travail » (9,10).

Plus tard au Moyen-Âge, les croisés de Franche-Comté partent à la guerre sainte sur des chevaux du pays (11). Au XVI<sup>e</sup> siècle, il est le fidèle destrier des seigneurs de Franche-Comté qui s'adonnent aux tournois qui sont alors très à la mode. En 1590, Gollut déclarait « il est prompt et vite à la course (...) les hommes de guerre le choisissent (...) parce qu'ils le connaissent comme courageux, ne refusant pas le choc, long à la peine et ne se dégoûtant pas facilement » (9,11).

Jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle, le Comtois ne quitte les pâturages du haut Doubs que pour les conflits gallo-romains et les croisades. Puis il gagne la Bourgogne au milieu du XVI<sup>e</sup> siècle et il devient également très demandé par les italiens au XVII<sup>e</sup> siècle. Cheval guerrier, il est également utilisé lors de la guerre de dix ans (1635-1645), puis réquisitionné lors de la Révolution. Louis XIV puis Napoléon I<sup>er</sup> l'adoptèrent aussi bien pour leur cavalerie que pour tirer artillerie et carrosses. Le comte de Montendre écrira d'ailleurs plus tard à propos des guerres napoléoniennes qu'« elles n'ont eu que l'avantage de mettre en valeur à côté du cheval ardennais la rusticité et le courage des chevaux comtois ». Au cours du XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècle, le Comtois se répand en Champagne, en Brie, dans le Berry, le Nivernais, la Bresse, et le Lyonnais. C'est Damalix l'aîné, artiste vétérinaire à Besançon, qui réalise la première description du Comtois : « je fus agréablement surpris à ma première visite en 1774 à Avoudrey, Fuans, Morteau, le Russey, Maîche, de voir des chevaux de forte taille et d'une structure solide et régulière, la tête assez belle et bien placée, l'œil vif, l'encolure bien rouée et ornée d'une crinière longue et touffue, le garrot relevé, le poitrail est bien ouvert, la côte arrondie, le rein double, les jambes non trop garnies de poils, un bon aplomb une démarche fière et assurée. » (12)

À cette époque, le Comtois est très utilisé dans les activités de commerce jusqu'à l'arrivée des chemins de fer (première ligne mise en service en 1827), ou encore pour tirer des diligences de « malle poste » pour acheminer le courrier. Il est aussi à l'attelage des médecins, commerçants ou encore vétérinaires. Enfin, il trouve sa place dans les campagnes franc-comtoises en tant que compagnon de labeur quotidien de nombreux paysans. En effet il est essentiel pour effectuer les travaux des champs comme le labour, le passage de la herse, la récolte des fourrages, le débardage des bois ou le travail de la vigne (*Figure 12*) (9,11,13).



*Figure 12 : Comtois au travail*

*De gauche à droite : Tandem prêt à partir en livraison, attelage en paire emmenant les mariés, deux étalons à la charrue, d'après (11)*

Par ailleurs, au début des années 1800, la mode est au croisement avec les races de selle. Ceci accroît le déclin des races de trait comme la race Comtoise. Le ministère de l'intérieur pense alors que les chevaux du Doubs ne peuvent s'améliorer que par leur croisement avec des étalons de races supérieures, telles que le Pur-sang Anglais, l'Anglo-normand ou le Normand. On peut notamment noter en 1829 la création de prime de conservation qui sont attribués

aux éleveurs qui détiennent les juments et les pouliches les plus fines. En 1860, la volonté gouvernementale s'intensifie puisque celui-ci retire tous les étalons de trait des haras. Il ne reste alors que 17 étalons approuvés ou autorisés dans le Doubs. À partir de 1870, les éleveurs de la région s'opposent à ces directives et choisissent de croiser leurs chevaux avec des Percherons et des Traits Bretons, mais le résultat n'est pas plus réussi. Ces différents croisements infructueux mènent le Comtois de l'époque à être décrit comme un modèle de laideur lent, mou, et défectueux dans sa conformation (Figures 13&14) (9,14,15).

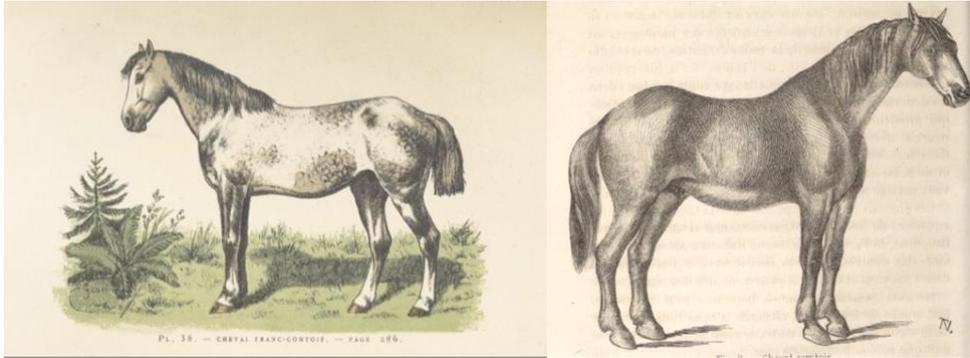


Figure 13 : Le cheval Comtois en 1895, d'après (15)      Figure 14 : Le cheval Comtois en 1896, d'après (14)  
 Résultat de conformation et d'aspect des chevaux Comtois suite aux croisements effectués avec des chevaux de races supérieures comme le Pur-sang Anglais, l'Anglo-normand ou le Normand, puis avec des races de trait comme le Percheron ou le Trait Berton.

## 2. Prise en charge de la race à partir du XX<sup>e</sup> siècle

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, la race Comtoise traverse une grande crise et son avenir semble bien compromis. Mais l'insistance des conseillers généraux de toute la France et des éleveurs de chevaux de trait auprès des haras nationaux et de l'état, finissent par porter leurs fruits au début du XX<sup>e</sup> siècle. En effet, les haras décident en 1905 d'acheter en Belgique un étalon ardennais nommé Beuzet, de robe rouanne, de 1m58 au garrot, qui aura un très grand succès, entraînant assez vite l'arrivée d'autres étalons ardennais. Ce croisement est une réussite totale puisqu'il apporte au Comtois des caractéristiques morphologiques intéressantes comme une profondeur de poitrine, des membres plus forts, et une taille au garrot plus élevée (9).

En 1910, le premier concours d'élevage a lieu à Maîche (Doubs), puis en 1919, quelques éleveurs constituent le « Syndicat d'élevage du cheval Comtois » et créent en même temps le stud-book de la race. Son but est alors d'améliorer la race grâce à une sélection rationnelle pour retrouver une race homogène et harmonieuse. Il permet notamment à un concours d'étalons de voir le jour en 1921 dont les règles évolueront dans le temps (9,13).

À cette même époque, on note une prédominance de la robe baie chez les étalons (90 %), quelques cas de robes noires, et très peu de robes alezan. La taille varie alors entre 1m43 et 1m57 au garrot. À partir des années 1940, la robe évolue cette fois-ci vers les modèles alezan ou rouan. Cette évolution est la conséquence de l'arrivée d'un étalon ardennais alezan nommé Questeur, qui donnera 60 géniteurs dont les deux tiers présentent une robe alezane avec une crinière très longue et soyeuse caractéristique du Comtois actuel (9,11).

## II. Le Comtois aujourd'hui

Actuellement, et depuis janvier 2003, le syndicat s'est changé en association : l'Association Nationale du Cheval de Trait Comtois (ANCTC). Ses buts sont la défense des intérêts des éleveurs, la promotion de la production dans tous les débouchés. Dans cet objectif, l'association tente de développer de nouveaux marchés et de renforcer les débouchés existants : le marché boucher, le loisir avec une labellisation Comtois dressé à l'attelage, le retour à la traction animale dans le travail des vignes, ou encore le débardage. On note d'ailleurs un regain d'intérêt pour la traction animale dans le cadre des réflexions écologiques actuelles (10,13).

Depuis 2002, en France, la race Comtoise représente la deuxième race en terme de nombre de saillies (derrière le trotteur) et la quatrième race en terme de nombre d'élevages (derrière le Selle Français, le Trotteur, et le Pur-sang) (16).

D'après le stud-book actuel, le standard de la race Comtoise est le suivant : « un format moyen avec une taille variant de 1,50 à 1,65m au garrot pour un poids variant de 650 à 800kg environ. Sa tête est expressive avec un œil vif et des petites oreilles très mobiles et bien plantées. Son avant main est puissante avec une encolure droite et musclée, une épaule longue, inclinée et large, un garrot bien sorti, un poitrail large et une poitrine profonde. Son corps est compact avec une côte arrondie mais sans excès, un dos droit et des reins courts et bien attachés , une croupe large avec une cuisse bien descendue. Ses membres sont secs et bien trempés avec des articulations fortes, des tendons et des jarrets nets et sans tare, et de bons aplombs. Enfin sa robe caractéristique est le plus souvent alezan foncé ou cuivré avec des crins lavés. La robe baie est rare mais acceptée. Les balzanes et listes en tête sont à éviter, par contre un frison clair couvrant les tendons est apprécié » (13).

D'après l'IFCE, on comptait 2015 éleveurs de Comtois en 2020 contre 2 337 en 2015. De même, une baisse de 3 % du nombre d'étalons a été observée en un an, avec une tendance générale à la baisse depuis plusieurs années (707 en 2021 contre 803 en 2015). Cependant, 3203 naissances ont été recensées en 2020, représentant une légère hausse de 2 % par rapport à 2019, mais une baisse de 200 naissances par rapport à 2015. Par ailleurs 30 % de Comtois étaient immatriculés en Franche-Comté en 2020 (Figure 15) (16).

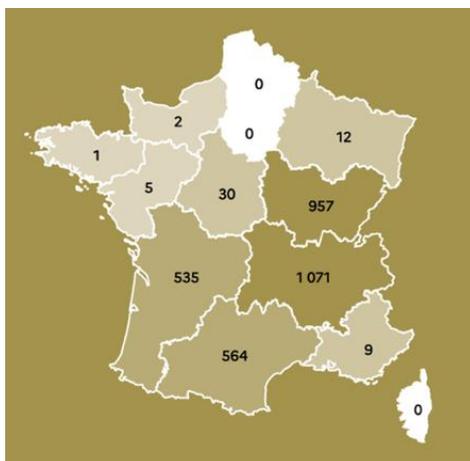


Figure 15 : Répartition démographique du Comtois en France, d'après (12) au 20/10/2021.  
En 2020, la majorité des Comtois étaient immatriculés en région Auvergne Rhône-Alpes (1071) et en Franche Comté (957).

### III. La consanguinité chez le Comtois

La consanguinité est devenue un sujet de préoccupation dans la race Comtoise, à partir de la renaissance de la race au début du 20<sup>e</sup> siècle. En effet, le sauvetage de la race s'est fait à partir de quelques chevaux de race Ardennaise, qui ont été largement utilisés. De plus, le choix des étalons s'est longtemps fait en fonction de leur morphologie, sans se soucier de leurs origines. On peut notamment citer le premier étalon Ardennais, Beuzet, qui fut envoyé en 1905 à la station de Maîche, ou encore Donck, en 1927 qui fit son apparition dans la campagne doubiste et resta en service durant 16 ans, donnant de nombreux fils dont plusieurs devinrent également des étalons. Le plus connu d'entre eux, Jongleur, engendra à son tour Questeur, qui donna naissance à 21 étalons dont six furent achetés par les haras (*Figures 16&17*) (11,13).

En 1962, parmi 83 étalons faisant de la monte, 35 avaient du sang de Questeur. En 2005, parmi 153 étalons en activité 100 % descendaient de Donck, dont la quasi-totalité par Questeur.

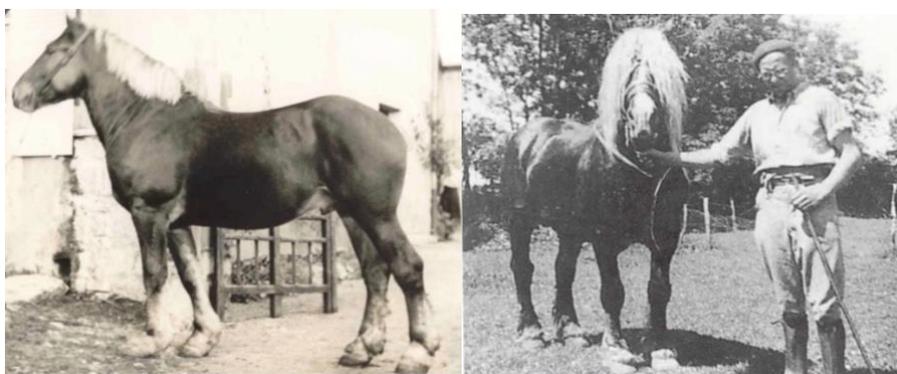


Figure 16 : Jongleur (à gauche) et Questeur (à droite), d'après (13)

Jongleur est un étalon croisé Ardennais et Comtois ayant grandement participé aux programmes de reproduction de la race Comtoise au début du 20<sup>e</sup> siècle. Questeur, son fils, né en 1938, fut également un étalon fondateur pour la race Comtoise

Une analyse réalisée par Louis-Bertrand Poux (9) sur 10 ans et regroupant 743 étalons de Franche-Comté, a montré que 245 d'entre eux avaient au moins un ancêtre commun parmi les aïeux pris sur quatre générations, soit environ 33 %. Plus précisément, 21 d'entre eux avaient un coefficient de consanguinité supérieure à 5 %, 47 avaient un coefficient compris entre 3 et 5 %, 81 avaient un coefficient compris entre 1 et 3 %, et 96 étaient dotés d'un coefficient inférieur à 1 %. La consanguinité était donc non négligeable, mais cette consanguinité évoluait à bas bruit puisque moins de 3 % des individus avaient un coefficient supérieur à 5 % (*Tableau I & Figure 17*) (9).

Tableau I : Coefficients de consanguinité chez 245 étalons Comtois, d'après (9).

Étude réalisée entre 1995 et 2005 chez 743 étalons reproducteurs Comtois dont 33 % (n=245) étaient consanguins.

Coefficient de consanguinité	Nombre	Pourcentage de l'effectif total
Supérieur à 5%	21	2,8 %
3 – 5 %	47	6,3 %
1 – 3 %	81	10,9 %
Inférieur à 1 %	96	12,9 %

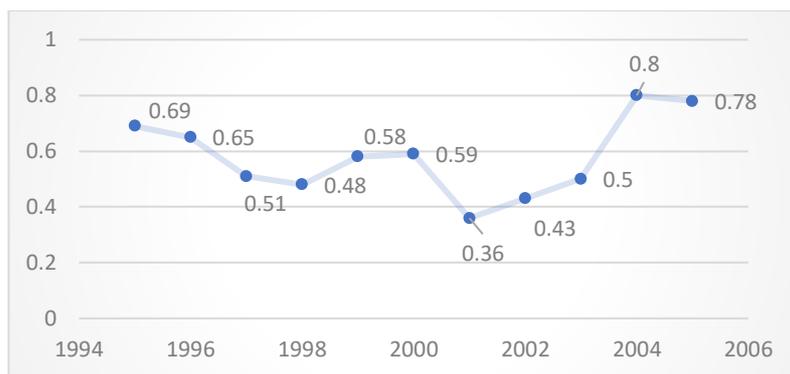


Figure 17 : Figure 18 : Évolution du coefficient moyen de consanguinité  
Étude réalisée entre 1995 et 2005 chez 743 étalons reproducteurs Comtois, d'après (9).

## C. LA ROBE DU COMTOIS

### I. Généralités sur la génétique des robes équines

#### 1. Les robes de base

Il a été référencé trois couleurs de robes de base chez les chevaux : l'alezan, le noir, et le bai. Ces couleurs reposent sur deux pigments : l'eumélanine (pigment brun-noir) et la phéomélanine (pigment jaune-rouge). Selon la répartition de ces deux pigments, la robe sera soit entièrement noire, soit rouge mais aux extrémités noires (robe baie) soit entièrement jaune rouge (robe alezane). Par ailleurs, chacune de ces trois robes de base présente une grande variété de teintes et de nuances (17).

Selon l'Institut Français du Cheval et de l'Équitation (IFCE), la robe noire se caractérise par des poils, des crins et une peau noirs avec des yeux foncés. Le bai se caractérise par des poils fauves (teintes variables), des crins et des extrémités (bas des membres, bout du nez, bout des oreilles) noirs, la peau noire et les yeux foncés. Enfin, l'alezan est caractérisé par des poils et des crins fauves (variantes possibles), une peau parfois assez claire mais pas rose, et des yeux foncés. « Les crins peuvent être plus clairs que la robe mais en aucun cas, les extrémités (le bas des membres, le bout du nez et le bout des oreilles) ou les crins ne peuvent être noirs » (18).

Plusieurs locus et gènes ont été identifiés pour la couleur de la robe du cheval (17). Nous ne présenterons ici que les locus et gènes impliqués dans la robe du Comtois.

#### a) **LE LOCUS *EXTENSION* ET LE GENE *MC1R* (*MELANOCORTIN-1 RECEPTOR*)**

Ce locus est responsable de la présence ou non du pigment noir. Il code le récepteur à la melanocortin-1 ou MC1R localisé à la surface des mélanocytes. Ce récepteur est activé par l'hormone de stimulation du mélanocyte (MSH) qui active une cascade de réactions chimiques aboutissant à la production d'eumélanine. Selon l'allèle, le gène déterminera si le cheval est alezan (sans poils noirs) ou bai/noir (avec présence du poils noirs). Deux allèles ont été identifiés :

- *E* allèle sauvage dominant qui permet la production des pigments noir et rouge ;
- *e* allèle muté récessif qui ne permet pas la production du pigment noir.

Les chevaux avec un génotype *e/e* ont un récepteur inactif, rendant impossible la transmission du message de la MSH.

L'allèle *E* est dominant par rapport à l'allèle *e*. Un cheval alezan possède donc toujours deux allèles *e*, il est homozygote *e/e* (17).

### b) LE LOCUS *AGOUTI* ET LE GENE *ASIP* (*AGOUTI SIGNALING PROTEIN*)

Ce locus code la protéine ASIP qui restreint ou non les pigments noirs aux extrémités du cheval (crins, membres). En effet cette protéine a la capacité de bloquer le récepteur MC1R. Lorsque le récepteur est bloqué, il n'y a pas de stimulus pour la production d'eumélanine, donc seule la synthèse de phéomélanine se produit (19). Deux allèles ont été identifiés :

- *A* allèle dominant qui restreint le noir aux extrémités.
- *a* allèle récessif qui conduit à l'absence de phéomélanine.

C'est ce gène qui différencie les chevaux noirs des chevaux bais. Il n'a aucun effet sur les chevaux alezan car ces derniers ne produisent pas d'eumélanine du fait de la présence de la mutation *e*. On parle d'épistasie pour qualifier cette interaction (17).

La *Figure 19* présente un résumé de l'action de ASIP et MC1R sur la robe.

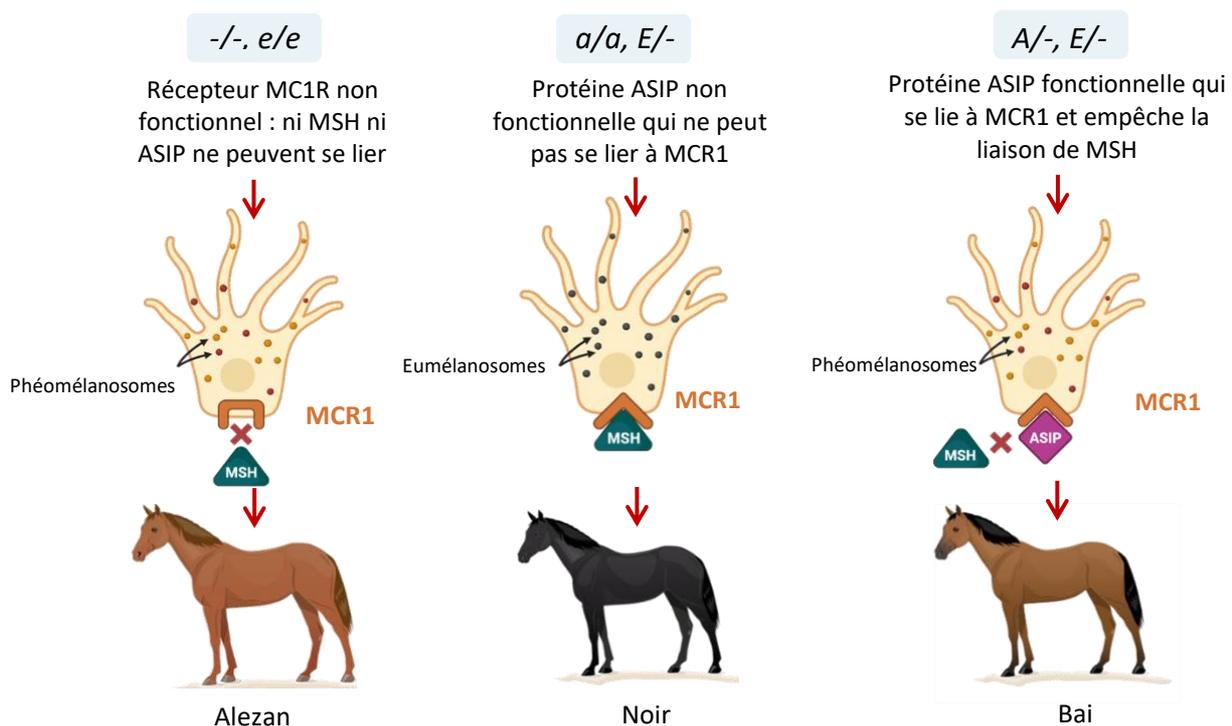


Figure 19 : Résumé des génotypes et phénotypes associés à ASIP et MC1R, modifié d'après (17).

Un tiret signifie que la nature de l'allèle n'importe pas. MSH : Hormone de stimulation du mélanocyte ; MC1R : Récepteur à la mélanocortine-1 ; ASIP : Protéine signal d'Agouti. La liaison de MSH à MC1R entraîne la production d'eumélanine. ASIP est un antagoniste de MSH : lorsque ASIP est lié à MC1R, MSH ne peut se lier et la production d'eumélanine est inhibée et c'est de la phéomélanine qui est produite.

Lorsque l'allèle dominant de MC1R est présent (*E*), le récepteur est capable de répondre à ASIP et à MSH et donc de produire les deux types de pigments. La nature du pigment produit dépend ensuite du génotype pour le locus ASIP. Si, au contraire, le cheval possède les 2 allèles récessifs de MC1R (*e/e*), le récepteur n'est pas fonctionnel et seule la phéomélanine qui est produite, quel que soit le génotype au locus Agouti.

2. Les modifications de la couleur de la robe
- 3.

La teinte de la robe de base peut varier selon des facteurs génétiques ou environnementaux, sans que le mécanisme ne soit toujours bien compris à ce jour.

#### a) MODIFICATION PANGARÉ

La modification pangaré crée des zones avec des poils roux à blonds au niveau du bas ventre, des flancs, derrière les coudes, à l'intérieur des jambes, le contour des yeux, le bout du nez. Ces zones peuvent être très limitées ou très extensives. Sur les robes noires on parle de noir pangaré. Chez les alezans ou les bai, la robe prend une teinte plus claire voire blanche dans les parties inférieures du corps (*Figure 20*). En Franche-Comté cette particularité est appelée « ventre de biche » (11).

Cette modification est sous le contrôle génétique du locus *Pangaré* qui posséderaient deux allèles (17) :

- $Pa^{np}$  allèle récessif qui n'entraîne aucun effet ;
- $Pa^+$  allèle dominant qui induirait les modifications citées ci-dessus.

Le gène du locus pangaré n'a pas encore été identifié à ce jour. (17)



*Figure 20 : Modifications pangaré chez un cheval noir (à gauche), un cheval bai (au milieu) et un cheval alezan (à droite), d'après (17).*

*Des zones de poils roux à blonds, plus ou moins extensives, sont visibles au niveau du bas ventre, des flancs, derrière les coudes, à l'intérieur des jambes, autour des yeux et au bout du nez.*

#### b) MODIFICATION « FLAXEN »

Chez les chevaux alezans, on a décrit les crins comme foncés, rouges ou lavés (*flaxen*). La modification *flaxen* donne une couleur blonde voire blanche à la crinière, à la queue, et à l'extrémité distale des membres, sans modifier la couleur fauve du reste du corps (*Figure 21*) (17).



Figure 21 : Modification flaxen chez un cheval alezan, d'après (17).  
Les crins et les extrémités distales des membres sont blonds à blancs.

### c) MODIFICATION SILVER

La dilution *silver*, correspond à une dilution de l'eumélanine. Elle n'a aucune action sur la phéomélanine. Sur les bases noir ou bai, le phénotype est particulièrement visible sur les crins qui deviennent ivoire à blancs et que l'on décrit alors comme argentés, d'où le nom de *silver*. La dilution peut aussi se traduire par des pommelures sur la robe. Le cheval *silver* a une peau grise et des yeux foncés avec des cils argentés. Les poulains ont souvent les sabots striés (Figure 22). Bien qu'assez ancienne, cette robe est souvent mal identifiée dans les stud-books. En effet le bai silver, appelé souvent bai Comtois est fréquemment confondu avec de l'alezan crins lavés ou du palomino, car la robe bai silver donne au cheval un pelage brun clair à fauve clair proche de l'alezan. Cependant la différence est repérable sur les extrémités : chez les chevaux bais, la partie distale des membres est plus foncée que le reste du corps (Figure 23). Deux allèles ont été identifiés :

- Z allèle dominant qui entraîne la dilution ;
- z allèle récessif n'entraînant pas de dilution.

Le gène ou locus silver a été identifié (voir partie C).



Figure 22 : Photographies de la tête et de la boîte cornée d'un poulain Islandais silver, d'après (20)  
Poulain Islandais silver où l'on discerne bien la peau grise, les cils argentés et les sabots striés.



Figure 23 : Différence entre alezan crins lavés et bai silver.

(A) : Alezan aux crins lavés avec couleur de robe rouge non diluée, crins blonds, yeux foncés, peau grise et membres de la même couleur que le corps ou plus clairs (B) : Bai silver avec couleur de robe du fauve au brun clair, crins blanc ivoire et fanons argentés, yeux foncés, peau grise, pointe des oreilles et extrémités des membres avec du noir, d'après (20).

Quand elle s'applique aux robes noires, la dilution par le locus *silver* donne une robe chocolat profond avec des crins blanc argenté nommé noir *silver* selon l'IFCE, mais souvent appelé « chocolat crins lavés ». Elle est alors très souvent associée à des pommelures d'où l'ancienne appellation du gène : *silver dapple* (argent pommelé en français) (Figure 24). Cette robe est présente chez le Comtois, le Shetland Américain, ou encore le *Rocky Mountain Horse* dont c'est la robe caractéristique (17).

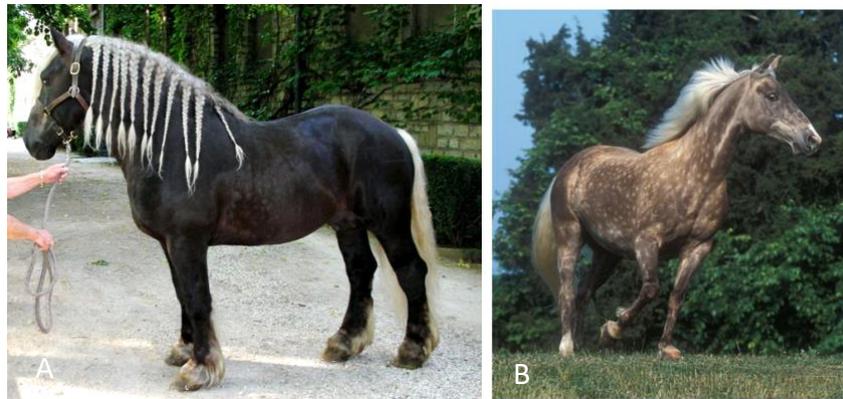


Figure 24 : (A) : Comtois noir silver, d'après (22) ; (B) : Rocky Mountain horse noir silver, d'après (23). Ces chevaux noirs silver présentent une robe couleur chocolat, des crins délavés et des pommelures.

## II. Phénotypes observés chez le Comtois

### 1. L'alezan Comtois

Selon une étude réalisée par Caillier en 2001 portant sur 391 Comtois (11), 90 % ont été décrits comme ayant une robe qualifiée d'alezan Comtois ou alezan à crins lavés. Cependant, cette dénomination regroupait en fait plusieurs robes différentes, correspondant à plusieurs génotypes différents.

On a retrouvé dans cette catégorie des chevaux véritablement alezans avec modification *flaxen* (16 %), mais aussi des chevaux bais dilués *silver* (74 %). Les points communs de ces robes étaient : une robe de couleur fauve à brun, des crins éclaircis, ainsi que les parties distales des membres plus claires.

Pour différencier une base bai d'une base alezan, le plus indiqué est d'observer la zone de transition avec les poils plus clairs des extrémités des membres. La présence de poils noirs ou plus foncés à cet endroit révèle une robe de base bai et non alezan (*Figure 25*).



*Figure 25 : À gauche : aplombs d'un Comtois bai avec silver ; À droite : aplombs d'un Comtois alezan avec flaxen, d'après (8)  
Les poils des extrémités distales des membres du Comtois bai silver deviennent plus foncés avant de s'éclaircir vers le blond.  
Les poils des extrémités distales des membres du Comtois alezan flaxen s'éclaircissent directement vers le blond.*

## 2. Le noir

Cette robe est rare car non désirée dans la race. L'étude de Caillier en 2001 a montré une prévalence de 3 %. Ces individus étaient alors souvent porteur de la dilution *silver* et présentaient des pommelures. Ils pouvaient être de teinte foncée ou claire (*Figure 26*).



*Figure 26 : Photographies de Comtois noirs silver, d'après (8)  
Ces chevaux présentent une robe de base noire de teinte foncée à claire avec dilution silver. Les crins sont délavés et des pommelures plus ou moins marquées peuvent être observées.*

## 3. Le bai

Ce sont les plus représentées. D'après l'étude Caillier en 2001, elles représentaient 77 % des robes observées sur 391 Comtois. La teinte pouvait aller du rouge clair au rouge foncé. La crinière était blonde ou noire (*Figure 27*). Les individus avec une teinte rouge cuivrée uniforme

et des crins *silver* étaient les plus appréciés. En revanche, s'ils possédaient un « ventre de biche » c'est-à-dire une modification pangarée, ils étaient pénalisés lors des concours.



Figure 27 : Photographies de Comtois bai, d'après (8)

Ces chevaux présentent une robe de base baie, de teinte rouge clair à rouge foncé avec dilution *silver* (crins délavés), ou non (crins noirs). L'individu au centre présente également une discrète modification pangarée.

#### 4. L'alezan

Elles représentaient 20 % des robes d'après l'étude de Cailler (Figure 28). Lorsqu'ils n'avaient pas les crins *flaxen* ils étaient appelés « rouquins ». Là aussi le « ventre de biche » était pénalisé.



Figure 28 : Photographies de Comtois alezan flaxen, d'après (8)

Ces chevaux présentent une robe de base alezan avec modification *flaxen*. L'individu de droite présente également une modification pangarée avec des poils plus clairs en région ventrale.

#### 5. Synthèse

Pour conclure, les différentes robes rencontrées sur 391 Comtois ont été synthétisées dans le tableau suivant (Tableau II).

Tableau II : La fréquence des robes des Comtois observée sur 391 chevaux en 2001, d'après (8)  
Les effectifs exacts de chaque catégorie ne sont pas fournis.

Couleur poils de la robe	Couleur des crins	Ventre de biche	%	%	%
<b>ROBE NOIRE</b>					
noire pommelée	décolorés ( <i>silver</i> )		2	3	3
brun / gris pommelée			1		
<b>ROBE BAIE</b>					
rouge sombre	décolorés ( <i>silver</i> )		4	4	74
rouge		sans	43	57	
		avec	14		
jaune		sans	9	13	
	avec	4			
rouge à rouge foncé	noirs	sans	3	3	3
<b>ROBE ALEZANE</b>					
rouge	décolorés ( <i>flaxen</i> )	sans	4	6	16
		avec	2		
jaune		sans	6	10	
		avec	4		
rouge à rouge claire	même couleur que la robe	sans	4	4	4

## 6. Évolution des robes au cours du temps

Les premières descriptions des robes des Comtois datent du XVII<sup>e</sup> siècle où les inspecteurs rapportaient une forte prévalence de robe baie chez les étalons (90 %) avec quelques robes noires et très peu de robes alezanes. Au début du XIX<sup>e</sup>, la robe rouanne prédominait puis suite aux croisements réalisés avec le Trait Breton et le Percheron, elle est devenue rouanne, grise, ou baie. Au début du XX<sup>e</sup> le standard de robe souhaité comprenait le bai, le zain (robe noire sans poils blanc) et le rouan. Le standard change ensuite en 1919 comme l'a précisé le syndicat dans son article 3 où les robes acceptées étaient prioritairement le bai, puis l'alezan, le rouan et l'aubère. Le croisement avec l'Ardennais à cette même époque renforce la prédominance du bai. En 1943 le standard a évolué à nouveau, de manière concomitante avec l'utilisation importante de l'étalon Ardennais Quester qui donna une descendance à la robe « alezane avec une crinière très claire longue et soyeuse » qui devint le nouveau standard. En 1979, la robe qui prédominait était l'alezan foncé ou cuivré avec crins lavés, rendant les chevaux bais de plus en plus rares. Ce standard a ensuite évolué progressivement pour devenir l'actuel : alezane foncé ou cuivré avec des crins lavés. Aujourd'hui, la robe baie est rare mais acceptée (11).

L'Association Nationale du Cheval de Trait Comtois (ANCTC) réalise un dépistage annuel au concours de Maiche. Les étalons non bais sont testés pour l'allèle *silver*. La dénomination bai retenue pour ce dépistage signifie un cheval bai sans dilution de la crinière, c'est-à-dire à une crinière noire. Cette analyse a montré qu'au moins depuis 2018, tous les chevaux autre que « bai » étaient porteur d'au moins un allèle *silver* (Tableau III).

Tableau III : Résultats du dépistage annuel pour la mutation *silver* de l'ANCTC chez des étalons Comtois entre 2018 et 2022.

ANNEE	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre d'étalons	66	73	96	110	104
Nombre de bais *	3 soit 4%	8 soit 11%	7 soit 7%	11 soit 10%	9 soit 9%
Hétérozygotes	46 soit 70%	42 soit 57%	50 soit 52%	65 soit 59%	67 soit 64%
Homozygotes	17 soit 26%	23 soit 32%	39 soit 41%	34 soit 31%	28 soit 27%

\* Ici le bai représente la couleur baie non modifiée : robe phéomélanine avec extrémités et crins noirs.

Pour conclure, la mutation *silver* est aujourd'hui encore bien présente dans la population de la race Comtoise, bien que l'on observe une légère baisse du pourcentage d'homozygotes mutés sur les trois dernières années. Cette grande prévalence a notamment été permise par la sélection de la robe caractéristique « alezan Comtois » regroupant les alezans *flaxen*, et surtout les bais *silver*. Les étalons fondateurs sélectionnés sont à l'origine de ce phénomène et la gestion méticuleuse du programme de reproduction est fondamentale dans cette problématique.

## D. LE SYNDROME D'ANOMALIES CONGÉNITALES OCULAIRES MULTIPLES : ACOM

### I. La mutation *silver* et ses conséquences

#### 1. Physiologie de la pigmentation

Pour rappel, il a été montré que la peau, les poils, et les crins étaient colorés grâce à des pigments synthétisés par des cellules appelées mélanocytes. Comme vu précédemment, deux pigments sont responsables d'un grand nuancier de couleur :

- l'eumélanine qui donne des colorations noir/brun foncé ;
- la phéomélanine qui donne des colorations jaune/rouge.

Les mélanocytes, situés entre autres à la base de l'épiderme et à la base des poils, produisent des mélanosomes, structures intracellulaires dérivées des lysosomes et qui contiennent les pigments. Ces derniers sont ensuite transférés aux cellules des crins, des poils, et de la surface de la peau, et assurent leur pigmentation et leur protection contre les rayons ultra-violet (Figure 29). Les mélanosomes sont le lieu de synthèse et de stockage des pigments. Les différentes nuances de couleur sont dues à la nature et à la quantité de mélanine produite dans les mélanosomes. La réaction chimique responsable de la synthèse des différents types de pigments fait intervenir au moins trois enzymes transmembranaires spécifiques des mélanocytes (Figure 30):

- la tyrosinase (TYR), dont il a été montré qu'elle catalysait la formation des précurseurs de phéomélanine et de l'eumélanine ;
- TYRP1 et TYRP2 (*tyrosinase-related protein*) permettent la synthèse de l'eumélanine (21).

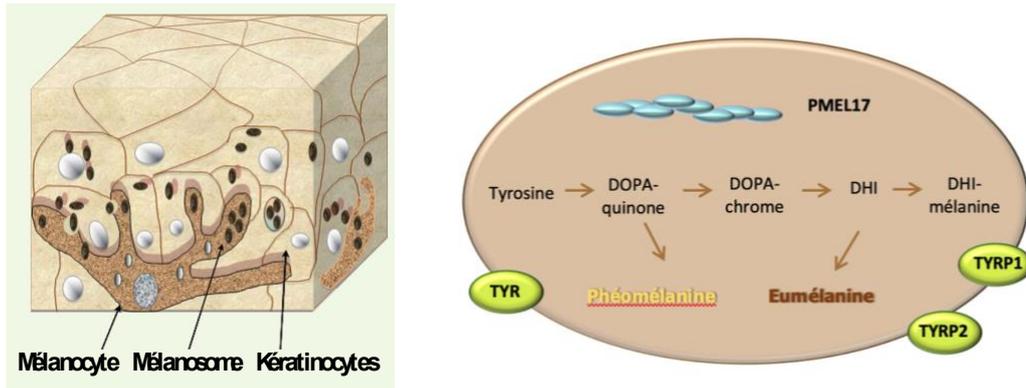


Figure 29: (gauche) : Représentation schématique de l'unité mélanocyte-épidermique, d'après (21).

Les mélanocytes se situent à la base de l'épiderme et produisent les mélanosomes qu'ils peuvent transférer aux kératinocytes environnants.

Figure 30 : (droite) : Représentation schématique de la biosynthèse de mélanine au sein du mélanosome, simplifiée d'après (21). PMEL17 : Premelanosome protein 17 ; DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine ; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; TYR : tyrosinase ; TYRP1 et TYRP2 : Tyrosinase Related Protein 1 et 2

Il a été montré que la rétention de mélanine dans ces mélanosomes, faisait intervenir une protéine spécifique présente dans les stades précoces du mélanosome et servant de support physique : il s'agit de la protéine pré-mélanosomale PMEL (*Premelanosome protein*), aussi appelée PMEL17, SILV (*silver*) ou encore gp100 (glycoprotéine 100). C'est une glycoprotéine spécifique des cellules pigmentées qui forme une matrice fonctionnelle amyloïde non pathologique dans la lumière des mélanosomes (Figure 31) (22). On appelle substance amyloïde une structure protéique quaternaire formée de feuillets  $\beta$  entrecroisés composés par l'agglutination de différentes copies d'une même protéine. (23)(24) Cette matrice particulière consiste en un assemblage latéral de fibrilles sur lesquels la mélanine est déposée. Elle servirait aussi à séquestrer les intermédiaires réactionnels toxiques de la voie de biosynthèse de la mélanine (25). Il a également été montré que les fibrilles de PMEL avaient la capacité de moduler et accélérer la polymérisation de précurseurs de l'eumélanine. Il semble que PMEL soit importante dans la production et/ou la stabilisation de l'eumélanine mais pas de phéomélanine (26).

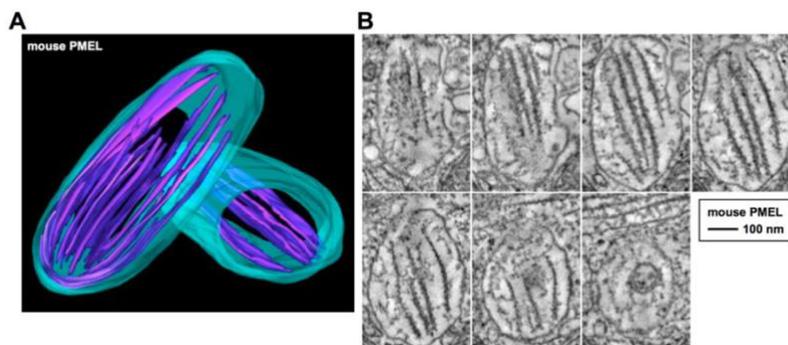


Figure 31 : Structure en feuillets de la substance amyloïde formée par PMEL dans des mélanosomes murins, d'après (22)

(A) Représentation tridimensionnelle par tomographie électronique (B) vue au microscope électronique.

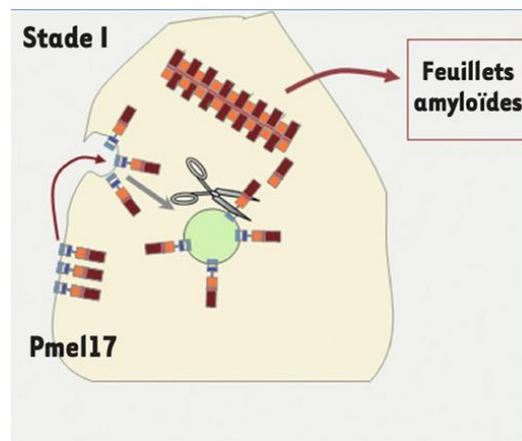
La membrane du mélanosome représentée en turquoise est régulièrement ovale. La substance amyloïde représentée en violet forme des feuillets bien discernables.

Il a été mis en évidence que PMEL était une protéine transmembranaire, et qu'elle était exportée depuis le réticulum endoplasmique sous une forme immature appelée P1. Elle recevait ensuite des modifications post-traductionnelles dont notamment une importante O-glycosylation de son domaine répété appelé RPT. Puis, lors de sa migration jusqu'à la membrane plasmique, elle était clivée par une proprotéine convertase de la famille des furines, donnant alors deux fragments (*Figure 33*) (22):

- le fragment C-terminal appelé M $\beta$  qui restait transmembranaire ;
- le fragment N-terminal appelé M $\alpha$  luminal qui reste cependant lié à M $\beta$  via un pont disulfure dans un premier temps.

Les domaines luminaux étaient ensuite à nouveau traités par des mécanismes peu compris, puis étaient libérés pour se polymériser et former des fibres qui allaient à leur tour s'organiser en feuillets amyloïdes caractéristiques du pré-mélanosome (*Figure 32*). Les mécanismes permettant la bonne organisation de ces feuillets restent cependant inconnus, bien que cette bonne conformation soit liée à sa fonction, et que le bon arrangement des feuillets permette l'optimisation de la surface disponible pour la séquestration de mélanine. Par la suite, le pré-mélanosome sans pigment évoluait en mélanosome en se chargeant de mélanines grâce à la synthèse des pigments par les enzymes TYR, TYRP1 et TYRP2 (22).

Le fragment M $\beta$  était clivé par une métalloprotéinase, et le fragment C-terminal résultant était une cible pour le clivage de la  $\gamma$ -sécrétase, facilitant probablement la dégradation des fragments dérivés de M $\beta$  dans les lysosomes et/ou les protéasomes (*Figure 33*).



*Figure 32 : Représentation schématique de la formation des feuillets amyloïdes de PMEL17, d'après (24)  
La région N-terminale de PMEL17 est détachée de la région C-terminale grâce au clivage d'une proprotéine convertase de la famille des furines avant de se polymériser en feuillets amyloïdes.*

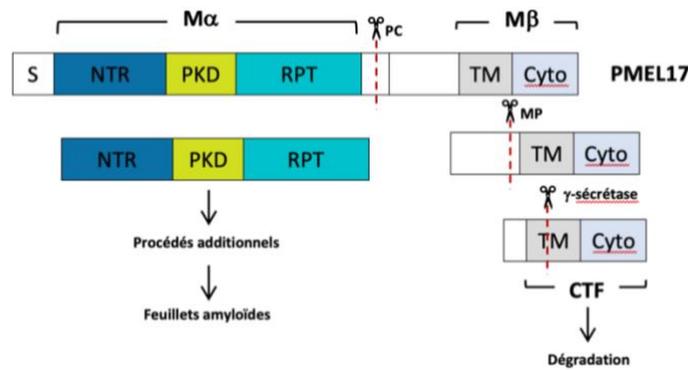


Figure 33 : Représentation schématique du processus protéolytique de Pmel17 modifié d'après (30).

S : séquence signal ; NTR : région N-terminale ; PKD : domaine homologue à celui de la protéine PKD1 (polycystic kidney disease 1) ; RPT : domaine répété ; TM : domaine transmembranaire ; Cyto : domaine cytoplasmique ; PC : proprotéine convertase ou furine ; MP : métalloprotéinase ; CTF : fragment C-terminal. Les fragments N-terminal M $\alpha$  et C-terminal M $\beta$  de PMEL17 sont séparés par le clivage d'une furine. M $\alpha$  subit ensuite d'autres modifications avant de s'organiser en feuillets amyloïdes alors que M $\beta$  est clivé successivement par une métalloprotéinase et une  $\gamma$ -sécrétase, pour ensuite être dégradé dans les lysosomes ou les protéasomes.

## 2. PMEL mutée

Il a été démontré (27) que le phénotype *silver* était dû à une mutation du gène *PEML17* porté par le chromosome 6 du cheval. Il s'agit d'une mutation faux-sens de l'exon 11, qui transforme une cytosine en une thymine. Cette mutation transforme alors le deuxième acide aminé de la région cytoplasmique qui était une arginine, en une cystéine. On note cette mutation Arg618Cys. Elle a été retrouvée chez de nombreuses races de chevaux. De plus, chez d'autres espèces étudiées, cette même région cytoplasmique était la plus impactée lors de mutations du gène *PMEL17* (Figures 34&35).

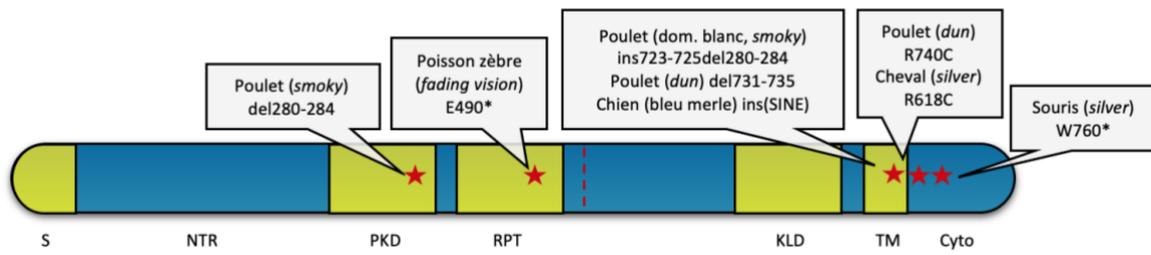


Figure 34 : Localisation schématique des domaines de la protéine PMEL17 et des différentes mutations connues, modifié d'après (20)

S : séquence signal ; NTR : région N-terminale ; PKD : domaine homologue à celui de la protéine PKD1 (polycystic kidney disease 1) ; RPT : domaine de répétition ; KLD : domaine kingle like ; TM : domaine transmembranaire ; Cyto : domaine cytoplasmique. Chaque mutation est signalée par une étoile rouge puis est précisé l'espèce concernée, le nom de la mutation, et la notation conventionnelle permettant de décrire cette mutation. De nombreuses mutations de *PMEL17* sont connues chez le poulet, le poisson zèbre, le chien et la souris et mènent à des phénotypes d'hypopigmentation.

	Région transmembranaire										Région cytoplasmique										
Cheval (sauvage)	A	M	V	L	A	S	L	I	Y	R	R	.	.	.	.	R	L	M	K	Q	G
Cheval ( <i>silver</i> )	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Humain	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D
Souris	-	V	-	-	-	-	-	H	-	-	H	-	-	-	-	-	-	K	-	-	-
Chien	-	-	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	L	-	-	-
Rat	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	H	-	-	-	-	-	-	K	-	-	D
Bovin	-	L	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poulet (sauvage)	-	L	G	T	-	A	Y	T	-	-	-	V	K	Y	S	P	-	L	P	T	A
Poulet ( <i>dun</i> )	-	.	.	.	.	.	Y	T	-	-	C	V	K	Y	S	P	-	L	P	T	A

Figure 35 : Alignement des acides aminés de la fin de la région transmembranaire et du début de la région cytoplasmique de *PMEL17* chez différentes espèces par rapport au cheval, modifié d'après (20)

Les lettres renvoient à la nomenclature des acides aminés. Le site de la mutation équine *silver* est mis en évidence en rouge. Les séquences identiques sont indiquées par des tirets et les insertions et délétions par des points.

Cette découverte a notamment été permise par des études ayant montré la responsabilité de mutations de *PMEL17* dans des phénotypes d'hypopigmentations chez diverses espèces.

Chez le poulet domestique par exemple, il a été montré que les variantes *dominant white*, *smoky* et *dun* étaient associées à des polymorphismes d'insertion/délétion dans le gène *PMEL17* (28).

Il a été mis en évidence que c'était une insertion de trois acides aminés dans la région transmembranaire qui était responsable du phénotype *dominant white*, inhibant complètement la synthèse d'eumélanine dans les plumes mais aussi les mélanocytes cutanés et uvéaux bien que l'épithélium pigmentaire de la rétine ne soit pas affecté (31,32). Le plumage était alors totalement blanc, sans motif ni marque. Le variant *dun* donnait des individus hétérozygotes avec un plumage de coloration brune foncée, tandis que les homozygotes avaient un plumage blanchâtre. Pour ce phénotype, il s'agissait d'une délétion de trois acides aminés dans cette même région transmembranaire, tandis que le phénotype *smoky* qui donne un plumage grisâtre, a été associé à deux mutations différentes : la même que celle impliquée dans le phénotype *dominant white* ainsi qu'une délétion de quatre acides aminés dans l'exon 6 (28).

Il a été montré que cette mutation dans le domaine transmembranaire entraînait une altération de l'oligomérisation et/ou de l'association avec les membranes. En effet, elle entraînait la formation de paquets de fibrilles aberrants associés à une perte de pigmentation. Cela suggérait qu'il y avait inhibition de la production de mélanine ou atteinte de l'intégrité du mélanosome.

Une autre étude a par ailleurs montré que le phénotype *dominant white* était associé à des mélanosomes de forme et d'assemblage anormaux (30).

Chez le poisson-zèbre portant le phénotype *fdv* pour « fading vision », une étude (31) a montré que c'était une mutation du gène *silver* faisant apparaître un codon stop qui était à l'origine d'un défaut de vision accompagné par une hypopigmentation de l'épithélium pigmenté de la rétine (RPE) ainsi que des autres mélanocytes du corps.

Chez les chiens au patron de robe « merle », il a été montré qu'une insertion d'un élément « Short INterspersed Element » (SINE) ou rétrotransposon, à la limite entre l'intron 10 et l'exon 11 du gène *PMEL17* était responsable du motif caractéristique et de la dilution merle

des chiens porteurs, et que cette mutation était aussi associée à des anomalies visuelles ainsi qu'à des pertes totales ou partielles de l'audition. (32)

Chez les souris enfin, le lien entre une insertion d'une base dans la région codant le domaine cytoplasmique de *PMEL17* et le phénotype a été démontré depuis longtemps. (33)

Dernièrement, une étude (34) ayant utilisé des souris *knock-out* pour le gène *PMEL17*, a pu mettre en évidence un aspect sphérique des mélanosomes qui sont moins allongés chez les mutants que dans la lignée sauvage et avec des agrégats irréguliers de mélanine (*Figure 36*). Ces anomalies ont également été notées *in-vitro* chez des mélanocytes de la peau, mais aussi chez des cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine et des mélanocytes uvéaux. Cependant aucune anomalie visuelle n'a été remarquée sur les souris. Enfin les poils présentaient une réduction significative de la quantité d'eumélanine (34).

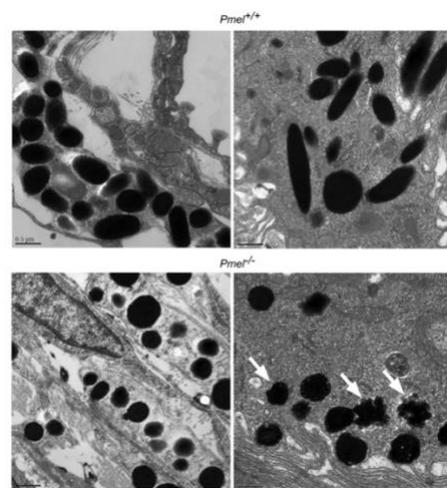


Figure 36: Microscopie électronique, d'après (34)

Cellules choroiïdiennes (en haut et en bas à gauche) et cellules de l'EPR (épithélium pigmentaire de la rétine) (en haut et en bas à droite), comprenant des mélanosomes de souris C57BL/6 de type sauvage (deux photos supérieures) et de souris invalidées pour le gène *PMEL17* (deux photos inférieures), respectivement. Les mélanosomes des cellules choroiïdiennes et du RPE des souris mutées invalidées *PMEL17* apparaissent sphériques avec des bordures irrégulières, ces dernières étant plus évidentes dans les cellules de RPE (en bas à droite, indiquées par des flèches blanches). De plus, aucun mélanosome en forme de cigare n'a été trouvé dans les cellules choroiïdiennes ou du RPE chez les souris invalidées *PMEL17*.

Enfin, une autre étude (22), a montré que des protéines mutantes *PMEL17* sans la partie répétée provenant du fragment  $M\alpha$ , menait à des structures amyloïdes désorganisées ainsi qu'à une altération du mélanosome lui-même (*Figure 37*).

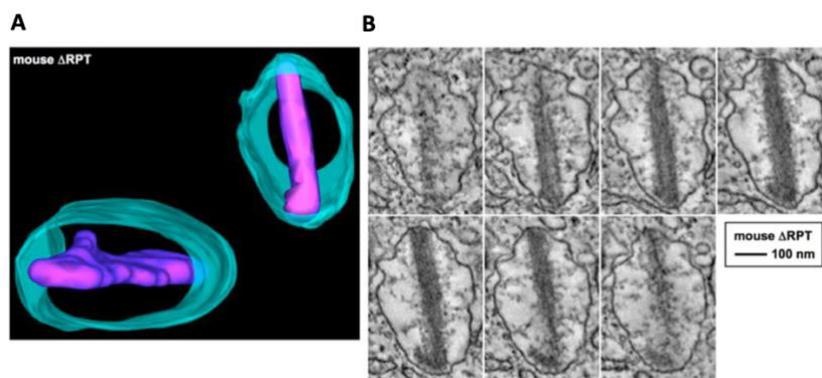


Figure 37 : Structure en feuillets de la substance amyloïde formée par PMEL17 dans des mélanosomes chez la souris invalidée PMEL17, d'après (22).

(A) Représentation tridimensionnelle par tomographie électronique (B) vue au microscope électronique. La membrane du mélanosome représentée en turquoise est irrégulière et bosselée. La substance amyloïde représentée en violet ne forme plus de feuillets mais un amas de matière indiscernable. La comparaison de ces images avec celles de la Figure 31 montre que l'invalidation de PMEL17 conduit à une désorganisation de la substance amyloïde et du mélanosome lui-même.

Pour conclure, *PMEL17* est une protéine clé du stockage de mélanine par son rôle de support des pigments qui se fixent sur la substance amyloïde que forment les oligomères de son fragment N-terminal dans les mélanosomes. La mutation de *PMEL17* entraîne des anomalies importantes de sa structure ainsi que de celle du mélanosome. Cette mutation est aussi associée chez de nombreuses espèces (cheval, poulet, poisson zèbre, chien, et souris) à des phénotypes d'hypopigmentation.

## II. Caractérisation clinique, génétique, et histologique du syndrome ACOM

Le syndrome d'Anomalies Congénitales Oculaires Multiples (ACOM) est une affection congénitale du cheval, initialement nommée dysgénie du segment antérieur, et décrite pour la première fois en 1999 chez des Chevaux des Montagnes Rocheuses (35). Depuis, ces anomalies ont été décrites chez plusieurs autres races et elles ont clairement pu être attribuées à l'effet pléiotrope de la mutation *silver* de *PMEL17*, causant à la fois le phénotype *silver* observé sur la robe, et le syndrome ACOM (36). Les différentes études menées semblent par ailleurs s'accorder sur un mode de transmission autosomique dominant pour le phénotype de couleur et autosomique semi-dominant pour le syndrome ACOM (37)(38)(39).

Deux catégories ont été distinguées au sein de ce syndrome. Les individus étudiés qui étaient hétérozygotes pour la mutation *silver* présentaient un phénotype « kyste » correspondant à des kystes translucides irido-ciliaires allant jusqu'à un cm, présents essentiellement dans le quadrant temporal. Les chevaux homozygotes mutés *silver*, présentaient le phénotype le plus sévère : le phénotype ACOM. Il est caractérisé par la présence des mêmes kystes mais aussi d'une ou plusieurs autres anomalies incluant une hypoplasie irienne, une dysplasie des grains iriens, un myosis persistant, une dysplasie rétienne, des kystes de la rétine périphérique, une cataracte, une mégalocornée, une profondeur anormale de la chambre antérieure, une

anomalie de l'angle irido-cornéen. Ces chevaux peuvent alors avoir des défauts de vision allant jusqu'à la cécité (38,39).

### 1. Étude chez des Chevaux des Montagnes Rocheuses (*Rocky Mountain Horse*)

La première étude de référence date de 1999 (35). Elle portait sur 514 chevaux de race *Rocky Mountain*, qui ont fait l'objet d'un examen ophtalmologique complet (réalisé à l'aide d'une lampe à fente, d'une lentille, et d'un ophtalmoscope indirect) et sur six paires d'yeux obtenues pour examen histologique. Cette étude a été menée suite à l'observation empirique d'une fréquence élevée d'anomalies oculaires dans cette race, et notamment chez les chevaux ayant une robe chocolat avec des crins délavés. Le but de cette étude était de faire un état des lieux des anomalies rencontrées et de leur prévalence.

Chez ces chevaux, la lésion la plus fréquemment rencontrée était la présence de larges kystes provenant de la surface postérieure de l'iris, des corps ciliaires, ou de la rétine périphérique. En effet cette lésion était rencontrée chez 48 % des chevaux, avec une incidence bilatérale dans 91 % de ces cas. Par ailleurs, les auteurs ont classé 14 % des chevaux comme présentant un phénotype ACOM (35).

Des traces courbes pigmentées de l'épithélium pigmenté de la rétine ont été notées dans 37 % des cas. Ces lignes étaient soit uniques soit multiples, jusqu'à 13 par œil. Elles prenaient origine et se terminaient dans la partie temporale de la rétine périphérique et s'étendaient toujours jusqu'à la papille optique.

Une dysplasie rétinienne a également été notée dans 24 % des cas, caractérisée par des traces vermiformes ou des plis linéaires. Cette affection était toujours concomitante avec la présence de kystes uvéaux ou rétiniens et était bilatérale dans 63 % des cas.

Des décollements de rétine en région temporale étaient présents dans 16 % des cas (bilatéraux dans 20 % des cas) et semblaient être une extension des kystes ciliaires. Une importante prolifération de l'épithélium pigmenté de la rétine a été observée sur les bords de la majorité de ces décollements rétiniens. Enfin des décollement rhéomatogènes étaient présents au niveau de la rétine temporale (35).

De plus, 60% de ces chevaux présentaient une mégalocornée évidente et bilatérale avec une profondeur augmentée de la chambre antérieure. Onze de ces chevaux présentaient par ailleurs un iridodonesis et un phacodonesis bilatéraux attribuables à une subluxation du cristallin (35).

D'autre part, des anomalies anatomiques bilatérales de l'angle irido-cornéen ont été détectées dans 13 % des cas avec le plus fréquemment un excès de tissu mésenchymateux voire une absence totale chez un cheval. Le ligament pectiné était également sous développé ou absent dans 2 % des cas. Des goniosynéchies étaient présentes dans 1 % des cas. Enfin des cataractes étaient systématiquement présentes dans les yeux des chevaux ACOM. Un lenticône antérieur était également évident chez beaucoup des chevaux ACOM (*Tableau IV & Figure 38*) (35).

Tableau IV : Résumé des anomalies principales rencontrées chez des Rocky Mountain Horse, d'après (35)

ANOMALIE	NOMBRES DE CHEVAUX AFFECTES	% DE CHEVAUX AFFECTES	BILATERALITE (%)	COMMENTAIRE
Kystes des corps ciliaires ou du RPE	249	48	91	Région temporale
Traces courbes du RPE	189	37	NC	De 1 à 13 par œil
Dysplasie rétinienne	125	24	63	Région temporale
Décollement rétinien	84	16	17	
Hypoplasie irienne	71	14		
Anomalie de l'angle irido-cornéen	65	13	100	Excès de tissu mésenchymateux
Mégalocornée	43	8	100	Chambre antérieure plus profonde
Fissure macropalpébrale	43	8		
Hypoplasie du ligament pectiné	11	2		
Colobome	5	1	100	
Goniosynéchie	6	1		
Microphthalmie	14	3	92	
ACOM	71	14	100	

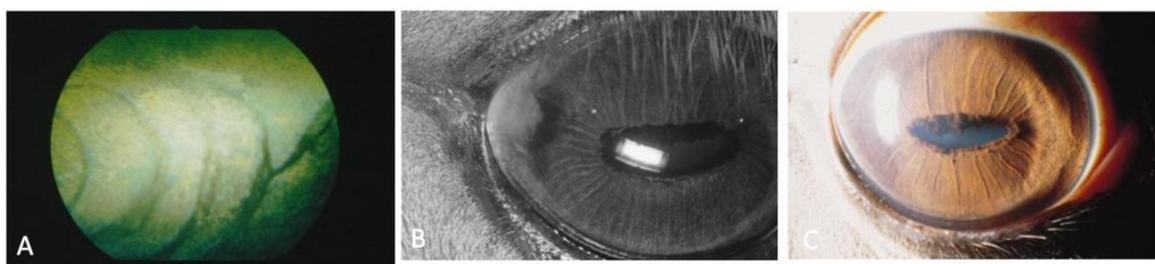


Figure 38 : Anomalies oculaires observées chez le Rocky Mountain Horse, d'après (35)

(A) traces curvilignes de l'épithélium pigmenté de la rétine en périphérie du fond tapétal (B) zone focale d'adhésion dans l'angle irido-cornéen temporal avec mégalocornée, myosis persistant, hypoplasie irienne et grains iriens aplatis et circulaires concomitants (C) myosis, mégalocornée, hypoplasie irienne avec grains iriens orientés à la circonférence de la pupille et aplatis, muscle sphincter de la pupille visible et absence de collerette visible.

Les lésions histologiques (Figure 39) rapportées sur les six yeux de l'étude étaient :

- des anomalies de l'irido-ciliaires : hypoplasie du stroma irien, grains iriens hypoplasiques et aplatis, épithélium ciliaire présent sur la surface postérieure de l'iris, hypoplasie de l'épithélium irien postérieur, hypoplasie du muscle dilatateur, larges kystes ciliaires provenant de l'épithélium non pigmenté de la *pars plicata* et *pars plana* ;
- des anomalies de la rétine : zones de dysplasie et d'hypoplasie caractérisées par des structures en rosette dans la rétine périphérique et des anomalies de structure de la rétine sensorielle, régions de prolifération du RPE associées à une désorganisation de la rétine neurosensorielle qui correspondent topographiquement aux traces curvilignes ;
- des anomalies du cristallin : cataracte au niveau de la jonction nucléo-corticale.

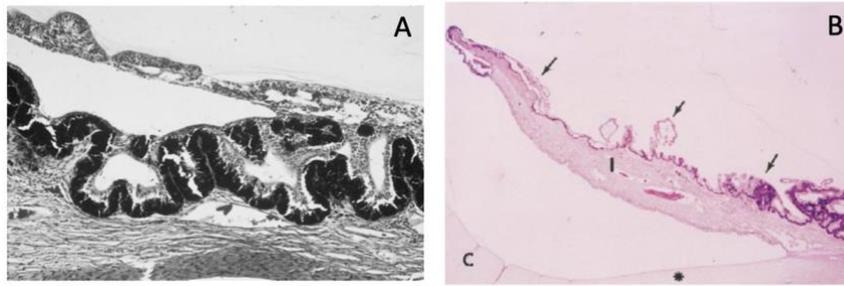


Figure 39 : Anomalies histologiques observées chez des Rocky Mountain Horse, d'après (35)  
 Microphotographies (A) Large kyste provenant de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire (B) : Iris d'un cheval avec anomalies multiples. L'iris est hypoplasique et les grains iriens sont aplatis. L'épithélium du corps ciliaire est dysplasique et du tissu rétinien primitif et immature (flèches) est présent sur la partie postérieure de l'iris. I : iris ; C : cornée

L'analyse précédente comparée à l'observation des différentes couleurs de robes a permis de conclure que les chevaux avec des crins blancs ou délavés étaient significativement plus atteints par le syndrome ACOM que les autres.

De plus, les auteurs ont suggéré que ces anomalies n'étaient pas progressives car les signes cliniques et histologiques étaient similaires dans les différents groupes d'âge. Enfin ils ont proposé de classer les chevaux selon deux phénotypes distincts : un phénotype se traduisant par des kystes, et un phénotype se traduisant par de multiples anomalies du segment antérieur (35).

Chez ces mêmes chevaux, une analyse génétique a été réalisée dans un co-article (40) publié en 2000. En effet, les observations de terrain suggéraient que certaines lignées étaient particulièrement affectées par des anomalies oculaires. Les auteurs ont donc repris les pedigrees des 514 chevaux pour réussir à obtenir au final un pedigree multigénérationnel comprenant 748 chevaux répartis sur 13 générations. Ils ont supposé à partir de cette étude que le syndrome avait un mode de transmission génétique semi-dominant et ils ont suspecté un fort lien avec la mutation *silver*. De plus leur modèle avait prédit un phénotype kystique pour les individus hétérozygotes pour la mutation supposée et un phénotype d'anomalies multiples pour les homozygotes. Ils ont suggéré par ailleurs une pénétrance de 99,86 % pour le phénotype ACOM et de 60,35 % pour le phénotype kystique. Cette pénétrance incomplète pourrait venir, d'après les auteurs, d'interactions épistatique d'un ou plusieurs autres gènes ou moins probablement, de l'environnement (40).

Ces deux études sont des études clés dans l'étude du syndrome ACOM. Il s'agit de la première description détaillée et à grande échelle des anomalies oculaires multiples rencontrées chez une race équine. C'est également la première analyse rigoureuse du mode de transmission génétique de ce caractère.

## 2. Étude chez des Chevaux des Montagnes Rocheuses et des Chevaux des Montagnes du Kentucky

Une étude publiée en 2008 (37) portant sur 134 chevaux de race *Rocky Mountain* et *Kentucky Mountain Horse* (pure race ou croisés) a eu pour but d'identifier les anomalies oculaires rencontrées chez ces deux races présentes au Canada, d'identifier le mode de transmission et la relation entre les phénotypes observés et la couleur de la robe. Les 134 chevaux inclus dans

l'étude ont donc subi un examen ophtalmologique conduit à l'aide d'un transilluminateur, d'un biomicroscope et d'un ophtalmoscope indirect, par un vétérinaire ophtalmologiste spécialiste.

À l'issue de cette étude, les auteurs ont rapporté une prévalence d'anomalies oculaires multiples égale à 50 % chez ces races, ce qui est similaire à ce qui avait été noté dans les études précédentes sur des chevaux des États-Unis. Par ailleurs, les auteurs ont remis en question le mode de transmission proposé précédemment et ont affirmé un mode de transmission dominant avec pénétrance incomplète. Cette affirmation a cependant été discutée plus tard en 2009 par Swan et collaborateurs (41), qui ont pointé des défauts majeurs dans le plan et l'exécution de l'étude.

Nous pouvons tout de même relever les anomalies notées par les auteurs dans leur étude. La plus fréquente était la présence de kystes uvéaux temporaux, puis des traces curvilignes, une hypoplasie irienne, et un megaloblepharon (37).

### 3. Étude chez des chevaux miniatures

Une étude de 2011 (42) a cherché à déterminer la prévalence des anomalies oculaires en fonction de la couleur de la robe de 53 chevaux miniatures vivant tous dans l'état du Michigan aux États-Unis. L'évaluation des anomalies a été réalisée à l'aide d'une lampe à fente, d'un ophtalmoscope binoculaire indirect, et d'une lentille convergente. Les auteurs ont observé la présence de kystes chez 100 % des chevaux « chocolat » et chez 33 % des chevaux alezans « crins lavés ». Une dysplasie rétinienne ou des traces curvilignes sur le RPE ont également été notées chez 44 % des chevaux chocolat. Enfin un cheval aubère avec crins lavés présentait de multiples anomalies bilatérales : des kystes des corps ciliaires (surtout en région temporale de taille variant de 0,5 à 1,5 cm), une *cornea globosa*, une hypoplasie irienne, un myosis, une dysplasie rétinienne, une prolifération du RPE, une cataracte de la jonction nucléo-corticale, un lenticône antérieur, des goniosynéchies et une absence de réflexes photomoteurs.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre les anomalies observées et l'âge du cheval. En revanche, ils ont mis en évidence une corrélation entre la présence de ces lésions oculaire multiples et la modification *silver* et ont suggéré que les lésions observées sont très similaires à celles décrites précédemment chez le *Rocky Mountain* dans le cadre du syndrome ACOM (Figure 40). Cependant, aucune analyse génétique n'a été réalisée (42).

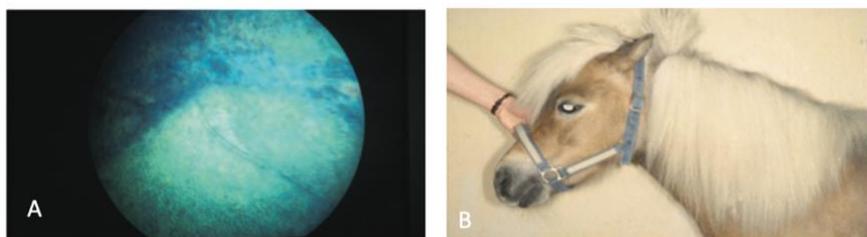


Figure 40 : Phénotypes observés chez des Chevaux Miniatures, d'après (42)  
(A) Trace curviligne de l'épithélium pigmenté de la rétine dans la région périphérique du fond tapéal (B) Les lésions oculaires ont été plus fréquemment observées chez les chevaux avec la robe chocolat et crins délavés.

#### 4. Étude chez des Poneys

Le syndrome ACOM a également été décrit chez les poneys. En effet une étude de 2011 (38) s'est intéressée à décrire le phénotype clinique et le génotype de poneys atteints du syndrome ACOM. L'étude portait sur cinq poneys (mesurant moins de 147cm au garrot) a priori sans lien de parenté, vivants aux États-Unis. Les lésions (*Tableau V & Figure 41*) ont pu être observées via un examen ophtalmologique réalisé indépendamment sur chaque poney (sur leur lieu de vie), utilisant une lampe à fente, un ophtalmoscope binoculaire indirect, des tests de Schrimmer et un stylo à pression Tonopen. Des échantillons sanguins ont également été prélevés pour le génotypage pour la mutation *silver*. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant (*Tableau V*).

*Tableau V : Récapitulatif des cas d'anomalies oculaires observés chez cinq poneys, d'après (41)*

CAS	ANAMNESE	ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES	GENOTYPE
1	Shetland de 23 ans avec acuité visuelle diminuée en faible luminosité	Diminution du reflexe photomoteur, <i>cornea globosa</i> bilatérale, absence de réponse aux mydriatiques, hypoplasie irienne, cataracte nucléaire, grain irien entourant les pupilles, strabisme ventral unilatéral avec parésie musculaire.	Homozygote <i>silver</i>
2	Poney de quatre ans	Kystes provenant du corps ciliaire latéral	Hétérozygote <i>silver</i>
3	Shetland de 35 ans avec cécité, opacification et épiphora intermittent de l'œil droit, syndrome de Cushing	Absence des réflexes photomoteurs et à la menace, buphthalmie, œdème cornéen, néovascularisation cornéenne superficielle, goniosynéchies diffuses, cataracte de l'œil droit, strabisme ventral sans parésie musculaire, cataracte immature diffuse, mydriase de l'œil gauche.	Homozygote <i>silver</i>
4	Poney de sept ans avec abcès cornéen traité par kératectomie	<i>Cornea globosa</i> , cataracte immature corticale et hypoplasie irienne bilatérales, myosis avec réflexe photomoteur diminué et absence de réponse aux mydriatiques, grains iriens aplatis et entourant les pupilles, subluxation du cristallin droit.	Homozygote <i>silver</i>
5	Shetland de 25 ans avec blépharospasme et épiphora de l'œil gauche, capacité visuelle diminuée à distance, syndrome de Cushing	Ulcères cornéens superficiels, œdème cornéen modéré et bullae à gauche, myosis avec absence de réflexe photomoteur et de réponse aux mydriatiques, cataractes corticales et nucléaires bilatérales, hypoplasie irienne, grains irien aplatis et orientés de manière circulaire autour de la pupille.	Homozygote <i>silver</i>

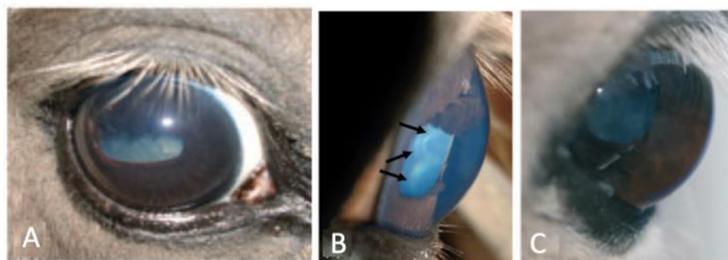


Figure 41 : Anomalies oculaires observées chez des poneys, d'après (41)

(A) Hypoplasie irienne et grains iriens aplatis entourant la pupille (cas 1) – (B) Kystes multifocaux temporaux (cas 2) – (C) Cornea globosa (cas 4)

Une autre étude de 2013 (43) ayant porté sur les examens ophtalmologiques complets avec échographie transpalébrale et génotypage de quatre poneys Shetland apparentés, a ensuite confirmé ces observations. Un étalon noir *silver* hétérozygote présentait un phénotype kystique avec des kystes irido-ciliaires temporaux associés à un épaissement de l'iris, et des kystes de la rétine périphérique, associé à des zones d'atrophie rétinienne. Les femelles, toutes homozygotes mutées, présentaient un phénotype ACOM avec, en plus des kystes irido-ciliaires ou de la rétine périphérique, diverses anomalies comme : une diminution du réflexe à la menace, un œdème et une vascularisation cornéennes, une uvéite antérieure, des grains iriens hypoplasiques entourant la pupille, une hypoplasie stromale de l'iris, un colobome, une cataracte, une subluxation du cristallin, des zones d'atrophies rétiniennes (43).

## 5. Étude chez des chevaux Islandais

Une étude réalisée en 2011 (39), s'est intéressée à l'existence du syndrome ACOM chez les chevaux Islandais, race où le phénotype *silver* est également présent (Figure 42). En effet, les premières études ayant été réalisées chez les *Rocky Mountain* suggéraient que seules les races liées à cette dernière race seraient atteintes du syndrome ACOM. L'étude des chevaux Islandais était donc pertinente car cette race s'est développée de manière relativement isolée depuis 1000 ans puisque le parlement islandais avait interdit l'importation équine en 982. Les auteurs se sont donc intéressés à 24 chevaux de race Islandaise qu'ils ont génotypé pour la mutation *silver*, et sur lesquels ils ont réalisé un examen ophtalmologique classique avec une lampe à fente et un ophtalmoscope indirect, avant et après induction de mydriase. L'œil d'un jeune étalon de 18 mois euthanasié sur demande du propriétaire en raison de ses défauts visuels trop importants, a également permis un examen histologique. Leur travail a ainsi révélé quatre chevaux catégorisés comme ayant le phénotype ACOM, et tous homozygotes mutés pour le *silver*. De multiples kystes irido-ciliaires transparents ont été notés en zone temporale chez ces quatre chevaux. Deux d'entre eux avaient un contour cornéen anormal, une mégalocornée bilatérale, une absence de réponse à l'administration de mydriatique, ainsi qu'une zone péri-limbiale temporale blanche et élargie. De plus, une hypoplasie rétinienne périphérique et des kystes s'étendant jusqu'à l'*ora serrata* ou des lignes courbes de démarcation ont été observés à la fois chez les hétérozygotes et les homozygotes mutés. L'examen histologique réalisé sur l'œil du jeune étalon a, quant à lui, mis en évidence un dédoublement de l'épithélium pigmentaire du corps ciliaire, formant parfois des kystes faisant protrusion dans la chambre postérieure, des zones d'atrophie rétinienne périphérique, ainsi que la perte de photorécepteurs (39).

Quatorze chevaux ont été classés comme ayant un phénotype kystique et se sont tous révélés hétérozygotes. Ils présentaient des kystes transparents de taille et de nombre variable, avec parfois des marques courbes dans la région temporale de la rétine. Ces chevaux avaient des réflexes normaux. Des replis pigmentés indiquant que une dysplasie rétinienne multifocale dans le tapis dorsal ont été observés fréquemment chez les chevaux présentant un phénotype kystique ou ACOM. Enfin trois chevaux hétérozygotes ne montraient aucun signe clinique.

Cet article a mis donc en évidence la présence du syndrome ACOM lié à la mutation *silver* dans la population de chevaux Islandais et suggérait que cette mutation n'était pas apparue récemment dans l'évolution. Enfin l'absence de signes cliniques chez trois hétérozygotes a suggéré une pénétrance incomplète de la mutation *silver* concernant le phénotype oculaire.

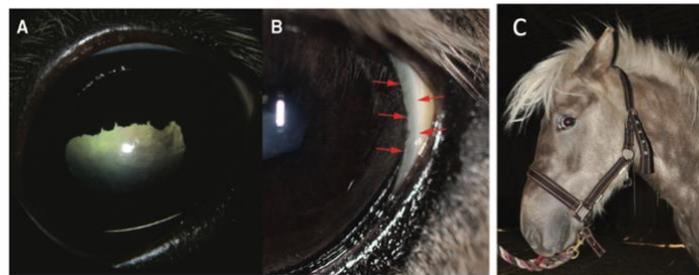


Figure 42 : Anomalies oculaires observées chez des chevaux Islandais, d'après (42)

(A) Hypoplasie irienne avec myosis ne répondant pas ou peu aux mydriatiques chez les chevaux avec le phénotype ACOM (B) Anomalie du ligament pectiné caractérisée par une zone périlimbale temporale blanche et élargie chez un cheval islandais noir homozygote *silver* présentant un phénotype ACOM (C) Cheval noir *silver* présentant le phénotype ACOM avec faible dilatation pupillaire malgré l'application de mydriatique.

Se basant sur une précédente étude ayant montré un lien entre mutation *silver* et une augmentation de la profondeur de la chambre antérieure de l'œil (44), une étude de 2017 (45) s'est attelée à étudier les capacités de réfraction des yeux de 152 chevaux Islandais en rapport avec leur statut vis-à-vis de la mutation *silver*. En effet, une distance anormale entre les surfaces réfractives de l'œil pourrait causer des erreurs de réfraction. Dans cette étude 71 chevaux étaient hétérozygotes et cinq étaient homozygotes mutés. Chacun de ces chevaux a été associé à un contrôle de même race et de même âge ( $\pm$  un an), sauvage pour la mutation *silver*. Les capacités réfractives de l'œil ont été mesurées par examen ophtalmologique simple et skiascopie sans dilatation de la pupille. L'identité du cheval étudié était un facteur randomisé. Les auteurs ont ainsi montré que les chevaux âgés de plus de 16 ans portant la mutation *silver* étaient prédisposés à être myopes par rapport aux chevaux non porteurs de la mutation du même âge. Les auteurs ont suggéré par ailleurs un effet progressif de la mutation par leur observation de myopie chez les sujets plus âgés comparés aux sujets plus jeunes, sans pouvoir exclure que cette évolution soit simplement liée au vieillissement. Par ailleurs aucune différence de l'état de réfraction n'a pu être observée entre les groupes hétérozygote et homozygote muté pour les chevaux de moins de 16 ans, alors qu'une différence significative a été observée entre 16 et 21 ans. En effet les chevaux *silver* de cette classe d'âge étaient plus susceptibles d'être myopes que leurs homologues non *silver*. Les auteurs ont également noté que certains individus, qu'ils soient hétérozygotes ou homozygotes, semblaient avoir des signes cliniques plus sévères, ce qui suggérait pour eux l'éventuelle implication d'autres facteurs génétiques (45).

## 6. Étude chez des Comtois

Les premières études au sujet du Comtois datent de 2013. La première étude (46) s'est intéressée à la description de la prévalence, de la nature, et de la sévérité des anomalies congénitales oculaires multiples chez 77 Comtois de pure race et un Comtois croisé. Un examen ophtalmologique complet a été réalisé sur chacun d'entre eux, assorti d'un examen échographique transpalpébral. Trente-quatre d'entre eux ont également été génotypés à partir d'un échantillon de poil pour les locus *Extension* (E), *Agouti* (A) et *Silver* (Z). Cette étude a permis de montrer que 88 % des chevaux étudiés présentaient des kystes ou un épaissement du corps ciliaire. Les kystes étaient majoritairement en région temporale (90 %) mais certains étaient présents en région nasale. Les kystes étaient bilatéraux dans 97 % des cas. Parmi ces chevaux, 58 % montraient également une hypoplasie irienne les classant dans le phénotype le plus sévère : le phénotype ACOM. Enfin, l'observation de la rétine a révélé des kystes pour un cheval et des décollements pour cinq chevaux. (Tableau VI & Figure 43).

Tableau VI : Récapitulatif des anomalies rencontrées chez 77 Comtois d'après (46)

ANOMALIE	KYSTES	ACOM						
			dont					
			Diminution de la réponse à la lumière	Cataracte	Cornea globosa	Angle irido-cornéen anormal	Luxation du cristallin	Décollement rétinien
%	87	35	100	85	56	21	8	13

Par ailleurs les auteurs ont pu établir un lien entre génotype et phénotype puisque 100 % des homozygotes *silver* présentaient le phénotype ACOM, et que tous sauf un (poulain de un mois) des 14 chevaux hétérozygotes présentaient un phénotype kystique. De même les trois chevaux non porteurs de la mutation *silver* ne présentaient pas d'anomalie. Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats à la prévalence dans la population globale car les individus avaient été sciemment choisis par les auteurs pour avoir la plus grande variabilité génotypique possible en recherchant notamment des robes peu communes dans la race (Figure 43).



Figure 43 : Différentes robes de Comtois et hypoplasie irienne d'après (46)

(A) Homozygote *silver*, bai *silver* clair avec crins blonds (B) Gauche : Hétérozygote *silver*, bai *silver* avec crins blonds, Droite : Homozygote sauvage, bai avec crins noirs (C) Hypoplasie irienne sévère chez un homozygote *silver*.

Un autre article (44) a présenté en détail l'intérêt et les résultats de l'examen échographique transpalpébral sur des chevaux présentant un phénotype ACOM au sein des races *Rocky Mountain* et Comtois. Soixante-sept Comtois et 18 *Rocky Mountain* ont subi un examen

ophtalmologique simple puis un examen échographique, après avoir déterminé s'ils étaient porteurs ou non de la mutation *silver*. Cette détermination s'est fait sur la base de la couleur de la robe et des crins ou par génotypage pour les locus *Extension*, *Agouti*, et *Silver* si la simple déduction visuelle n'était pas possible. L'imageur n'avait pas connaissance de l'examen ophtalmologique réalisé au préalable.

Les auteurs ont trouvé que tous les porteurs de *silver* muté avaient au moins une anomalie détectée par l'un ou l'autre examen. Parmi ces chevaux, 45 % avaient une anomalie, 11 % avaient deux anomalies et 44 % avaient trois ou plus anomalies. Par ailleurs l'analyse a montré que l'examen échographique était significativement plus sensible que l'examen direct à l'ophtalmoscope pour détecter les kystes (Figure 44). De plus il existait une différence significative de profondeur de la chambre antérieure. Elle est plus élevée chez les hétérozygotes par rapport aux non-porteurs et plus élevée chez les homozygotes mutés par rapport aux hétérozygotes. La même observation a été réalisée quant à l'épaisseur de l'uvée (Figure 45).

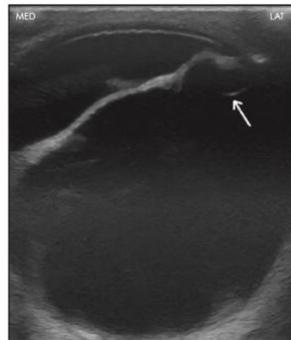


Figure 44 : Aspect échographique d'un kyste ciliaire (flèche) en région temporale, d'après (46)  
 Parmi les 78 Comtois de cette étude, 88 % présentaient de tels kystes, surtout en région temporale, et de manière bilatérale dans 93% des cas.

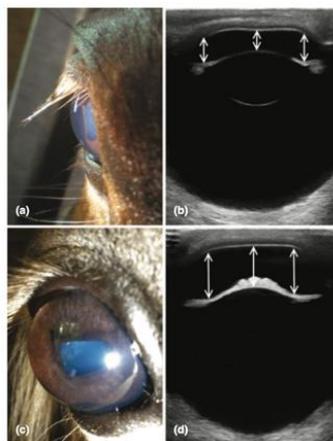


Figure 45 : Comparaison entre un œil de Comtois normal (en haut) et un œil de Comtois avec cornea globosa (en bas), d'après (44).  
 (a) Photographie d'œil avec un degré de courbure cornéenne normale (b) Image échographique correspondante avec une chambre antérieure de taille normale (c) Photographie d'un œil avec protrusion excessive du globe, caractéristique d'une cornea globosa (d) Image échographique correspondante avec une chambre antérieure de profondeur augmentée et une épaisseur diminuée de l'uvée antérieure. Les flèches indiquent la profondeur de la chambre antérieure.

Enfin, l'examen à l'ophtalmoscope était plus efficace pour évaluer l'hypoplasie irienne mais l'échographie était meilleure pour la détection des kystes, tout en permettant d'en préciser la taille, la localisation et le nombre de manière précise (Figure 46) (44).

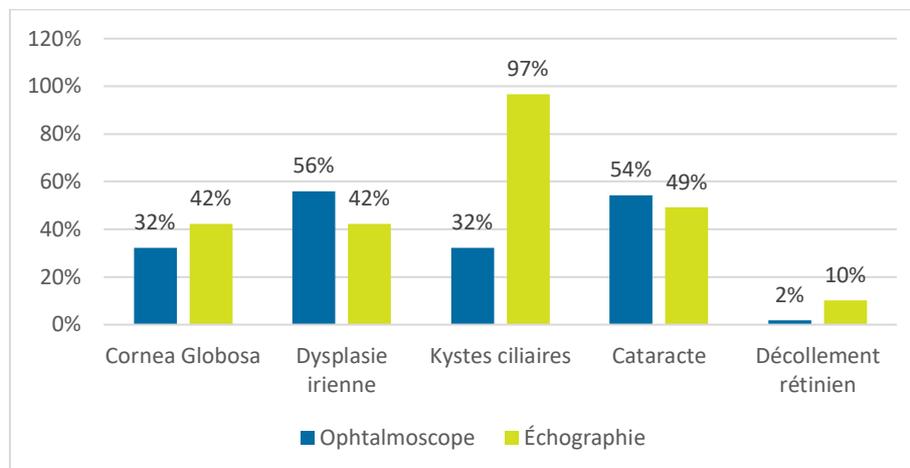


Figure 46 : Comparaison des méthodes de détection des anomalies oculaires chez des Comtois, d'après (44)  
L'ophtalmoscope est plus efficace dans la détection de dysplasie irienne et de cataracte, tandis que l'échographie améliore la mise en évidence de cornea globosa, de décollements rétinien, et particulièrement des kystes ciliaires.

C'est en 2015, qu'un article a dévoilé pour la première fois des images obtenues par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) des yeux d'une jument Comtoise atteinte du syndrome ACOM (47). Cette jument bai silver de quatre ans avait été admise pour une kératite bilatérale évoluant depuis deux semaines. Elle présentait alors une *cornea globosa* bilatérale, un blépharospasme, une diminution des réflexes à la menace et photomoteurs, ainsi qu'une faible réponse aux mydriatiques. Une diminution de l'acuité visuelle avait aussi été suspectée. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a révélé des ulcères cornéens, des zones de néovascularisation ainsi qu'un œdème cornéen à droite. L'examen échographique a révélé des kystes ciliaires en région temporale sans autre anomalie. Suite à une absence de réponse au traitement et un mauvais pronostic à long terme, une euthanasie a été décidée en accord avec le propriétaire. Un IRM a alors été réalisée qui a révélé :

- en séquence T1W : un signal anormal hyperintense du corps ciliaire avec un aspect irrégulier et dilaté, ainsi qu'une cornée avec une surface irrégulière et aplatie ;
- en séquence FLAIR : un corps ciliaire dilaté avec un centre hypointense compatible avec une lésion kystique ;
- en séquence T2W : une poche hyperintense à la surface de la cornée (Figure 47 A).

Une analyse histologique a ensuite été réalisée, révélant de multiples kystes ciliaires entourés par une couche d'épithélium non pigmenté, elle-même entourée d'une couche d'épithélium pigmenté et de stroma (Figure 47 B). Une atrophie rétinienne diffuse (caractérisée par un mélange et une atrophie des couches interne et externe des noyaux), quelques zones d'hypertrophie de l'EPR, de multiples vacuoles des cellules ganglionnaires, une absence multifocale de la couche des cônes et bâtonnets, et de petites zones de décollement rétinien ont également été notées (Figure 47 C). La cornée présentait une raréfaction du stroma avec des zones d'œdème entre les fibres stromales, et quelques capillaires superficiels. À droite,

une ulcération superficielle et une infiltration neutrophilique superficielle du stroma ont aussi été identifiées (47).

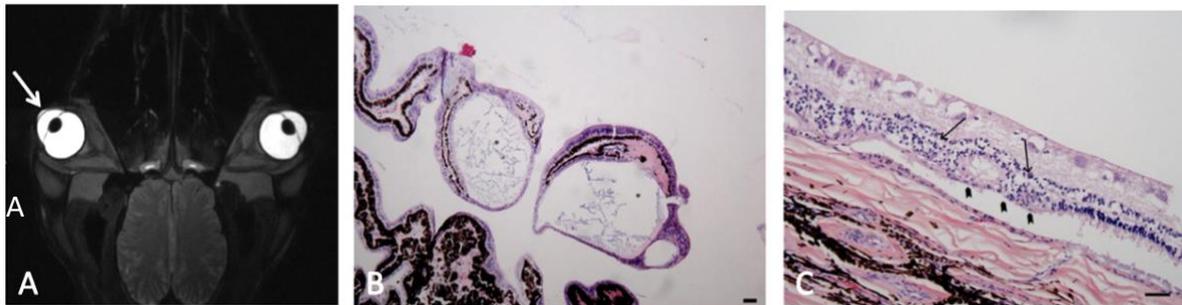


Figure 47 : Image IRM et coupes histologiques des yeux d'une jument Comtoise atteinte d'ACOM, d'après (47)  
(A) Séquence T2 révélant une poche hyperintense à la surface de la cornée droite (B) Kystes ciliaires (\*) délimités par de l'épithélium non pigmenté (C) Rétine de l'œil gauche avec désorganisation des couches et mélange multifocal et atrophie des couches interne et externe des noyaux (flèche) et perte de la couche des cônes et bâtonnets (grosses flèches).

Enfin une thèse datant de 2019 (48) s'est intéressée aux caractéristiques histopathologiques de 10 yeux appartenant à huit Comtois, à partir de lames présentes au service d'histopathologie de l'école vétérinaire de Lyon. La majorité avaient subi une énucléation à but thérapeutique et une énucléation avait été réalisée post-mortem à titre pédagogique. Certaines données relatives à l'examen ophtalmologique et échographique étaient par ailleurs consignées avec ces lames. On a noté: des kératopathies, des cataractes, des hypopions, des myosis persistants, une diminution de l'acuité visuelle, des mégalocornées, et des détachements de rétine (48).

Les kystes de la *pars plicata* des corps ciliaires représentaient l'anomalie la plus rencontrée dans cette étude. Ils étaient formés uniquement par de l'épithélium non pigmenté, sont de nombre (1-15) et de taille (<200um - > 1cm) variables, et renfermaient un liquide basophile amorphe. Dans certains cas, ces kystes pouvaient être superposés. Ils étaient toujours associés à une prolifération de l'épithélium (pigmenté et/ou non pigmenté), soit de manière multifocale limitée aux kystes, soit de manière plus diffuse. Une prolifération anormale de l'épithélium pigmentaire de l'iris a aussi été notée dans plusieurs cas, ainsi que des structures papillaires provenant de l'iris, rappelant l'aspect des procès ciliaires, et donnant parfois naissance à des kystes (Figure 48). Enfin, un décollement pathologique de la rétine a pu être objectivé dans deux cas.

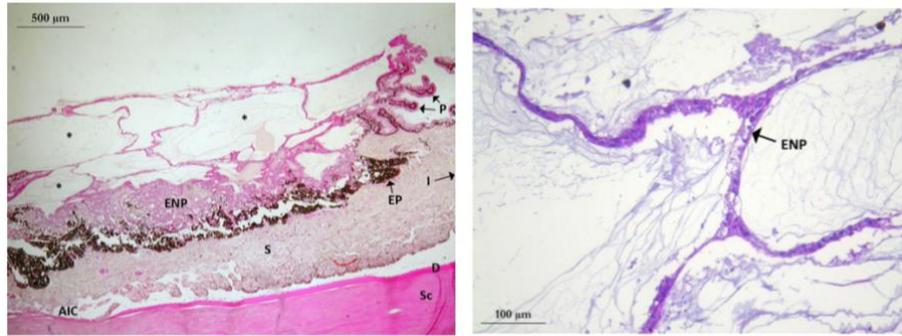


Figure 48 : Photographies de kystes du corps ciliaire d'après (48)

I : iris ; \* : kyste ; P : procès ciliaire ; EP : épithélium pigmenté ; ENP : épithélium non pigmenté ; S : stroma ; D : membrane de Descemet ; Sc : sclère. Les kystes sont de taille variable, parfois superposés et formés par de l'épithélium non pigmenté.

## 7. Conséquences cliniques

Les conséquences cliniques de ces anomalies sont encore aujourd'hui mal connues. Il est supposé que le phénotype kystique entraîne le moins de conséquences sur la fonction visuelle car les kystes sont translucides ou très faiblement pigmentés (46). L'étude sur les chevaux Islandais a par ailleurs montré une prévalence plus importante de myopie chez les chevaux silver âgés que chez leurs homologues non *silver* (45). De plus, chez les chevaux atteints du phénotype ACOM, la taille et la disposition anormale des grains iriens autour de la pupille, pourraient compromettre leur efficacité dans la protection de la rétine sensorielle vis-à-vis des rayons lumineux. (46) Par ailleurs, les très nombreuses anomalies décrites dans la thèse de Weigel (48) étaient systématiquement concomitantes avec la présence d'anomalies oculaires histologiques semblables à celles décrites dans le syndrome ACOM. Cette observation est cependant à nuancer par le biais de sélection et l'absence de génotypage des individus concernés. En outre, une étude réalisée sur les poneys apparaît comme un bon exemple du lien qui semble exister entre anomalies histologiques, anomalies cliniques, et génotype. Enfin, il semblerait que les cas sévères de phénotype ACOM soient plus souvent atteints de déficience visuelle (46).

Une étude de 2013 (49) portant sur des chevaux Islandais *silver* a suggéré par ailleurs que les défauts visuels pourraient également être à l'origine de modifications du comportement. En effet les auteurs ont montré qu'une proportion significativement plus haute de chevaux *silver* étaient hésitants à approcher du dispositif expérimental utilisé, par rapport aux chevaux non *silver*. Les auteurs ont fait l'hypothèse que cette donnée puisse être expliquée par le fait que le phénotype kystique des chevaux *silver* (tous hétérozygotes dans cette étude) crée une baisse modérée d'acuité visuelle. Ils ont cependant mis en garde sur le faible effectif et la faible puissance du test de leur étude (49).

## E. SYNTHESE

De ces différentes études, il est important de noter qu'il existe deux phénotypes chez les chevaux porteurs de la mutation dominante *silver*. Les chevaux hétérozygotes Z/z présentent un phénotype kystique caractérisé par des kystes provenant des corps ciliaires ou de l'iris. Les chevaux homozygotes z/z présentent un phénotype ACOM : kystes et une combinaison variable d'autres anomalies congénitales oculaires parmi celles détaillées précédemment. La transmission des anomalies oculaires est semidominante et la pénétrance semble complète pour les homozygotes mais incomplète pour les hétérozygotes. Cette pénétrance incomplète pourrait toutefois provenir d'un défaut dans la détection de ces kystes.

Plusieurs études ont permis au fur et à mesure de mieux comprendre le syndrome au niveau génétique, moléculaire, histologique puis clinique. Il a été montré que l'affection était largement présente chez de nombreuses races équines. Chez le Comtois, il existe différentes études ayant permis notamment de caractériser le lien entre examen ophtalmologique, imagerie, et statut génotypique. Cependant aucune étude n'a encore caractérisé les lésions histologiques rencontrées chez des Comtois de génotype connu.

Enfin, l'intérêt pour cette affection se justifie par sa grande distribution à la fois dans l'espèce équine, dans la race Comtoise, mais aussi pour les conséquences cliniques qu'elle entraîne et semble entraîner. Pour l'instant, la pathogénie des anomalies observées n'a pas été décrite dans la littérature, mais l'intérêt croissant, notamment en médecine humaine pour les substances amyloïdes amènera peut-être à sa compréhension. (23,50)

# Étude expérimentale

## F. OBJECTIFS

La vocation de ce travail était de caractériser les lésions du syndrome d'Anomalies Congénitales Oculaires Multiples du Comtois rencontrées lors de l'examen histologique des yeux.

## G. MATERIELS & METHODES

Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique Jacques Bonnod de VetAgro Sup (Avis n° 2130, 2021).

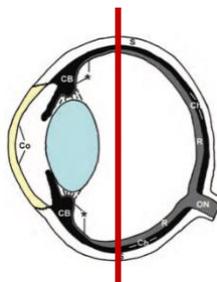
### 1. Récolte des échantillons

Le matériel de cette étude était constitué de 27 yeux composés de 13 paires obtenues via des énucléations post-mortem réalisées en abattoir, et d'un œil droit seul provenant d'une énucléation thérapeutique fourni par un vétérinaire praticien.

### 2. Préparation des lames

#### 1. La recoupe

Nous avons reçu les yeux directement fixés dans le formol. Une fois les paupières ôtées, la latéralité de l'œil a été définie si non renseignée lors de l'énucléation. La présence de la membrane nictitante en position ventro-nasale ainsi que celle du nerf optique en position ventrale, a permis de facilement orienter l'œil. Lorsque la membrane nictitante était absente, il a également été possible d'orienter le globe en utilisant uniquement le nerf optique qui se situe ventralement à sa sortie du globe et se poursuit médialement/nasalemment. Une fois les pôles dorsal, ventral, nasal, et temporal déterminés, une première coupe dorso-ventrale dans le plan frontal a été réalisée un cm en arrière de la jonction entre la sclère et la cornée. Cette coupe donne donc l'hémisphère rostral de l'œil comprenant la cornée, l'iris, les corps ciliaires, et l'hémisphère caudal comprenant la rétine et le nerf optique (*Figure 49*). Le corps vitré peut s'écouler en partie à cette étape.



*Figure 49 : Schéma du premier plan de coupe, modifié d'après (2)*

*La ligne rouge représente le plan de coupe dorso-ventral, réalisé un cm en arrière de la jonction scléro-cornéenne, et séparant l'œil en un hémisphère rostral et un hémisphère caudal.*

Le cristallin a alors été ôté par simple traction s'il ne s'était pas détaché lors de la première coupe. À partir de l'hémisphère rostral, deux coupes dans le plan transversal ont été réalisées pour obtenir un échantillon de quelques millimètres d'épaisseur. Ces coupes ont été réalisées le plus centralement possible par rapport à l'axe longitudinal de l'œil afin d'obtenir les corps ciliaires dans l'échantillon. Ce même échantillon a ensuite été divisé en deux pour obtenir la partie temporale (cassette n°1) et la partie nasale (cassette n°2) par une coupe dans le plan sagittal. L'hémisphère caudal a été coupé deux fois dans le plan sagittal pour obtenir un échantillon de quelques millimètres d'épaisseur, centré latéro-médialement, passant ainsi par le nerf optique. Cet échantillon a ensuite été séparé en partie dorsale (cassette n°3), et en partie ventrale avec le nerf optique (cassette n°4) par une coupe dans le plan transversal. Enfin un échantillon de quelques millimètres a été réalisé dans le cristallin en le coupant dans le plan sagittal. (cassette n°5) (*Figure 50*).

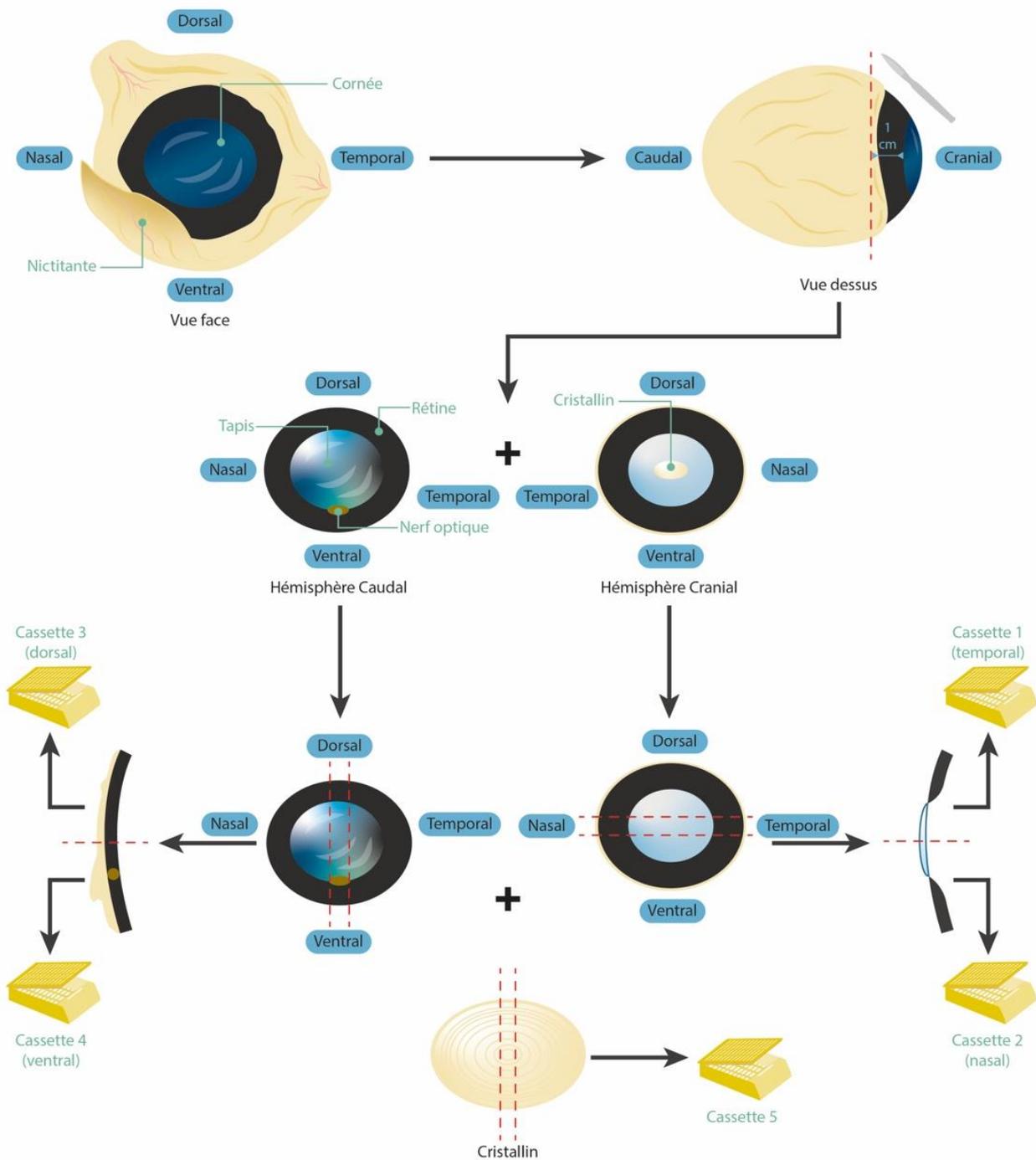


Figure 50 : Schéma explicatif du protocole de découpe - Illustration par Henrique S. Fernandes

Une première coupe dorso-ventrale dans le plan frontal est effectuée pour obtenir les hémisphères rostral et caudal. Pour l'hémisphère rostral, un échantillon de quelques millimètres est obtenu grâce à deux coupes transversales, passant au centre de la cornée, avant d'être divisé en échantillons temporal (cassette 1) et nasal (cassette 2) par une coupe sagittale. Pour l'hémisphère caudal, un échantillon de quelques millimètres est obtenu grâce à deux coupes sagittales, en passant par le nerf optique, avant d'être divisé en échantillons dorsal (cassette 3) et ventral (cassette 4) par une coupe transversale. Un échantillon de quelques millimètres est enfin obtenu par deux coupes sagittales du cristallin (cassette 5).

## 2. La réalisation des lames

Les échantillons mis en cassette sont déshydratés par un automate de déshydratation (LOGOS ONE®) et inclus en paraffine. Des sections de 3µm d'épaisseur sont réalisées avec un microtome (HM 355S®) et ensuite colorées à l'hématoxyline et l'éosine avec un automate à coloration (MYREVA SS30®).

## 3. Lecture des lames

Ces étapes ont permis d'obtenir 135 lames. Les lames ont été observées pour chercher la présence de lésion dans la totalité des sections des globes oculaires.

Les lésions suivantes ont été évaluées de façon qualitative.

Pour les corps ciliaires :

- présence / absence de kystes avec précision du tissu formant les éventuels kystes ;
- présence / absence d'inversion épithéliale ;
- présence / absence d'hyperplasie épithéliale avec précision des éventuels tissus concernés ;
- autres lésions observées.

Pour l'iris :

- présence / absence de kystes avec précision du tissu formant les éventuels kystes ;
- présence / absence d'inversion épithéliale ;
- présence / absence d'hyperplasie épithéliale avec précision des éventuels tissus concernés ;
- autres lésions observées.

La sévérité des lésions a été évaluée de manière semi-quantitative selon la notation suivante (*Tableau VII*) :

*Tableau VII : Méthode d'évaluation semi-quantitative de la sévérité des lésions oculaires dans notre étude.*

-	Absence
+	Présence discrète
++	Présence modérée
+++	Présence importante

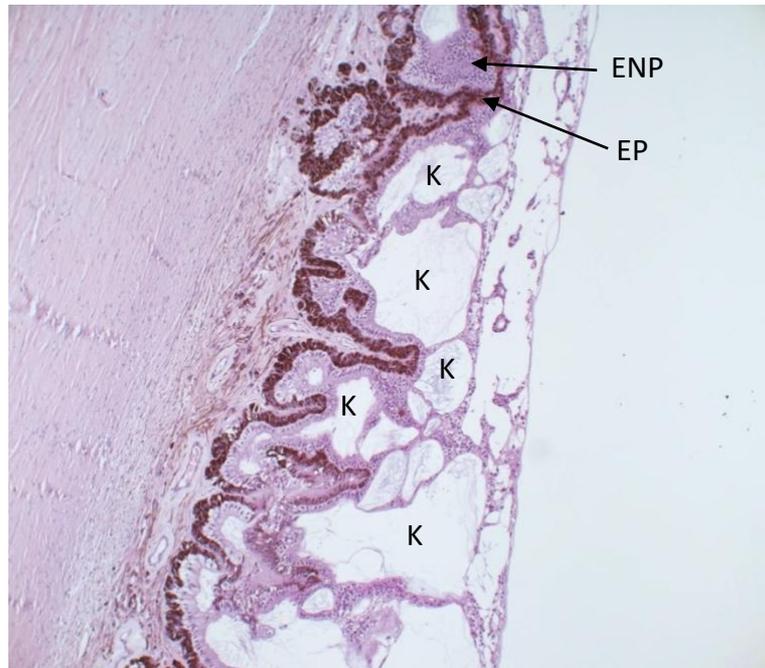
## H. RESULTATS

Les résultats ont été présentés pour le corps ciliaire, l'iris et le reste des structures endo-oculaires. Tous les résultats bruts sont présentés en Annexe 3.

## 1. Corps ciliaires

### Kystes

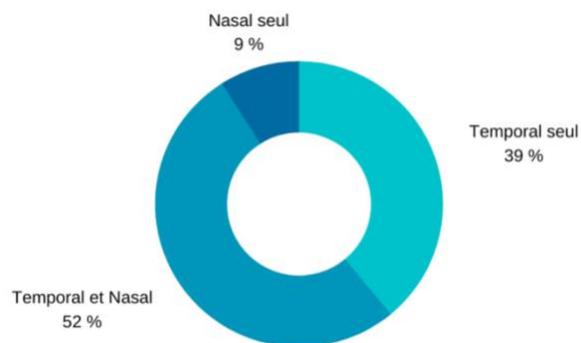
Nous avons observé des kystes des corps ciliaires sur tous les chevaux de cette étude avec 89% des yeux en présentant (24 sur 27). Ils pouvaient être uniques ou multiples et parfois superposés. Leur taille était également variable. L'épithélium formant les kystes était toujours de l'épithélium non pigmenté (*Figure 51*).



*Figure 51 : Kystes et hyperplasie des corps ciliaires observés dans notre étude.*

*K : Kyste ; ENP : Épithélium Non Pigmenté ; EP : Épithélium Pigmenté (Photographie personnelle) Des kystes de taille variables et formés par de l'ENP sont visibles sur cette coupe. Une zone d'hyperplasie de l'ENP est aussi bien visible avec de nombreuses couches cellulaires au lieu d'une.*

Les kystes étaient plus fréquents dans le quadrant temporal seul (39 % soit 9 yeux sur 23 interprétables) que dans le quadrant nasal seul (9 % soit 2 yeux sur 23 interprétables). Ils étaient présents dans les deux quadrants à 52 % (12 yeux sur 23 interprétables) (*Figure 52*). La lésion était bilatérale chez 77 % des chevaux atteints (10 chevaux sur 13).



*Figure 52 : Répartition des kystes des corps ciliaires dans notre étude*

L'analyse semi-quantitative des lésions a révélé que la lésion était présente de manière modérée dans 81 % des cas, et présente de manière importante dans 19 % des cas (*Tableau VIII*).

*Tableau VIII : Résultats de l'analyse semi-quantitative des kystes des corps ciliaires.*

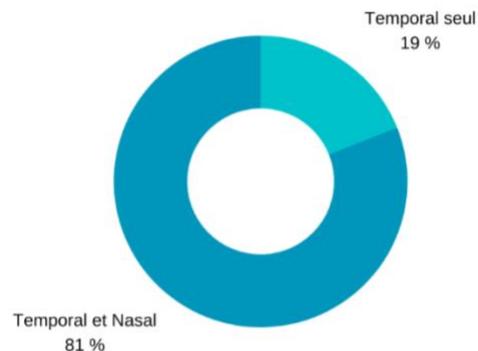
-	Absence	0 %
+	Présence discrète	0 %
++	Présence modérée	81 % (29 sur 36)
+++	Présence importante	19 % (7 sur 36)

### Inversion des couches épithéliales

Nous n'avons observé aucune inversion des couches épithéliales.

### Hyperplasie épithéliale

Dans tous les yeux il existait une hyperplasie épithéliale des corps ciliaires. Cette lésion se traduisait par la présence multifocale de plusieurs couches cellulaires dans la couche interne pigmentée et/ou dans la couche externe non pigmentée, alors qu'elles ne contiennent normalement qu'une couche chacune (*Figure 49*). Elle concernait l'ENP seul à 15% (4 yeux sur 27), l'EP seul à 7 % (2 yeux sur 27) ou les deux épithélia à 78 % (21 yeux sur 27). Elle a été observée à 19 % (5 yeux sur 26 exploitables) dans le quadrant temporal seul et dans les deux quadrants à 81 % (21 yeux sur 26). Elle n'était jamais présente uniquement dans le quadrant nasal (*Figure 53*). L'hyperplasie était systématiquement bilatérale chez les 13 chevaux atteints.



*Figure 53 : Répartition de l'hyperplasie des corps ciliaires dans notre étude*

L'analyse semi-quantitative des lésions a révélé que la lésion était présente de manière modérée dans 96 % des cas, et présente de manière importante dans 4 % des cas (*Tableau IX*).

Tableau IX : Résultats de l'analyse semi-quantitative de l'hyperplasie épithéliale des corps ciliaires

-	Absence	0 %
+	Présence discrète	0 %
++	Présence modérée	96 % (46 sur 48)
+++	Présence importante	4 % (2 sur 48)

### Autres anomalies

Nous n'avons observé aucune autre anomalie.

## 2. Iris

L'iris a été visualisé dans 87% des cas (47 lames sur 54). Dans les autres cas, il n'était pas présent sur la coupe analysée (artefact dû à l'inclusion en paraffine).

### Kystes

Le tissu formant ces kystes était toujours de l'épithélium non pigmenté sauf sur une lame où il s'agissait d'épithélium pigmenté. Les kystes ont été retrouvés jusqu'au niveau de l'angle de filtration, leur taille était variable et ils pouvaient être superposés (Figure 54).

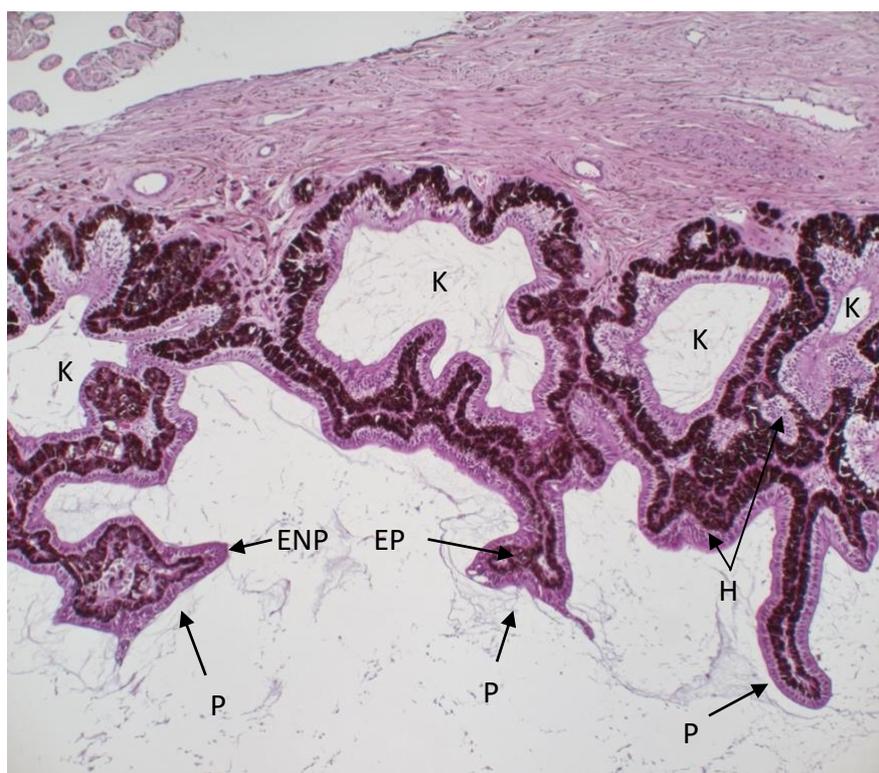


Figure 54 : Kystes, papilles, hyperplasie et inversion épithéliale de l'iris observés dans notre étude.  
 K : Kyste ; ENP : Épithélium Non Pigmenté ; EP : Épithélium pigmenté ; H : Zones d'hyperplasie ; P : Papilles (Photographie personnelle) Nous observons ici plusieurs kystes de taille importante associés à des zones d'hyperplasie. Une inversion des épithélia était aussi visible. : l'ENP se trouve en position externe et l'EP en position interne alors que l'inverse est normalement observé. Des papilles semblables à des procès ciliaires faisant protrusion étaient également présentes.

Les kystes iriens ont été observés dans 26 % des lames (12 sur 47 interprétables) représentant 43 % des yeux atteints sur au moins un quadrant (10 sur 23 interprétables). Ils étaient en région temporale seule à 56 % (5 yeux sur 9 interprétables) ou nasale seule à 22 % (2 sur 9), et dans les deux quadrants à 22 % (2 sur 9). La lésion était bilatérale pour 33 % des chevaux atteints (2 chevaux sur 6 interprétables) (Figure 55).

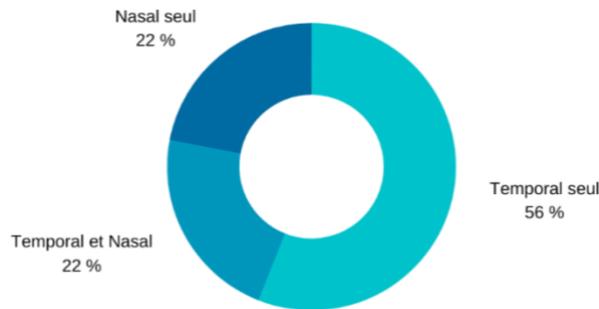


Figure 55 : Répartition des kystes iriens dans notre étude.

L'analyse semi-quantitative des lésions a révélé que la lésion était présente de manière discrète dans 8 % des cas, présente de manière modérée dans 75 % des cas, et présente de manière importante dans 17 % des cas (Tableau X).

Tableau X : Résultats de l'analyse semi-quantitative des kystes iriens

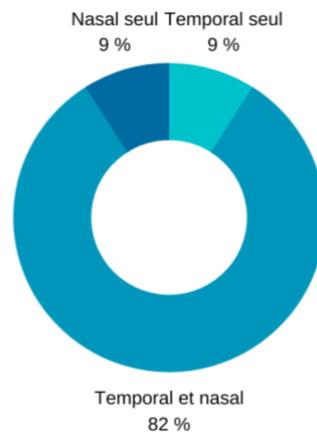
-	Absence	0 %
+	Présence discrète	8 % (1 sur 12)
++	Présence modérée	75 % (9 sur 12)
+++	Présence importante	17 % (2 sur 12)

### Inversion épithéliale

Cette lésion signifie que c'est l'épithélium non pigmenté qui est en position externe au lieu de l'épithélium pigmenté. La structure histologique de l'épithélium modifié devient alors semblable à celle du corps ciliaire (Figures 54 & 57).

Cette inversion des couches épithéliales de l'iris est survenue dans 51 % de nos échantillons où l'iris était visualisable (24 sur 47), représentant 68 % des yeux atteints sur au moins un quadrant (15 sur 22 interprétables). Elle touchait le quadrant temporal seul à 9 % (1 sur 11 interprétables), le quadrant nasal seul à 9 % (1 sur 11) et les deux quadrants à 82 % (9 sur 11) (Figure 56). La lésion était bilatérale chez 75 % des chevaux atteints (6 sur 8 interprétables).

Figure 56 : Répartition de l'inversion épithéliale de l'iris dans notre étude



### Hyperplasie épithéliale

Cette lésion consiste en la présence de plusieurs couches cellulaires pour l'un ou les deux épithélia, au lieu d'une seule pour chaque épithélium (Figure 57).

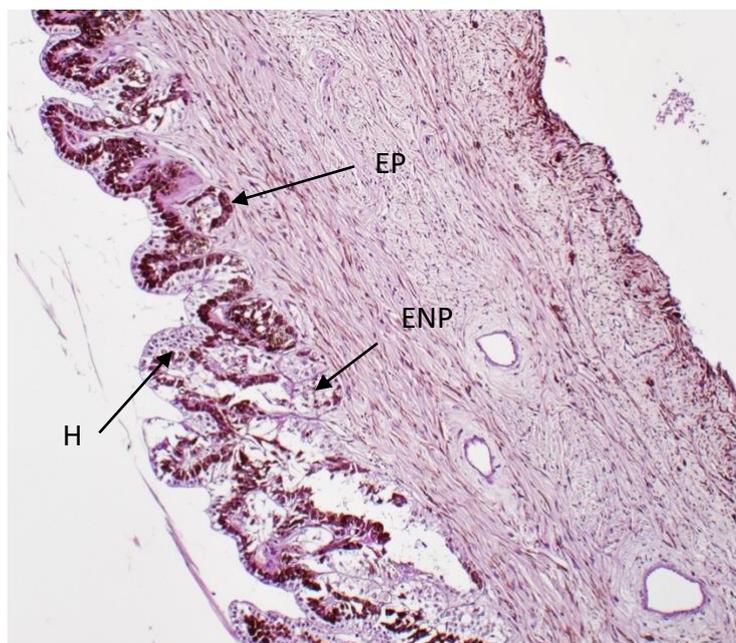


Figure 57 : Hyperplasie de l'ENP.

ENP : Épithélium Non Pigmenté ; EP : Épithélium Pigmenté ; H : Zone d'hyperplasie  
Un nombre anormal de couches cellulaires compose l'ENP. Une inversion des couches épithéliales est aussi visible.

Cette hyperplasie de l'iris était présente dans 66 % des cas au total (31 sur 47) représentant 83 % des yeux atteints sur au moins un quadrant (20 sur 24 interprétables). Elle concernait l'épithélium non pigmenté seul à 16 % (5 sur 31), de l'épithélium pigmenté seul à 29 % (9 sur 31) ou les deux épithélia à 55 % (17 sur 31). Cette lésion a été rencontrée dans le quadrant temporal seul à 28 % (5 sur 18 interprétables), dans le quadrant nasal seul à 11 % (2 sur 18), et dans les deux quadrants à 61 % (11 sur 18) (Figure 58). Elle était bilatérale pour 80 % des chevaux atteints (8 sur 10 interprétables).

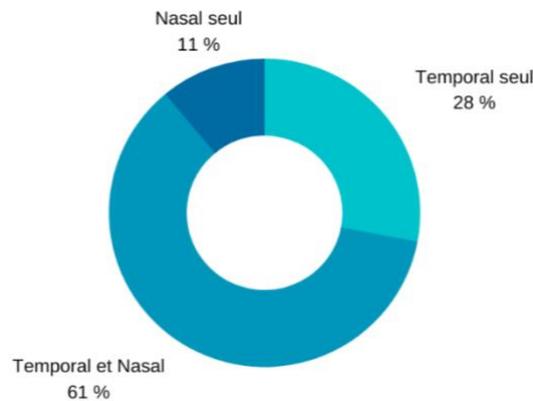


Figure 58 : Répartition de l'hyperplasie irienne dans notre étude

L'analyse semi-quantitative des lésions a révélé que la lésion était présente de manière discrète dans 3 % des cas, présente de manière modérée dans 94 % des cas, et présente de manière importante dans 3 % des cas (Tableau XI).

Tableau XI : Résultats de l'analyse semi-quantitative de l'hyperplasie irienne

-	Absence	0 %
+	Présence discrète	3 % (1 sur 31)
++	Présence modérée	94 % (29 sur 31)
+++	Présence importante	3 % (1 sur 31)

#### Autres lésions observées

Dans 40 % des cas (19 sur 47), nous avons observé l'absence de l'épithélium non pigmenté, et un œil révélait une absence d'épithélium pigmenté dans son quadrant nasal.

Le quadrant temporal seul était touché à 10 % (1 sur 10 interprétables) et le quadrant nasal à 20 % (2 sur 10 interprétables). La lésion touchait les deux quadrants dans 70 % des cas (7 sur 10 cas interprétables) (Figure 59).

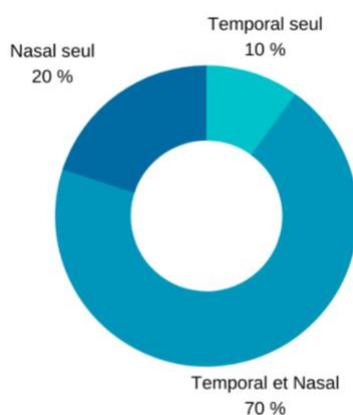


Figure 59 : Répartition de l'absence d'ENP au sein de l'épithélium irien dans notre étude.

Parfois l'iris présentait des proliférations papillaires. Il s'agissait de papilles ou villosités semblables à des corps ciliaires provenant de l'iris (Figure 54). Ces proliférations étaient présentes dans 51 % des cas (24 sur 47) représentant 74 % des yeux atteints sur au moins un quadrant (17 sur 23 interprétables). Elles étaient dans le quadrant temporal seul à 38 % (6 sur 16 yeux interprétables), dans le quadrant nasal seul à 19 % (3 sur 16), et dans les deux quadrants à 44 % (7 sur 16) (Figure 60). Cette lésion était bilatérale pour 78 % des chevaux atteints (7 sur 9 interprétables). Ces villosités étaient associées à une hyperplasie irienne à 88 % (21 sur 24).

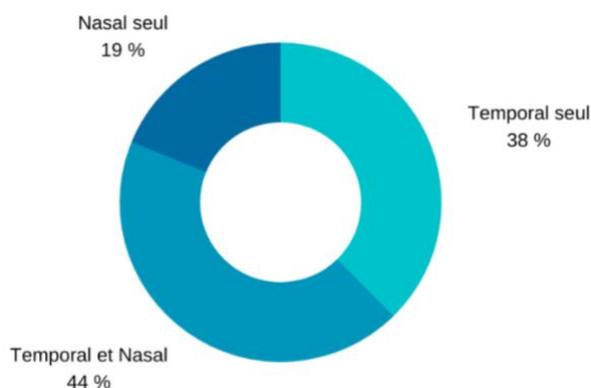


Figure 60 : Répartition des proliférations papillaires de l'iris dans notre étude

L'analyse semi-quantitative des lésions a révélé que la lésion était présente de manière discrète dans 4 % des cas, présente de manière modérée dans 88 % des cas, et présente de manière importante dans 8 % des cas suivant (Tableau XII).

Tableau XII : Résultats de l'analyse semi-quantitative des proliférations papillaires de l'iris

-	Absence	0 %
+	Présence discrète	4 % (1 sur 24)
++	Présence	88 % (21 sur 24)
+++	Présence importante	8 % (2 sur 24)

### 3. Autres structures endo-oculaires

L'observation de l'hémisphère caudal des différents échantillons, ainsi que des autres structures oculaires de l'hémisphère antérieur, n'a montré aucune anomalie qui ne soit artéfactuelle.

## I. DISCUSSION

### I. Bilan

Le cheval Comtois, dont les origines remontent au Ve siècle, a bien évolué, et s'est progressivement installé comme premier cheval de trait Français, en accompagnant les hommes au fil des siècles au cours des guerres, ou dans les travaux quotidiens. Grâce à son caractère, sa force de travail, et à ses défenseurs, il a su perdurer. Néanmoins, c'est aussi à son allure caractéristique que l'on reconnaît le Comtois : sa robe blonde à rouge et surtout ses crins blonds délavés.

Or, cette décoloration des crins est due, pour les chevaux bais et noirs, à la mutation *silver*, touchant la protéine PMEL17 (27). Cette protéine est une protéine clé dans le stockage de l'eumélanine, pigment de base des chevaux noirs et bais (21,34,51).

Chez le cheval, en plus de la décoloration des crins, cette mutation entraîne le syndrome appelé ACOM pour Anomalies Congénitales Oculaires Multiples. Il a d'abord été décrit chez le *Rocky Mountain Horse* en 1999 (35) avant d'être observé chez d'autres races comme le *Kentucky Mountain Horse* (41), les chevaux miniatures (42), certains poneys (38,43), le cheval Islandais (39), et enfin le Comtois (46). Ces chevaux présentent une baisse de l'acuité visuelle, des affections ophtalmologiques variées et de nombreuses anomalies histologiques comme des kystes des corps ciliaires ou de l'iris, une dysplasie irienne, des traces curvilignes sur la rétine, ou encore un décollement rétinien. Ces lésions sont plus fréquemment rencontrées en région temporale de l'œil. De ces observations, deux grands phénotypes ont été établis. Le premier est le phénotype kystique qui se traduit par des kystes de l'uvée antérieure et qui est présent chez les chevaux hétérozygotes pour la mutation. Le second phénotype est le phénotype dit ACOM, qui correspond aux chevaux homozygotes. Les anomalies observées chez ces chevaux sont beaucoup plus variées et sévères : les kystes précédemment évoqués sont associés à un éventail variable d'autres lésions parmi une hypoplasie irienne, une dysplasie des grains iriens, un myosis persistant, une dysplasie rétinienne, des kystes de la rétine périphérique, une cataracte, une mégalocornée, une profondeur anormale de la chambre antérieure, ou une anomalie de l'angle irido-cornéen. Ces chevaux peuvent alors avoir des défauts de vision allant jusqu'à la cécité (35,39).

Chez le Comtois, une étude (46) s'est employée à décrire le syndrome ACOM à l'aide d'un génotypage, et un examen ophtalmologique complet. Cette étude a permis d'établir que la mutation *silver* était bien présente dans la race et que les deux phénotypes du syndrome ACOM étaient bien observés en lien avec le statut génétique des individus. Une autre étude

(47) portant sur un individu a révélé des anomalies similaires à celles déjà décrites, ainsi que des images IRM montrant des anomalies du corps ciliaires et de la cornée. L'analyse histologique des yeux de cet individu a montré des kystes ciliaires, des lésions de la cornée concernant notamment le stroma, et diverses anomalies rétinienne.

Une étude préalable des lésions oculaires observées chez les chevaux hospitalisés à VetAgro Sup, et qui a fait l'objet d'une thèse de fin d'études vétérinaires, a permis de confirmer la présence de lésions histologiques chez des chevaux Comtois (48). Cependant, le manque d'orientation des globes oculaires réceptionnés et de standardisation de la procédure de recoupe et d'inclusion n'ont pas permis une étude fine des lésions histologiques oculaires et de leur distribution au sein du globe oculaire.

L'objectif de notre étude a été de caractériser et localiser précisément les lésions histologiques rencontrées chez les Comtois pour pouvoir ensuite relier ces phénotypes au statut génétique de l'animal pour la mutation *silver*, et compléter ainsi la description du syndrome ACOM chez cette race.

Pour la partie antérieure de l'œil, nous avons observé des kystes des corps ciliaires et ce de manière plus importante dans le quadrant temporal avec 81 %, contre 52 % dans le quadrant nasal. De plus, les kystes étaient toujours formés par de l'épithélium non pigmenté. Ceci est similaire à ce qui a été observé histologiquement chez le *Rocky Mountain* (39) mais différent de ce qui a été décrit chez un individu Comtois (47) où les kystes ont été décrits comme formés par deux couches successives (une couche non pigmentée entourée d'une couche pigmentée). Ces kystes ont déjà été décrits cliniquement chez le *Rocky Mountain*, *Kentucky Mountain*, certains cas de poneys, Islandais, chevaux miniatures, et Comtois (35,37–39,41–43,46,47).

Une hyperplasie de l'épithélium des corps ciliaires a également été objectivée dans tous les yeux de cette étude, avec une atteinte de l'épithélium interne non pigmenté, ou de l'épithélium externe pigmenté, ou des deux. Cette observation a également été rapportée chez le *Rocky Mountain* et sur un individu Islandais (39,42).

La présence d'hyperplasie de l'épithélium non pigmenté, ainsi que la formation de kystes tapissés que par cet épithélium, suggèrent que la formation des kystes serait plutôt due à une hyperplasie de l'épithélium non pigmenté des corps ciliaires, avec dégénérescence cellulaire et formation des kystes, et non à un détachement entre les deux épithélia, comme cela a pu être décrit en littérature (52).

Des kystes iriens majoritairement délimités par de l'épithélium non pigmenté ont été observés dans 43 % des yeux de l'étude, le plus souvent en région temporale. Ces kystes ont déjà été décrits cliniquement chez le *Rocky Mountain*, les chevaux miniatures, un individu Comtois, et l'Islandais (35,42,46), mais jamais décrits histologiquement. Ils s'accompagnaient par une inversion des couches épithéliales de l'iris (68 % de nos cas) : l'épithélium ressemblait alors à l'épithélium des corps ciliaire avec l'épithélium non pigmenté en externe et l'épithélium pigmenté en interne. Ceci a déjà été noté chez le *Rocky Mountain* (35). De plus, cet épithélium se caractérisait parfois (83 % de nos cas) par une hyperplasie, qui concernait l'une ou les deux couches de l'épithélium irien, le plus fréquemment en région temporale. Cette lésion n'a jamais été décrite histologiquement avant, mais une étude clinique a mentionné un épaissement de l'iris chez un poney de Shetland (43).

Tous ces lésions iriennes suggèrent une dysplasie des épithélia des corps ciliaires, qui s'étendraient au-delà du limbe et tapisseraient la face postérieure de l'iris, en remplaçant la structure épithéliale normale. Cette partie de l'iris est sujette aux mêmes lésions que les corps ciliaires : des hyperplasies et des kystes. De plus, des proliférations de l'iris semblables à des procès ciliaires étaient également présentes sur l'iris dans 74 % de nos cas. Ces papilles ont été essentiellement rencontrées en région temporale. Cette lésion conforte l'hypothèse d'une migration d'une dysplasie des corps ciliaires vers l'iris.

Des zones d'hypoplasie de l'iris ont également été observées dans 40 % de nos cas, se traduisant surtout par une absence d'épithélium non pigmenté. Des hypoplasies iriennes ont déjà été décrites cliniquement chez le *Rocky Mountain*, le *Kentucky Mountain*, les poneys, les chevaux miniatures, et le Comtois (39–41,45,48,49). Une seule étude sur le *Rocky Mountain* a également décrit cette lésion au niveau histologique (39). L'hypoplasie irienne étant généralement associée au syndrome ACOM chez les animaux homozygotes mutés, il sera intéressant de corrélérer les résultats génotypiques aux phénotypes histologiques observés.

Quant aux lésions rétiniennes, les plus fréquemment rencontrées sont : des kystes décrits chez le *Rocky Mountain*, le Comtois, les chevaux miniatures, des poneys, l'Islandais (35,37,39,42,43,46) ; des dysplasies de la rétine neurosensorielles avec replis pigmentés décrits chez le *Rocky Mountain*, les chevaux miniatures, les poneys, l'Islandais (35,39,42,43) ; des décollements rétiniens décrits chez *Rocky Mountain* et le Comtois (35,37,46,47) ; et la présence de traces curvilignes décrites chez le *Rocky Mountain* et les chevaux miniatures (35,37,42). Histologiquement, les lésions rétiniennes ayant été décrites sont des zones d'atrophie avec perte de photorécepteurs chez le *Rocky Mountain*, le Comtois, et un œil de cheval Islandais (35,39,47), des zones de décollements rétiniens et des zones d'hyperplasie de l'EPR chez le *Rocky Mountain* et le Comtois (35,47), de multiples vacuoles des cellules ganglionnaires chez le Comtois (47), et des zones de dysplasie avec formation de rosette chez le *Rocky Mountain* (35). Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas pu les mettre en évidence. Il est possible que cela soit dû à des phénomènes d'autolyse ou de détachement artéfactuel de la rétine qui sont des artéfacts fréquemment rencontrés en préparation histologiques. Ces artéfacts auraient alors pu masquer des lésions subtiles, comme la formation de rosettes de petite taille.

Il est également intéressant de noter que les différentes lésions observées étaient toujours plus sévères dans le quadrant temporal par rapport au quadrant nasal.

En conclusion, les lésions histologiques observées chez les chevaux Comtois de cette étude témoignent à minima d'une dysplasie des corps ciliaires, qui semblerait intéresser en priorité l'épithélium non pigmenté, bien que l'épithélium pigmenté soit aussi touché. Cette dysplasie serait responsable d'une migration des épithélia des corps ciliaires au niveau de l'iris, et d'une hyperplasie de l'épithélium non pigmenté. Les kystes, qui étaient tapissés par de l'épithélium non pigmenté, pourraient être dus à une dégénérescence cellulaire dans les zones d'hyperplasie, comme certaines images histologiques le suggèrent. Le mutation *silver* serait alors à l'origine de cette anomalie congénitale du neurectoderme.

## II. Limites

Il a été prouvé chez d'autres races et chez le Comtois que les lésions telles que celles observées dans notre étude étaient associées à la mutation *silver*. De par nos résultats, et compte tenu de la très grande prévalence de la mutation chez le Comtois, il est raisonnable d'émettre l'hypothèse que les chevaux de cette étude seraient tous porteurs de la mutation *silver*. Dans un souci de rigueur scientifique, une analyse génétique serait cependant nécessaire. Le protocole de cette étude prévoyait initialement un test génétique pour chaque cheval. Celui-ci devait être réalisé dans un laboratoire extérieur réalisant le test en routine à partir de crins prélevés avec bulbe pileux. Cependant, les échantillons que nous avons reçus ne comprenaient pas de bulbe pileux et ce test n'a donc pas pu être réalisé.

De ce fait, un travail préalable d'extraction de l'ADN à partir des échantillons fixés au formol est nécessaire. Ce travail est actuellement en cours au laboratoire d'histopathologie de VetAgro Sup mais n'a donc pas pu être intégré à cette thèse. Les résultats génétiques obtenus pourront ensuite être comparés aux résultats histologiques afin de confirmer ou d'infirmer la supposée corrélation entre les lésions et la présence de la mutation à l'état hétérozygote ou homozygote.

Par ailleurs, les 13 paires d'yeux reçus de l'abattoir représentaient une population homogène en âge. En effet, tous les chevaux étaient nés entre 2019 et 2021. Seul l'œil reçu par un vétérinaire praticien provenait d'un cheval âgé de 13 ans. Ce travail a démontré que les lésions étaient présentes chez de jeunes chevaux mais ne nous a pas permis d'estimer le caractère évolutif du syndrome ACOM.

D'autre part, sur certaines de nos lames (13 %), l'iris n'était pas visualisable. Il est probable que cette anomalie ait été due à un défaut lors de la préparation des lames ou à une anomalie de l'œil. Ceci a réduit notre effectif pour l'étude des lésions iriennes.

De même les lames correspondant aux cristallins présentaient de nombreux artefacts liés à la préparation histologique, ce qui n'a pas permis leur interprétation.

Enfin, notre analyse aurait profité d'un nombre plus important d'échantillons. Les 27 yeux obtenus permettent de dresser une première description des lésions histologiques chez le Comtois, mais une population plus importante permettrait une meilleure extrapolation.

## J. CONCLUSION

Chez les chevaux, la mutation *silver* entraîne une dilution de l'eumélanine. Il a également été montré que cette mutation était responsable du syndrome d'Anomalies Congénitales Oculaires Multiples (ACOM). Les chevaux hétérozygotes pour la mutation présentent un phénotype kystique caractérisé par des kystes de l'uvée antérieure, tandis que les chevaux homozygotes pour la mutation présentent le véritable phénotype ACOM, plus sévère, caractérisé par des kystes de l'uvée antérieure associés à d'autres anomalies oculaires variées.

Les mécanismes moléculaires à l'œuvre pour cette mutation sont actuellement en cours d'investigation. Les conséquences connues de la mutation sont une modification de la structure du mélanosome, des agrégats irréguliers de mélanine et la formation d'une substance amyloïde anormale avec une structure désorganisée.

Alors que des études se sont employées à décrire les lésions histologiques observées chez le *Rocky Mountain Horse*, chez un poulain Islandais, ou chez certains cas isolés de Comtois, aucune étude prospective et standardisée n'avait encore été conduite chez le Comtois concernant le phénotype histologique.

Cette thèse a permis de révéler de nombreuses lésions histologiques oculaires chez le Comtois. Leur nature, localisation et sévérité a pu être rigoureusement étudiée ici grâce à un protocole standardisé, permettant de finaliser la description complète du syndrome ACOM chez cette race. Certaines lésions comme les kystes des corps ciliaires, l'hypoplasie irienne, l'inversion des épithélia iriens sont semblables aux lésions décrites histologiquement chez d'autres races. D'autres, comme la présence de kystes iriens ou d'hyperplasie irienne ont déjà été décrits cliniquement mais jamais histologiquement. Enfin la présence de papilles iriennes n'ont jamais été décrites chez le cheval, en lien avec la mutation *silver*. Comme pour les précédentes études, chez nos Comtois, les lésions sont plus fréquentes dans le quadrant temporal que dans le quadrant nasal.

Les résultats génétiques n'ont pu être achevés à temps pour cette thèse mais l'analyse est en cours. La grande prévalence de Comtois *silver* dans la population actuelle laisse présager que les chevaux de cette étude seront porteurs d'un ou de deux allèles mutés, permettant d'établir le lien entre génotype et phénotype histologique pour le syndrome ACOM chez le Comtois, comme cela a été montré pour d'autres races. La distinction entre hétérozygotes et homozygotes mutés reste cependant à étudier.

Enfin, la variété de lésions affectant l'iris et les corps ciliaires a orienté notre hypothèse pathogénique vers à minima une dysplasie des épithélia des corps ciliaires, responsable d'une hyperplasie de l'épithélium pigmenté et de la formation de kystes par dégénérescence cellulaire, et d'une migration de ces épithélia vers l'iris. Des études complémentaires permettront certainement de confirmer cette hypothèse et de comprendre le mécanisme moléculaire responsable de ces lésions qui reste encore totalement inconnu.

**Thèse de Mme Juliette LAFITTE**

# Bibliographie

1. Murphy C. P.E. Miller, C.J. Murphy. Equine Vision. Equine Vision: Normal and Abnormal. In: Equine Ophthalmology (ed. Gilger BC), Elsevier Saunders, St. Louis, 2010:396-434. In 2010. p. 396-434.
2. Gilger BC, Gilger BC, éditeurs. Equine ophthalmology. Third edition. Ames, Iowa: Wiley Blackwell; 2017. 671 p.
3. Gelatt KN, éditeur. Veterinary ophthalmology. Sixth edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. 1 p.
4. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: Saunders; 1971. 687 p.
5. Liebich HG. Veterinary histology of domestic mammals and birds: textbook and colour atlas. 5th edition. Sheffield: 5m Publishing; 2019. 414 p.
6. Gartner LP, Hiatt JL, Bernaudin JF, Fajac A, Lacave R. Atlas en couleur d'histologie. 3e éd. française [traduite] de la 5e éd. en langue anglaise. Rueil-Malmaison: Éd. Pradel; 2012.
7. Dellmann HD, éditeur. Textbook of veterinary histology. 5. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1998. 380 p.
8. Wheeler PR, Young B, O'Dowd G, Woodford P, Validire P, Validire-Charpy P. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler. 3e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck; 2015.
9. Poux LB. Le cheval Comtois : Variabilité phénotypique et génotypique (aperçu de l'élevage en 2006). Faculté de Médecine de Nantes; 2006.
10. Comtois [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://equipedia.ifce.fr/elevage-et-entretien/race-et-robe/races-dequides-et-stud-book/comtois>
11. Caillier V. Le Trait Comtois, hier et aujourd'hui ; le déterminisme génétique de sa robe. Université Claude Bernard - Lyon 1; 2001.
12. Doubs, Mémoire de l'agriculture comtoise, éditeurs. Le cheval comtois: évolution et renouveau d'une race éleveurs et haras. Besançon: [Archives départementales du Doubs] Conseil général du Doubs; 2006. 274 p.
13. Le site du Cheval Comtois [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.chevalcomtois.com/fr/>
14. Vaux CM de. À cheval : étude des races françaises et étrangères au point de vue du cheval : de selle, de course, de chasse, de trait, d'armes / Le Baron de Vaux ; préface par le Colonel Chaverondier. Paris. 1895.
15. Magne JH, Cornell University. Hygiène vétérinaire appliquée. Races chevalines, leur amélioration. Entretien, multiplication, élevage, éducation du cheval, de l'âne et du mulet [Internet]. Paris: Garnier frères; 1896. 2 p. l., iv, 654 p. Disponible sur:

//catalog.hathitrust.org/Record/009164663

16. IFCE. Bilan statistique de la filière équine française - Données 2020 - Élevage Commerce Utilisation Statistiques socio-économiques [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://equipedia.ifce.fr/fileadmin/bibliotheque/6.Statistiques/6.1.Ecus-depliant/ECUS-2021-WEB.pdf>
17. Sponenberg DP, Bellone R. Equine color genetics. 4th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2017. 352 p.
18. Grosbois F, Morin V, Grison AC. La famille de l'alezan [Internet]. Equipedia.ifce. 2015 [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://equipedia.ifce.fr/elevage-et-entretien/race-et-robe/robes-des-chevaux/la-famille-de-l-alezan>
19. Neves AP, Schwengber EB, Albrecht FF, Isola JV, van der Linden L de S. Beyond Fifty Shades: The Genetics of Horse Colors. In: Abubakar M, éditeur. Trends and Advances in Veterinary Genetics [Internet]. InTech; 2017 [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/trends-and-advances-in-veterinary-genetics/beyond-fifty-shades-the-genetics-of-horse-colors>
20. Marandet L, Ségard T. Les robes des chevaux: approche génétique et scientifique des couleurs des chevaux. Paris: Vigot; 2018. 224 p.
21. Delevoeye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes: L'échiquier de la pigmentation. médecine/sciences. févr 2011;27(2):153-62.
22. Graham M, Tzika AC, Mitchell SM, Liu X, Leonhardt RM. Repeat domain-associated O-glycans govern PMEL fibrillar sheet architecture. Sci Rep. déc 2019;9(1):6101.
23. Fowler DM, Koulov AV, Alory-Jost C, Marks MS, Balch WE, Kelly JW. Functional Amyloid Formation within Mammalian Tissue. Weissman J, éditeur. PLoS Biol. 29 nov 2005;4(1):e6.
24. Riek R. The Three-Dimensional Structures of Amyloids. Cold Spring Harb Perspect Biol. 1 févr 2017;9(2):a023572.
25. Pawelek JM, Lerner AB. 5,6-Dihydroxyindole is a melanin precursor showing potent cytotoxicity. Nature. déc 1978;276(5688):627-8.
26. Chakraborty AK, Platt JT, Kim KK, Kwon B, Bennett DC, Pawelek JM. Polymerization of 5,6-Dihydroxyindole-2-Carboxylic Acid to Melanin by the Pmel 17/Silver Locus Protein. Eur J Biochem. 15 févr 1996;236(1):180-8.
27. Brunberg E, Andersson L, Cothran G, Sandberg K, Mikko S, Lindgren G. A missense mutation in PMEL17 is associated with the Silver coat color in the horse. BMC Genet. 9 oct 2006;7:46.
28. Kerje S, Sharma P, Gunnarsson U, Kim H, Bagchi S, Fredriksson R, et al. The Dominant white, Dun and Smoky Color Variants in Chicken Are Associated With Insertion/Deletion Polymorphisms in the PMEL17. Genetics. 1 nov 2004;168(3):1507-18.
29. Karlsson AC, Kerje S, Hallböök F, Jensen P. The Dominant white mutation in the PMEL17 gene does not cause visual impairment in chickens. Vet Ophthalmol. sept

2009;12(5):292-8.

30. Brumbaugh JA. The ultrastructural effects of the I and S loci upon black-red melanin differentiation in the fowl. *Dev Biol.* mars 1971;24(3):392-412.
31. Schonthaler HB, Lampert JM, von Lintig J, Schwarz H, Geisler R, Neuhauss SCF. A mutation in the silver gene leads to defects in melanosome biogenesis and alterations in the visual system in the zebrafish mutant fading vision. *Dev Biol.* 15 août 2005;284(2):421-36.
32. Clark LA, Wahl JM, Rees CA, Murphy KE. Retrotransposon insertion in SILV is responsible for merle patterning of the domestic dog. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 janv 2006;103(5):1376-81.
33. Kwon BS, Halaban R, Ponnazhagan S, Kim K, Chintamaneni C, Bennett D, et al. Mouse silver mutation is caused by a single base insertion in the putative cytoplasmic domain of Pmel 17. *Nucleic Acids Res.* 11 janv 1995;23(1):154-8.
34. Hellström AR, Watt B, Fard SS, Tenza D, Mannström P, Narfström K, et al. Inactivation of Pmel Alters Melanosome Shape But Has Only a Subtle Effect on Visible Pigmentation. *Jackson IJ, éditeur. PLoS Genet.* 15 sept 2011;7(9):e1002285.
35. Ramsey, Ewart, Render, Cook, Latimer. Congenital ocular abnormalities of Rocky Mountain Horses. *Vet Ophthalmol.* mars 1999;2(1):47-59.
36. Andersson LS, Wilbe M, Viluma A, Cothran G, Ekesten B, Ewart S, et al. Equine Multiple Congenital Ocular Anomalies and Silver Coat Colour Result from the Pleiotropic Effects of Mutant PMEL. *Wade C, éditeur. PLoS ONE.* 23 sept 2013;8(9):e75639.
37. Grahn BH, Pinard C, Archer S, Bellone R, Forsyth G, Sandmeyer LS. Congenital ocular anomalies in purebred and crossbred Rocky and Kentucky Mountain horses in Canada. *Can Vet J.* 2008;49:7.
38. Komáromy AM, Rowlan JS, La Croix NC, Mangan BG. Equine Multiple Congenital Ocular Anomalies (MCOA) syndrome in PMEL17 (Silver) mutant ponies: five cases: Multiple Congenital Ocular Anomalies in ponies. *Vet Ophthalmol.* sept 2011;14(5):313-20.
39. Andersson LS, Axelsson J, Dubielzig RR, Lindgren G, Ekesten B. Multiple congenital ocular anomalies in Icelandic horses. *BMC Vet Res.* 2011;7(1):21.
40. Ewart SL, Ramsey DT, Xu J, Meyers D. The horse homolog of congenital aniridia conforms to codominant inheritance. *J Hered.* avr 2000;91(2):93-8.
41. Swan DS. Congenital ocular anomalies in purebred and crossbred Rocky and Kentucky Mountain horses. *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* févr 2009;50(2):121; author reply 121-122.
42. Plummer CE, Ramsey DT. A Survey of ocular abnormalities in Miniature Horses: Ocular Abnormalities In Miniature Horses. *Vet Ophthalmol.* juill 2011;14(4):239-43.
43. Premont JE, Andersson L, Grauwels M. Multiple congenital ocular anomalies syndrome in a family of Shetland and Deutsches Classic ponies in Belgium: MCOA in Shetland ponies in Belgium. *Equine Vet Educ.* nov 2013;25(11):550-5.
44. Ségard EM, Depecker MC, Lang J, Gemperli A, Cadoré JL. Ultrasonographic features of PMEL1 (Silver) mutant gene-associated multiple congenital ocular anomalies (MCOA) in

Comtois and Rocky Mountain horses. *Vet Ophthalmol.* nov 2013;16(6):429-35.

45. Johansson MK, Jäderkvist Fegraeus K, Lindgren G, Ekestén B. The refractive state of the eye in Icelandic horses with the Silver mutation. *BMC Vet Res.* 2 juin 2017;13(1):153.

46. Depecker M, Ségard E, Cadoré JL. Phenotypic description of multiple congenital ocular anomalies in Comtois horses: Multiple congenital ocular anomalies in Comtois horses. *Equine Vet Educ.* oct 2013;25(10):511-6.

47. Oosterlinck M, Grebert A, Gielen I, Bosseler L, Ducatelle R, Gasthuys F. Post mortem magnetic resonance imaging of multiple congenital ocular anomalies in a Comtois mare: Magnetic resonance imaging of MCOA in a Comtois mare. *Equine Vet Educ.* mai 2015;27(5):255-8.

48. Weigel F. Pathologie comparée des affections oculaires congénitales multiples du Comtois. Université Claude Bernard - Lyon 1; 2019.

49. Brunberg E, Gille S, Mikko S, Lindgren G, Keeling LJ. Icelandic horses with the Silver coat colour show altered behaviour in a fear reaction test. *Appl Anim Behav Sci.* juin 2013;146(1-4):72-8.

50. Otzen D, Riek R. Functional Amyloids. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2 déc 2019;11(12):a033860.

51. Berson JF, Harper DC, Tenza D, Raposo G, Marks MS. Pmel17 Initiates Premelanosome Morphogenesis within Multivesicular Bodies. Lippincott-Schwartz J, éditeur. *Mol Biol Cell.* nov 2001;12(11):3451-64.

52. Maxie MG, éditeur. Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Sixth edition. Vol. 1. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 2456 p.

# Annexes

Annexe 1 : Feuille de commémoratifs accompagnant chaque échantillon

## RECUEIL D'INFORMATIONS DANS LE CADRE D'UNE ÉTUDE SUR LE SYNDROME D'ANOMALIES OCULAIRES MULTIPLES (ACOM) DU COMTOIS

Vous êtes le vétérinaire traitant d'un cheval allant être intégré au travail de thèse encadré par le Dr Sara BELLUCO, le Pr Jean-Luc CADORÉ, et réalisé par Juliette LAFITTE, une étudiante de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon (VetagroSup). Cette étude vise à caractériser les lésions présentes au niveau microscopique sur les yeux des chevaux Comtois atteints par le syndrome ACOM. Ce syndrome est présent chez d'autres races chez les animaux porteurs d'une mutation du gène *silver*, responsable de la robe caractéristique dite « alezan crins lavés » du Comtois. L'échantillon biologique recueilli sur ce cheval fera donc l'objet d'une analyse histologique, dont les résultats vous seront transmis à titre gracieux, en contrepartie de votre participation à cette étude. Dans le but de mener un travail précis et rigoureux, certaines informations nous sont nécessaires.

### VÉTÉRINAIRE TRAITANT :

Nom : Téléphone : Courriel : @

### PROPRIÉTAIRE

Nom : Prénom : Courriel : @

### COMMÉMORATIFS

Nom : Transpondeur : N° SIRE :  
Né(e) le : Sexe : F M Robe :

### ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Motif de l'énucléation :

Œil(s) prélevé(s) : Gauche Droit

Date de réalisation :

### INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION ET L'ENVOI

Pour permettre la meilleure conservation et analyse, veuillez, dans la mesure du possible :

- procéder à l'exérèse de tous les muscles et annexes de l'œil
- orienter l'œil à l'aide fils pour repérer les quadrants temporal (2 fils) et nasal (1 fil)
- injecter quelques cc de formol dans la chambre antérieure par injection intra vitrénne
- disposer chaque œil dans un volume minimal de 250 mL de formol
- récolter quelques crins avec le bulbe et le placer dans un tube sec (pour génotypage)

Vous pouvez ensuite nous transmettre l'échantillon biologique accompagné des crins, de cette feuille, ainsi que du **consentement éclairé** des propriétaires à l'adresse suivante :

Dr Sara BELLUCO  
Laboratoire d'Histopathologie  
VetAgro Sup, Campus Vétérinaire  
1, avenue Bourgelat  
69280 MARCY L'ÉTOILE

Merci de votre participation ! Pour toute question, n'hésitez pas à nous contacter : [sara.belluco@vetaagro-sup.fr](mailto:sara.belluco@vetaagro-sup.fr)

**CONSETEMENT ÉCLAIRÉ POUR L'UTILISATION DES DONNÉES  
CONCERNANT VOTRE ANIMAL DANS UNE ÉTUDE SUR LE SYNDROME  
D'ANOMALIES OCULAIRES MULTIPLES (ACOM) DU COMTOIS.**

Je, soussigné(e) ..... (Nom Prénom), demeurant au .....  
..... (Adresse complète) reconnaît avoir été informé(e) par ..... (Nom Prénom) de l'intégralité des  
procédures mises en jeu lors de l'étude clinique sur le syndrome ACOM du Comtois, dans lequel j'accepte librement  
que soit inclus l'animal dont je suis le propriétaire / détenteur : ..... (Nom)  
..... (n° transpondeur), cheval de race Comtois et âgé de ..... an(s).

J'atteste avoir compris les bénéfices attendus et les risques potentiels liés à la mise en œuvre de cette étude et  
qui m'ont été clairement énoncés par ..... (Nom Prénom).

J'ai noté que la participation à l'étude clinique n'occasionne aucun frais supplémentaire à ma charge et qu'elle ne  
s'accompagne pas non plus d'une rémunération associée.

J'ai été prévenu(e) que j'ai le droit à tout moment et pour quelque raison que ce soit de retirer mon animal de l'étude.

J'autorise les équipes de VetAgro Sup à utiliser les données et les prélèvements de mon animal de manière  
anonyme dans le but d'améliorer l'état des connaissances scientifiques et techniques sur le sujet.

Je déclare avoir eu de la part de ..... (Nom Prénom) toutes les réponses à mes questions.

Fait à ..... le .... / ..... / 20....

Signature du propriétaire / détenteur de l'animal

Annexe 3 : Tableau de résultats bruts

Identifiant histologie	Génotype	Oeil	Quadrant	Inversion des couches iris	Dysplasie de l'iris		Papilles iris	Kystes iris		Kyste Corps ciliaire		Épaississement du corps ciliaire	
					Présence	Tissu		Présence	Tissu	Présence	Tissu	Présence	Tissu
21-1915		Droit	Temporal	+	+	ENP, P	+	+	EP	++	ENP	+	ENP
			Nasal	+	-	/	-	-	/	+	ENP	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	+	+	ENP	+/-	+/-	ENP	+	ENP	++	ENP,P
			Nasal	∅ ENP	-	/	-	-	/	+	ENP	-	/
21-1916		Droit	Temporal	+	-	/	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	-	/	-	-	/	-	/	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	-	+/-	P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	-	/	-	-	/	-	/	+	ENP,P
21-1917		Droit	Temporal	∅ ENP	-	/	-	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	∅ ENP	-	/	-	-	/	++	ENP	+	ENP
		Gauche	Temporal	∅ ENP	-	/	-	+	ENP	-	/	+	P
			Nasal	∅ ENP	+	P	-	-	/	-	/	-	/
22-218		Droit	Temporal			∅ iris				+	ENP	+	ENP
			Nasal			∅ iris					+	ENP	+
		Gauche	Temporal	∅ ENP	+	P	-	-	/	+	ENP	+	ENP
			Nasal										
22-391		Droit	Temporal	+	-	/	+	+	ENP	+	ENP	+	ENP, P
			Nasal	-	-	/	+	-	/	-	/	-	/
21-1877		Droit	Temporal	+	+	ENP, P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	+	ENP, P	+	-	/	-	/	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	+	+	P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	+	ENP,P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
22.220		Droit	Temporal	-	+	P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	∅ ENP	+	P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	∅ ENP	-	/	-	-	/	+	ENP	+	P
			Nasal	∅ ENP	+	ENP,P	-	-	/	-	/	-	/
22.221		Droit	Temporal			∅ iris				+	ENP	+	ENP
			Nasal	∅ ENP	-	/	-	-	/	-	/	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	∅ ENP	-	/	-	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	∅ ENP	-	/	-	-	/	-	/	+	ENP,P
22.222		Droit	Temporal	+	+	ENP,P	+	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	-	/	-	-	/	+	ENP	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	+	+	ENP,P	-	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	+	ENP	+	+		-	/	-	aplasie ?
21.1301		Droit	Temporal	+	+	ENP,P	-	-	/	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	+	ENP,P	+	+	ENP	++	ENP	+	ENP,P
		Gauche	Temporal	+	+	ENP	+	+	ENP	++	ENP	+	ENP,P
			Nasal	+	-	/	-	-	/	+	ENP	+	ENP
20.928		Droit	Temporal	∅ ENP	+	P	-	-	/	-	/	+	ENP,P
			Nasal	∅ ENP	+	P	+	-	/	-	/	+	ENP
		Gauche	Temporal	+	+	ENP, P	++	+	ENP	+	ENP	+	ENP, P
			Nasal	+	+	ENP, P	++	+	ENP	++	ENP	+	ENP, P
20.929		Droit	Temporal	∅ ENP	+	ENP	+	-	/	-	/	+	ENP
			Nasal	+	+	ENP,P	+	-	/	+	ENP	+	ENP
		Gauche	Temporal	+	+	ENP,P	+	++	ENP	+	ENP	+	ENP,P
			Nasal	∅ P	++	ENP,P	+	+	ENP	+	ENP	+	ENP,P
20.959		Droit	Temporal	+	+	ENP,P	+	++	ENP	-	/	+	ENP
			Nasal			∅ iris				+	ENP	+	ENP
		Gauche	Temporal	∅ ENP	+	P	-	-	/	-	/	+	ENP
			Nasal	∅ ENP	+	ENP,P	-	-	/	-	/	+	ENP
20.1020		Droit	Temporal	∅ ENP	+	ENP,P	-	-	/	++	ENP	++	ENP,P
			Nasal	∅ ENP	+	ENP	-	-	/	-	/	+	ENP,P
		Gauche	Temporal			∅ iris				+	ENP	+	ENP
			Nasal			∅ iris				++	ENP	+	ENP,P

# CARACTÉRISATION HISTOPATHOLOGIQUE DU SYNDROME D'ANOMALIES CONGÉNITALES OCULAIRES MULTIPLES DU COMTOIS

---

Auteur

---

LAFITTE Juliette

Résumé

---

Les lésions ophtalmologiques entraînées par le syndrome d'Anomalies Congénitales Oculaires Multiples (ACOM) ont déjà été observées chez le *Rocky Mountain Horse*, l'Islandais, les chevaux miniatures, les poneys et le Comtois mais n'ont été décrits histologiquement que chez le *Rocky Mountain Horse*. L'objectif de ce travail a été de caractériser précisément les lésions histopathologiques rencontrées chez les Comtois porteurs de la mutation.

L'analyse histologique de 27 yeux a permis de révéler de nombreuses lésions de l'uvéa antérieure, plus marquées en région temporale. Les corps ciliaires présentaient des kystes formés par de l'épithélium non pigmenté, associés à une hyperplasie de l'épithélium dans 100 % des cas. L'iris présentait des kystes (43 %), une inversion des couches épithéliales rendant l'épithélium similaire à celui des corps ciliaires (68 %), une hyperplasie épithéliale (83 %), des formations épithéliales semblables à des corps ciliaires (74 %), et une hypoplasie épithéliale (40 %).

Ces lésions orientent notre hypothèse pathogénique vers une dysplasie des épithélia des corps ciliaires, responsable à la fois d'une hyperplasie de l'épithélium pigmenté, de la formation de kystes par dégénérescence cellulaire, et de la migration de ces épithélia vers l'iris.

Mots-clés

---

Cheval, Anomalies Congénitales Oculaires Multiples, Histopathologie, Comtois, ACOM, Silver, PMEL17

Jury

---

Président du jury : **Professeur CADORÉ Jean-Luc**  
1er assesseur : **Docteur BELLUCO Sara**  
2ème assesseur : **Professeur ABITBOL Marie**