



HAL
open science

Traitement de l'uvéite récurrente équine par un implant à libération prolongée de ciclosporine : synthèse bibliographique et étude rétrospective

Chloé Looten-Demaret

► To cite this version:

Chloé Looten-Demaret. Traitement de l'uvéite récurrente équine par un implant à libération prolongée de ciclosporine : synthèse bibliographique et étude rétrospective. Médecine vétérinaire et santé animale. 2019. dumas-04538276

HAL Id: dumas-04538276

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04538276>

Submitted on 9 Apr 2024

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.



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

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25839

To cite this version:

Looten-Demaret, Chloé . *Traitement de l'uvéite récurrente équine par un implant à libération prolongée de ciclosporine : synthèse bibliographique et étude rétrospective*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 82 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

TRAITEMENT DE L'UVEITE RECURRENTE EQUINE PAR UN IMPLANT A LIBERATION PROLONGEE DE CICLOSPORINE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETUDE RETROSPECTIVE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Chloé LOOTEN-DEMARET
Née, le 16 Juillet 1992 à Melun (77)

Directeur de thèse : Mr Jean-Yves DOUET

JURY

PRESIDENT :
Mr Vincent SOLER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mr Jean-Yves DOUET
Mme Séverine BOULLIER

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
Mr Matthieu CREMOUX

Docteur Vétérinaire

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
 M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
 Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
 Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
 Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*
 Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*
 M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
 M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
 M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

REMERCIEMENTS

**A Monsieur Vincent SOLER, président du jury de soutenance de thèse
Professeur des Universités, praticien hospitalier CHU Toulouse,**
Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de de thèse.
Hommages respectueux.

**A Madame Séverine BOULLIER, assesseur du jury de soutenance de thèse
Professeure en immunologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,**
Qui me l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse,
Pour sa pédagogie et sa capacité à transmettre,
Sincères remerciements et amitiés.

**A Monsieur Jean-Yves DOUET, directeur de thèse
Maître de Conférences en ophtalmologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,**
Qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail,
Pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail,
Pour avoir accepté de me confier un sujet de thèse qui me passionne,
Pour la qualité de l'iconographie qu'il m'a transmise et permise d'intégrer à ce travail.
Sincères remerciements.

**A Monsieur Matthieu CREMOUX, membre invité du jury de soutenance de thèse
Docteur vétérinaire**
Qui a accepté de m'aider et de m'accompagner dans la réalisation de ce travail,
Pour ses conseils et le temps pris pour me guider,
Pour sa pédagogie et sa bienveillance lors des consultations auxquelles j'ai pu assister.
Sincères remerciements.

Table des matières

PARTIE A : Synthèse bibliographique

Table des abréviations.....	3
Tables des illustrations	4
I. Présentation clinique des uvéites équine.....	9
A. Rappels anatomiques	9
1. La tunique vasculaire de l'œil : l'uvée.....	9
2. Les barrières anatomiques de l'œil.....	11
B. Uvéite antérieure aiguë.....	11
1. Signes cliniques non spécifiques	12
2. Signes cliniques du segment antérieur	12
C. La forme insidieuse	14
D. Uvéite postérieure	14
E. Les séquelles et les complications	15
II. Pathologie de l'uvéite récurrente équine	19
A. Epidémiologie	19
1. Prévalence	19
2. Facteurs prédisposants	19
B. Les causes de la crise initiale	20
C. Une réaction dysimmunitaire.....	21
1. Le privilège immunitaire.....	21
2. Crise inflammatoire et perte du privilège immunitaire	22
3. Récurrence et auto-immunité.....	23
D. Rôle de la leptospirose	24
III. Diagnostic	27
A. Diagnostic épidémio-clinique	27
B. Examens complémentaires et biologie clinique	28
1. Recherche des leptospire dans les liquides biologiques	28
2. Test de Micro-Agglutination (MAT)	29
3. Recherche par PCR.....	29
4. La protéique sérique SAA	30

IV.	Traitement des uvéites.....	32
A.	Traitement symptomatique initial.....	32
1.	Gestion de la crise inflammatoire.....	32
2.	Gestion de la douleur.....	33
3.	Gestion de la cause sous-jacente.....	34
B.	Alternatives thérapeutiques pour la gestion à plus long terme.....	35
1.	Injections intravitréennes de gentamicine.....	35
2.	Injections intravitréennes de triamcinolone.....	36
3.	Injections intravitréennes de rapamycine.....	37
4.	Thérapie autologue à base de cellules souches mésenchymateuses.....	38
C.	Techniques chirurgicales de traitement de l'ERU.....	38
1.	Vitrectomie par la <i>pars plana</i>	38
2.	Implants de ciclosporine à libération prolongée.....	42
D.	Pronostic.....	48
E.	Prévention de l'URE.....	49
	Conclusion.....	49

PARTIE B : Etude rétrospective multicentrique sur l'efficacité d'implants suprachoroïdiens de ciclosporine dans le traitement de l'uvéite récurrente équine

I.	Problématique et objectifs de l'étude.....	53
II.	Matériels et méthodes.....	55
III.	Résultats.....	58
IV.	Discussion.....	64
	Conclusion.....	68
	Références bibliographiques.....	77

Table des abréviations

AINS : Antiinflammatoire non stéroïdien

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CsA : Ciclosporine A

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

ELA : Equine leucocyte antigen

FEI : Fédération équestre internationale

HLA : Human leucocyte antigen

IFN γ : Interféron gamma

IL : Interleukine

IRBP: Interphotoreceptor retinoid-binding protein

MAT : Test de microagglutination

PCR : Polymerase chain reaction

PIO : Pression intraoculaire

RESPE : Réseau d'épidémio-surveillance en pathologie équine

S-Ag: Retinal S-antigen

URE: Uvéite récurrente équine

Tables des illustrations

Figure 1 : Organisation générale du globe oculaire	10
Figure 2 : Aspects cliniques lors d'uvéite aiguë	12
Figure 3 : Signes cliniques d'uvéite antérieure	13
Figure 4 : Echographie lors d'URE	15
Figure 5 : Séquelles d'uvéite	16
Figure 6 : Lésions du fond d'œil chez le cheval.....	17
Figure 7 : Complications d'URE	18
Figure 8 : Causes possibles d'uvéite aiguë	20
Figure 9 : Symptômes principaux de l'uvéite équine.....	27
Figure 10 : Recommandations relatives à l'interprétation des tests liés à la leptospirose dans le cadre d'une uvéite	30
Figure 11 : Traitements médicaux de l'URE	33
Figure 12 : Représentation schématique du lieu d'insertion de la lame à travers la pars plana ciliaris.....	40
Figure 13 : Représentation schématique de l'implant de ciclosporine A	44
Figure 14 : Implant suprachoroïdien de ciclosporine A	45
Figure 15 : Pose chirurgicale de l'implant suprachoroïdien de ciclosporine A.	47
Figure 16 : Répartition des durées de suivi en milieu hospitalier.....	59
Figure 17 : Répartition de la pose des implants de ciclosporine au sein des deux centres hospitaliers.....	60

Introduction

L'inflammation de la tunique uvéale de l'œil définit les uvéites. Elles se caractérisent par une infiltration inflammatoire de l'iris, du corps ciliaire et/ou de la choroïde, ainsi que par une exsudation protéique et cellulaire dans les milieux intraoculaires (humeur aqueuse et vitré). Ces affections sont fréquentes chez le cheval et représentent la première cause de cécité dans cette espèce.

Leur gravité médicale est renforcée par leur nature fréquemment récidivante qui augmente le risque de complications dans les segments antérieur et postérieur du globe oculaire. La répétition des épisodes d'inflammation uvéale, après une crise initiale, définit l'entité appelée uvéite récurrente équine (URE). Décrite par Végèce dès le IV^{ème} siècle, l'aspect cyclique de la maladie était attribué aux changements de lune, d'où la dénomination de mal de lune (*moon blindness*) et également ophtalmie périodique ou fluxion périodique.

Selon différentes enquêtes, elle affecterait entre 8 et 25 % des chevaux aux Etats-Unis, avec des conséquences économiques pour la filière équine évaluées entre 100 à 250 millions de dollars par an. Des études récentes ont estimé sa prévalence à 8-10% en Allemagne. L'URE peut apparaître à tout âge, mais un pic de fréquence est observé entre 4 et 6 ans, âge auquel les chevaux de sport commencent à être compétitifs.

L'étiologie des uvéites équine est complexe. Dans leur forme aiguë, des causes traumatiques, infectieuses et parasitaires ont été identifiées, mais restent généralement difficiles à confirmer. Pour la forme récurrente, l'existence d'un phénomène auto-immun est désormais admise, faisant du cheval un modèle expérimental spontané des uvéites auto-immunes humaines.

Sur un plan clinique, les uvéites équines peuvent se caractériser par des crises aiguës d'uvéite antérieure (il s'agit de la forme dite "classique"), par une inflammation intraoculaire subclinique et d'évolution chronique (forme insidieuse) et/ou par une inflammation du segment postérieur de l'œil (rétinochoroïdite).

Avant 1940, l'URE étaient attribuée à diverses étiologies, notamment certaines maladies infectieuses, prédispositions héréditaires, mais également l'insuffisance thyroïdienne, par exemple. Les données récentes suggèrent que l'URE est une affection

oculaire dysimmunitaire, imputable en premier lieu à la présence d'agents infectieux ou à des antigènes équivalents à ceux du tissu oculaire autologue. La prise en charge de choix consiste depuis plusieurs décennies en l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives. Néanmoins, les mécanismes mis en jeu étant encore mal connus, il n'existe pas de consensus scientifique à l'échelle mondiale. En effet, les opinions diffèrent entre les spécialistes européens – notamment allemands – et anglo-saxons.

Aujourd'hui, l'une des méthodes de traitement des chevaux souffrant d'URE stabilisée repose sur la pose chirurgicale d'un implant suprachoroïdien de ciclosporine, une molécule immunosuppressive d'efficacité avérée en médecine vétérinaire sur plusieurs affections dysimmunitaires. Ce travail a pour objectif de contribuer à démontrer l'efficacité de l'implant de ciclosporine sur la prévention des récurrences de crises d'uvéites et à présenter les complications liées à cette technique.

Partie A :

Synthèse bibliographique

I. Présentation clinique des uvéites équinnes

Sur un plan clinique, les uvéites équinnes sont classées en fonction de la localisation du processus inflammatoire ainsi que du mode d'évolution. On distingue ainsi la forme dite classique qui est une crise aiguë d'uvéite antérieure, la forme insidieuse évoluant sur un mode chronique subclinique et l'uvéite postérieure ciblant préférentiellement la rétine et la choroïde. Dans la forme classique, l'épisode initial peut être uni ou bilatéral. De la même façon, lors d'URE les récurrences peuvent se faire sur le même œil ou passer d'un œil à l'autre. On estime que si l'uvéite est restée unilatérale pendant une période d'au moins deux ans, le risque d'un passage à l'autre œil est faible. De plus, si aucune récurrence n'a été observée dans les deux ans ou plus suivant la première crise d'uvéite, le risque d'occurrence d'une URE est significativement réduit. Pour la forme insidieuse, l'atteinte oculaire est habituellement bilatérale, mais un œil peut être plus gravement atteint que l'autre. Dans les formes aiguës, le tableau clinique initial est à relier aux signes cardinaux de l'inflammation, puis dans les formes plus discrètes ou chroniques aux séquelles de la crise inflammatoire (Gilger, 2017).

A. Rappels anatomiques

1. La tunique vasculaire de l'œil : l'uvée

Située entre la tunique fibreuse cornéo-sclérale et la rétine, l'uvée est la tunique vasculaire de l'œil. Elle est formée successivement par l'iris, le corps ciliaire et la choroïde (Maggs et al., 2013).

- L'iris est un muscle lisse modulant l'ouverture pupillaire en son centre et donc le passage de la lumière vers le segment postérieur de l'œil. On distingue le muscle sphincter, majoritaire au sein du stroma central de l'iris, et le muscle dilatateur de la pupille qui s'étend quant à lui vers la périphérie (Maggs et al., 2013).
- Le corps ciliaire, dont les procès ciliaires sont impliqués dans la production l'humeur aqueuse, s'étend de la base de l'iris jusqu'à l'*ora ciliaris retinae*, qui est la marge en continuité avec la choroïde. Il est divisé en deux régions anatomiquement reconnaissables : la partie plissée (*pars plicata* : cellules non pigmentées sécrétant l'humeur aqueuse) antérieurement et la partie plane (*pars plana* : tissu de soutien en continuité avec la choroïde et l'*ora serrata*) postérieurement qui rejoint la périphérie de la rétine. Chaque procès ciliaire est délimité par un épithélium double : l'épithélium

externe est pigmenté et se prolonge vers la rétine, tandis que l'épithélium interne est non pigmenté. Les jonctions latérales intercellulaires de cet épithélium non pigmenté constituent la barrière anatomique hémato-aqueuse (Gelatt et al., 2013).

- La choroïde assure la vascularisation de la rétine. Elle est composée de la suprachoroïde (tissu conjonctif élastique très pigmenté faisant la transition entre la sclère et la choroïde), du stroma choroïdien (richement vascularisé, comprenant dorsalement et en face postérieure la zone du tapis ou *tapetum fibrosum* (Shinozaki et al., 2013) qui augmente la stimulation des photorécepteurs dans l'obscurité), ainsi que de la couche chorio-capillaire, reliée à l'épithélium rétinien pigmentaire de la rétine par la membrane de Bruch (Gelatt et al., 2013) .

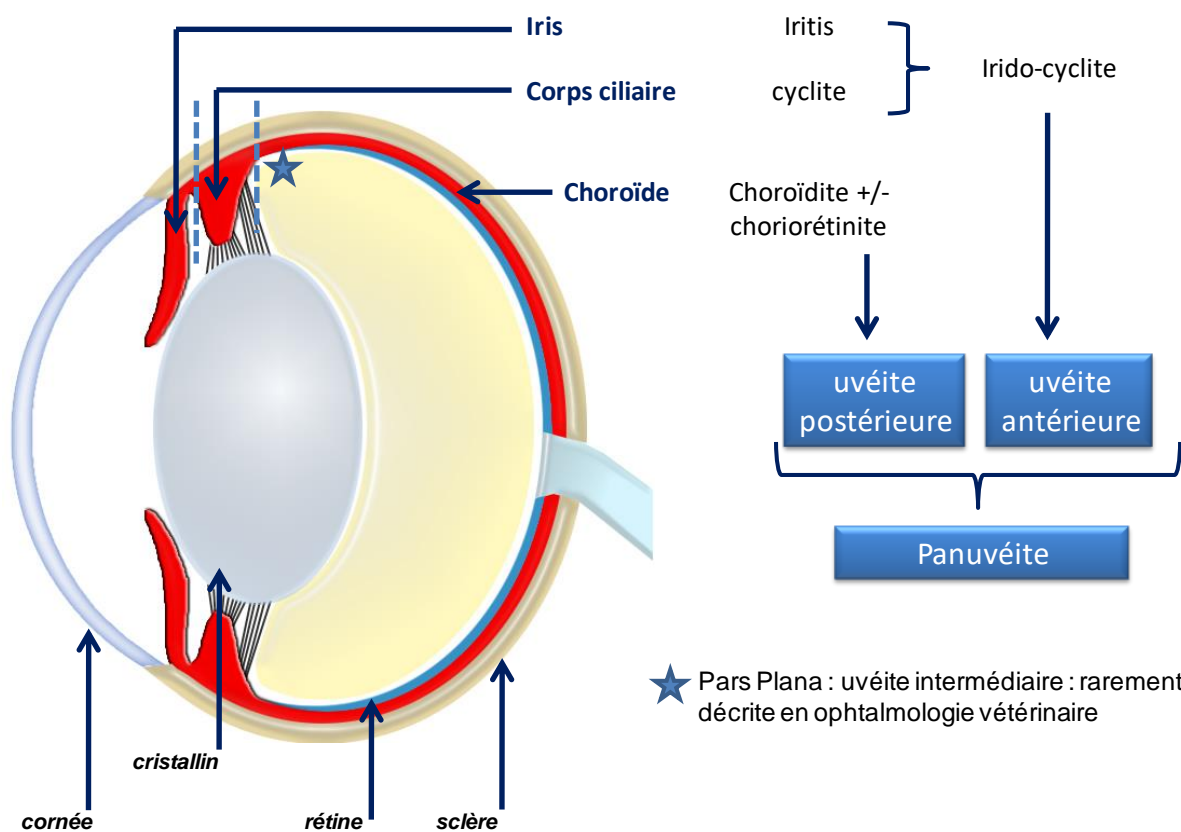


Figure 1 : Organisation générale du globe oculaire

Ces différents tissus explicitent une classification anatomique des uvéites, qui est la plus couramment utilisée en pratique vétérinaire. Lorsque l'inflammation intéresse uniquement l'iris et le corps ciliaire, on parle d'uvéite antérieure. L'uvéite postérieure désigne une atteinte de la choroïde et peut se traduire par des lésions de chorioretinite. Le terme panuvéite suggère une atteinte de tout le tractus uvéal (Figure 1).

2. Les barrières anatomiques de l'œil

A l'instar de la barrière hémato-méningée, il existe des barrières hémato-oculaires. Les échanges entre le secteur sanguin et les milieux intraoculaires sont limités par des jonctions serrées présentes dans les zones d'interface. On distingue d'une part la barrière hémato-aqueuse qui repose sur la présence de jonctions serrées au sein de l'espace intercellulaire de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire et de l'endothélium des vaisseaux iriens et d'autre part, la barrière hémato-rétinienne, matérialisée par les jonctions serrées présentes au sein de l'endothélium des capillaires rétiniens et de l'épithélium pigmentaire de la rétine. En revanche, il n'existe pas un tel cloisonnement entre l'humeur aqueuse et le vitré, rendant ainsi possible une diffusion entre les segments antérieur et postérieur.

La barrière hémato-aqueuse présente une perméabilité supérieure à celle de la barrière hémato-rétinienne, permettant le passage de solutés vers les tissus oculaires en contact avec l'humeur aqueuse. Une rupture de cette barrière se traduit par l'observation d'un effet Tyndall. Les capillaires rétiniens ne sont pas fenestrés ; le point le plus perméable de la barrière hémato-rétinienne étant l'insertion du nerf optique sur le globe oculaire, c'est à ce niveau que les substances passent de la choroïde vers le nerf optique. Pour transiter de la choroïde vers la rétine, les nutriments sont acheminés par l'épithélium pigmentaire rétinien grâce à des mécanismes de transport particuliers (Gelatt et al., 2013).

En somme, ces barrières anatomiques limitent l'entrée de pathogènes à partir de la circulation sanguine systémique mais préviennent également l'entrée massive de médiateurs et cellules inflammatoires en cas de présence d'un élément pathogène dans l'œil. L'œil est ainsi décrit comme un « site immunologique privilégié » au sein de l'organisme. Néanmoins, toute maladie affectant la circulation générale altère l'efficacité de ces barrières et affecte donc le tractus uvéal en cas d'infection ou d'inflammation. C'est dans ce contexte que peut survenir une uvéite aiguë (Renier, 2008).

B. Uvéite antérieure aiguë

Il s'agit de la forme clinique la plus classique de l'uvéite équine, qui se manifeste par une inflammation de l'uvée antérieure (iridocyclite). Dans certains cas, l'inflammation uvéale peut aussi s'étendre à la choroïde réalisant une panuvéite (iridocyclochoroïdite).

1. Signes cliniques non spécifiques

Lors d'iridocyclite aiguë, le motif de consultation correspond souvent à un tableau clinique de douleur oculaire, observable par le propriétaire. L'épiphora et le blépharospasme apparaissent souvent en quelques heures, sans prodrome particulier (Figure 2A). La rougeur oculaire est un élément habituel et précoce. Elle résulte de la vasodilatation des vaisseaux épiscléraux et conjonctivaux bulbaires et constitue l'injection ciliaire visible en arrière du limbe scléro-cornéen. Elle caractérise la phase d'hyperhémie qui dure en moyenne 4 à 5 jours. Cette rougeur est parfois diffuse et homogène, et peut s'accompagner d'un œdème conjonctival (Figure 2C).

Les modifications précoces de la cornée sont variables d'un cas à l'autre. L'œdème cornéen peut être initialement absent, ou au contraire peut devenir rapidement dense en fonction de l'atteinte de l'endothélium cornéen (Figure 2B et 2C). L'opalescence cornéenne peut être plus marquée en cornée périphérique et dans les cas extrêmes s'étendre à toute la cornée, occultant la visualisation de la chambre antérieure. Le développement d'une néovascularisation profonde cornéenne est matérialisé par des vaisseaux courts, linéaires, émergeant du limbe, qui constituent un cercle périkératique (Figure 2B et 2C) (Gilger, 2011).



Figure 2 : Aspects cliniques lors d'uvéite aiguë.

(A) Examen à distance. Notez l'épiphora et le blépharospasme matérialisé par l'abaissement de la ligne des cils. (B) Œdème cornéen diffus discret donnant un aspect voilé à la cornée, néovascularisation limbique discrète, myosis. Notez également l'aspect jaune de l'aire pupillaire, évoquant une atteinte du segment postérieur. (C) Uvéite aiguë intense. Notez l'œdème et l'hyperhémie conjonctivaux, l'œdème cornéen dense et diffus et la vascularisation cornéenne.

2. Signes cliniques du segment antérieur

Dès la phase initiale, l'exsudation qui se produit vers la chambre antérieure modifie la composition et donc la transparence de l'humeur aqueuse. Les particules en suspension provoquent une dispersion des rayons lumineux, rendant leur trajet visible entre la cornée et

l'iris. L'utilisation d'une lampe à fente, ou à défaut d'un spot lumineux de petite taille en permet la mise en évidence (Figure 3B). Ce phénomène physique, appelé effet Tyndall est pathognomonique d'une uvéite antérieure. La turbidité de l'humeur aqueuse augmente avec le taux de protéines et de cellules. L'accumulation de fibrine et de cellules inflammatoires aboutit à la constitution d'un hypopion, flocon blanchâtre adhérent à l'iris ou au cristallin, qui peut également sédimenter en zone déclive de la chambre antérieure (Figure 3A). De même, l'accumulation de sang dans la chambre antérieure est appelée hyphéma (Figure 3D). Les leucocytes qui circulent dans l'humeur aqueuse, forment des agrégats fibrineux, qui se déposent sur l'endothélium cornéen. Ces précipités rétrocornéens se déposent en général dans le cadran inférieur de la cornée (Figure 3C), vraisemblablement par gravité et du fait des courants de convection de l'humeur aqueuse (Gilger, Deeg, 2011).

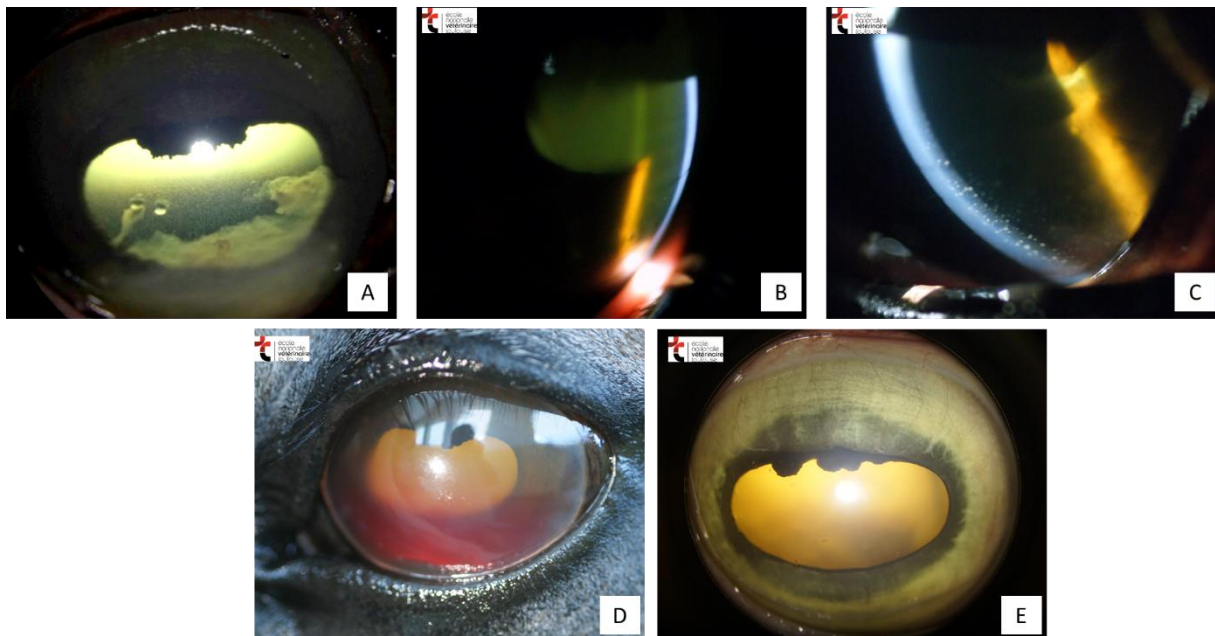


Figure 3 : Signes cliniques d'uvéite antérieure.

(A) Accumulation de fibrine et de cellules inflammatoires sédimentées formant un hypopion . (B) Effet Tyndall en de la chambre antérieure observé à la lampe à fente . (C) Dépôts rétrocornéens observés à la lampe à fente. (D) Accumulation de sang sédimenté dans la chambre antérieure formant un hyphéma. (E) Coloration jaune d'un iris clair suite à un épisode aiguë d'uvéite aiguë.

Parallèlement, l'iris apparaît terne, parfois décoloré (Figure 3E), la pupille est en myosis, et les réflexes pupillaires photomoteurs sont ralentis en comparaison de l'œil adelphe si l'uvéite est unilatérale. La baisse de la pression intraoculaire (PIO) est un signe précoce et constant des uvéites antérieures. La mesure de la PIO faite au tonomètre électronique à

aplanissement (Tonopen XL®) ou à rebond (Tonovet®) donne souvent des valeurs inférieures à 10 mmHg lors d'iridocyclite aiguë, alors que les valeurs usuelles sont comprises entre 15 et 30 mmHg (Curling, 2011a).

C. La forme insidieuse

La forme insidieuse de l'affection est caractérisée par une inflammation intraoculaire subclinique sans signe clinique majeur et donc sans manifestation suffisante pour alerter le propriétaire de l'animal. Aux Etats-Unis, elle est principalement décrite chez l'Appaloosa et les chevaux de race lourde (Fritz et al., 2014). L'examen attentif de l'œil révèle cependant des modifications suggestives d'une inflammation intraoculaire : hyperhémie conjonctivale diffuse, œdème cornéen discret, fins vaisseaux en périphérie de la cornée, effet Tyndall, iris terne avec une pupille réagissant lentement à la lumière. Les deux yeux sont souvent atteints (80% des cas chez l'Appaloosa). Cet état persiste et conduit à l'apparition de séquelles chroniques irréversibles (voir partie I.E.). Ce type d'uvéite peut ne pas être identifié pendant des mois ou des années jusqu'à l'apparition de ces complications qui se traduisent par une baisse ou une perte de la vision justifiant une consultation (Gilger, Deeg, 2011 ; McMullen, Fischer, 2017).

D. Uvéite postérieure

Cette forme d'uvéite peut exister seule ou coexister avec une iridocyclite. Dans ce cas, l'existence de la choroïdite peut être masquée par les modifications du segment antérieur dues à l'iridocyclite. Lorsqu'elle existe isolément, la choroïdite ne s'accompagne généralement pas de signe de rougeur et/ou de douleur oculaire et peut passer inaperçue car elle n'entraîne pas de manifestations cliniques décelables par le propriétaire. Sur le plan clinique, elle se traduit par des modifications du vitré, de la rétine et/ou de la choroïde. L'examen du segment postérieur du globe révèle un aspect trouble du vitré, voire la présence de dépôts fibrineux blanchâtres dans ce dernier. Ces éléments caractérisent l'existence d'une hyalite. L'examen ophtalmoscopique peut identifier des plages d'œdème rétinien (tâches grisâtres sur le fond d'œil) plus facilement visibles dans la région hors tapis et en région péripapillaire, des hémorragies du fond d'œil, ou encore un décollement rétinien qui s'organise parfois sous forme de plis radiaires partant de la périphérie papillaire (Figure 6C). Lors d'opacification du segment antérieur, l'échographique oculaire peut aider au diagnostic de hyalite, en montrant

les dépôts vitréens sous forme d'éléments échogènes plus ou moins structurés et linéaires, flottant dans le vitré (Figure 4B et 4C). Il permet aussi de visualiser un décollement partiel ou complet de la rétine (Figure 4D). Les races prédisposées sont les chevaux de trait, les chevaux de sport (McMullen, Fischer, 2017 ; Gilger, 2017).

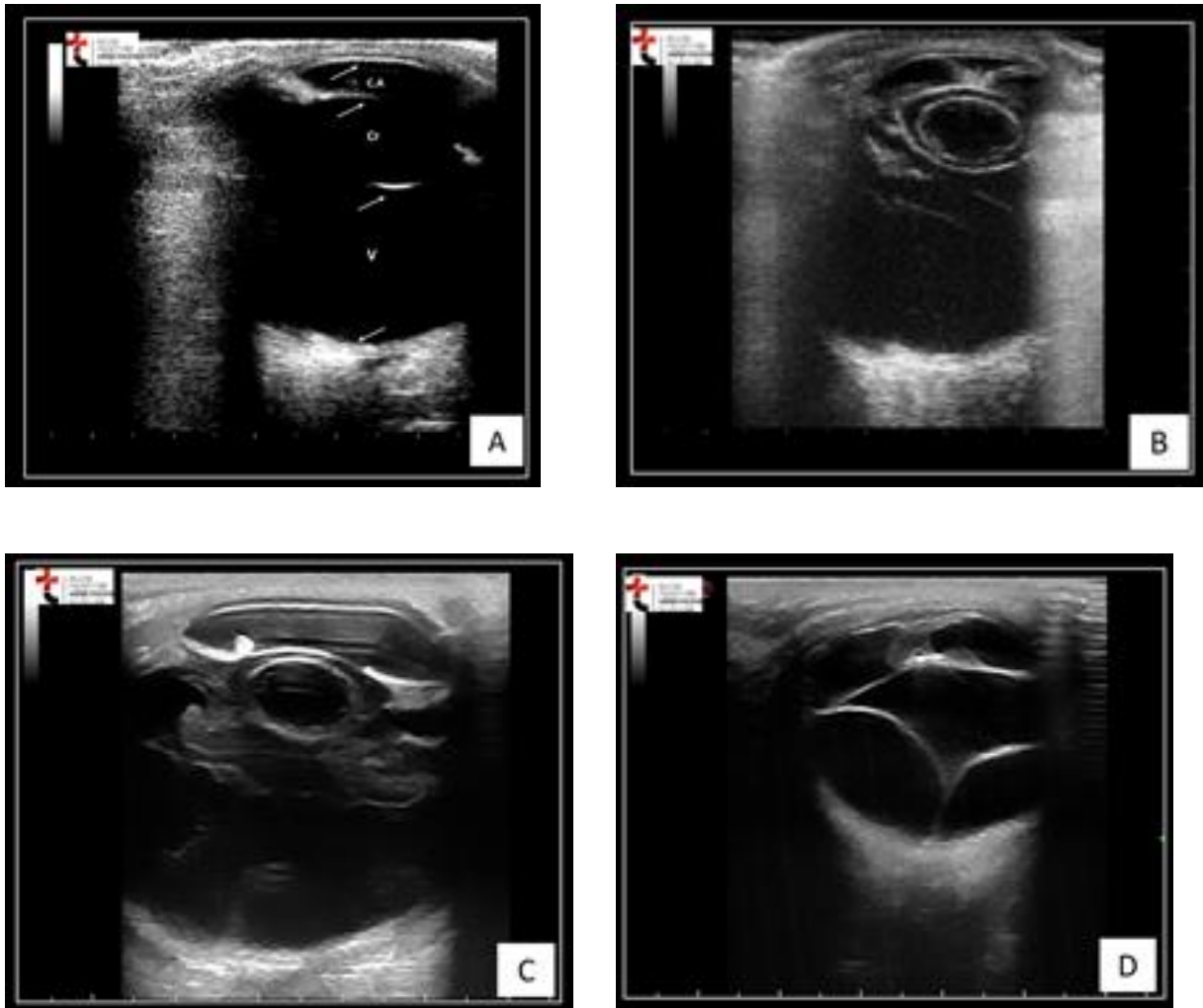


Figure 4 Echographie lors d'URE

(A) Coupe horizontale d'un œil normal. Les flèches indiquent successivement (du haut vers le bas) : la cornée, cristalloïde antérieure, cristalloïde postérieure, pôle postérieur (rétine + choroïde + sclère). CA : chambre antérieure, Cr : cristallin, V : Vitré. (B) Séclusion pupillaire et iris bombé. Noter la cataracte périnucléaire et les remaniements inflammatoires dans le vitré antérieur (hyalite). (C) Brides vitréennes post-inflammatoires sur un cheval atteint d'uvéite récurrente. La distinction avec un décollement de rétine n'est pas toujours aisé. Notez également l'échogénicité anormale de la chambre antérieure. (D) Aspect classique de décollement rétinien infundibulaire en fleur de liseron.

E. Les séquelles et les complications

Le risque de séquelle est accru par l'intensité et la répétition des crises au cours du temps. Ces lésions peuvent exister dans la plupart des structures oculaires et constituent des

marqueurs de l'inflammation uvéale qu'il est important de rechercher lors d'une visite d'achat.

Sous l'effet du matériel inflammatoire présent en chambre antérieure et notamment de la fibrine, des adhérences, parfois définitives, se constituent entre l'iris et le cristallin ou la cornée : ce sont les synéchies (Figure 5A). Leur répercussion est très variable suivant leur taille et leur localisation : œdème cornéen localisé en regard de la synéchie antérieure (leucome adhérent) ou déformation de la pupille. Lorsque l'adhérence se fait entre le bord pupillaire (synéchie marginale) ou la face postérieure de l'iris et la cristalloïde antérieure (synéchie postérieure) sur 360 degrés (figure 4B et 7A), la séclusion pupillaire empêche la circulation normale de l'humeur aqueuse. Il existe alors un risque de glaucome.

Les modifications du cristallin secondaires aux uvéites peuvent prendre la forme de tâches pigmentées sur la capsule antérieure (migration pigmentaire à partir de l'iris ou synéchies rompues), de cataracte, ou de déplacement par dégénérescence de la zonule. Les cataractes sont d'intensité variable (Figure 5). Il est important de savoir rechercher des lésions vacuolaires périphériques, qui sont rencontrées dans certaines formes d'uvéite postérieure, notamment dans le cadre d'une visite d'achat (Dulaurent et al., 2006 ; Frellstedt, 2009 ; Simeonova et al., 2016).

Des séquelles vitréennes sont assez couramment observées chez les chevaux atteints d'URE. Elles prennent la forme de corps flottants mobiles, se déplaçant dans un vitré souvent liquéfié (synérèse vitrénne).



Figure 5 : Séquelles d'uvéite.

(A) Synéchies postérieures et cataracte mûre, le cristallin est totalement opaque. Notez l'adhérence des grains de suie qui déforme la pupille (B) Foyers de cataracte immature et synéchies détachées de l'iris. (C) Cataracte corticale postérieure vacuolaire. Ces lésions discrètes sont à rechercher lors de visite d'achat et peuvent secondaire à l'évolution d'une uvéite postérieure insidieuse

A distance, le vitré a un aspect jaunâtre (Figure 2B). Ces séquelles sont objectivées par l'examen ophtalmoscopique ou en cas d'opacification par l'échographie oculaire. Des lésions

de rétinocoroïdite inactive (cicatrisée) matérialisées par des plages dépigmentées localisées en région péripapillaire peuvent aussi témoigner de crise(s) préalable(s) d'uvéite postérieure. Des cicatrices de forme grossièrement triangulaire peuvent siéger en région temporale et/ou nasale de la papille. Lorsqu'elles sont bilatérales elles donnent une image dite en "ailes de papillon" (Figure 6A). Certaines cicatrices de rétinocoroïdite, dites en "impact de balle" (*bullet hole*), se traduisent par des lésions multifocales dans la zone hors tapis (Figure 6B). Elles ont une forme arrondie, un bord net et blanc, et un centre pigmenté (Cutler et al., 2000). Certains auteurs leur dénie une signification pathologique car observées chez 10 à 20% des chevaux sains. Les cicatrices de rétinocoroïdite, sauf à être étendues, ne s'accompagnent pas d'une perte de la vision (Allbaugh et al., 2014).

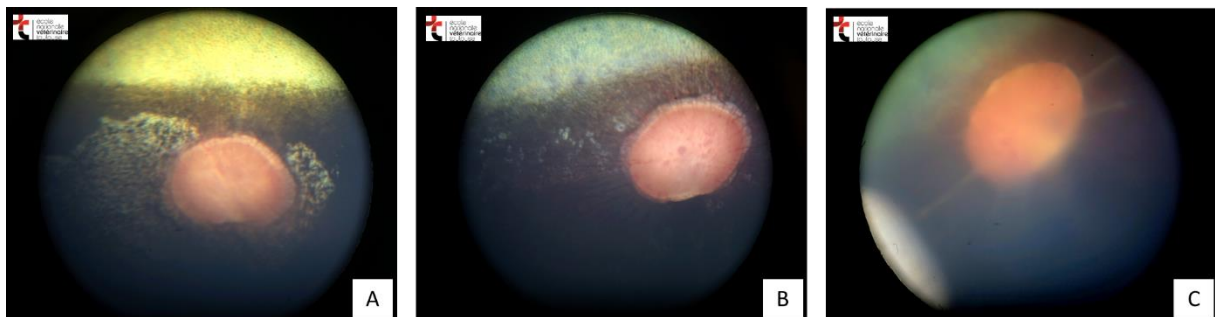


Figure 6 : Lésions du fond d'œil chez le cheval.

(A) Lésions de rétinocoroïdite en « ailes de papillon ». (B) Lésions de rétinocoroïdite en « impacts de balle » ou *bullet holes*. (C) Décollements rétiniens péripapillaires radiaires.

Le glaucome secondaire est une complication des uvéites moins fréquemment observée chez le cheval que chez les carnivores (Figure 7B). Une appréciation du tonus oculaire par tonométrie digitale, ou mieux la mesure de la PIO, confirmera cette suspicion et nécessitera une prise en charge spécifique. L'atrophie du corps ciliaire et la baisse de la formation d'humeur aqueuse qui en résulte peuvent aboutir à une diminution progressive de la taille du globe. Cette phtisie bulbaire (*phtisis bulbi*) s'accompagne souvent d'une fibrose de la cornée (Figure 7C). La perte visuelle est alors irréversible.



Figure 7 : Complications d'URE.

(A) Hypopyon ancien et séclusion pupillaire avec iris bombé (B) Hydrophthalmie de l'œil gauche suite au développement d'un glaucome. Notez l'augmentation de volume du globe oculaire et l'œdème cornéen diffus. (C) Phtisie bulbaire. Notez la procidence de la membrane nictitante due à la réduction importante du volume du globe oculaire. La cornée est fibrosée.

Finalement, l'uvéite est une affection oculaire dont le diagnostic clinique est aisé. Elle nécessite une prise en charge rapide afin de limiter les séquelles sur les tissus oculaires et l'impact à long terme sur la vision. L'enjeu majeur est de savoir si, plus tard, le cheval présentera de nouvelles crises. Les mécanismes mis en jeu dans le phénomène de récurrence de l'URE sont complexes et ne sont pas encore totalement élucidés.

II. Pathologie de l'uvéite récurrente équine

Au plan physiopathologique, toute cause potentielle de rupture des barrières hémato-oculaires est susceptible de déclencher une uvéite. L'URE est considérée comme une entité particulière, évoluant en crises itératives ponctuées de phase de repos ou de quiescence. C'est une réaction dysimmunitaire voire auto-immune qui se développe après une crise inflammatoire initiale déclenchée par une variété de causes (Deeg, 2008).

A. Épidémiologie

1. Prévalence

Cette affection est retrouvée dans le monde entier ; sa prévalence est élevée mais varie selon la zone géographique. Des études récentes ont établi une fréquence habituelle fluctuant entre 2 et 25% aux Etats-Unis (Gerding, Gilger, 2016). En Europe, elle varie beaucoup, en avoisinant 8 à 10% en moyenne (Szemes, Gerhards, 2000), mais peut atteindre 40% dans certains foyers endémiques (Spiess, 2010), tandis qu'elle s'élève à 2% au Royaume-Uni (Malalana et al., 2017).

2. Facteurs prédisposants

Une étude a conclu à la prédisposition des hongres par rapport aux juments et aux étalons (Szemes, Gerhards, 2000), mais la plupart des données publiées n'ont démontré aucune corrélation entre le sexe et l'incidence de l'uvéite récurrente (Gerding, Gilger, 2016). Les chevaux peuvent développer une uvéite à tout âge ; toutefois l'âge moyen des chevaux atteints serait de 11 ans, voire 12-13 ans selon certains auteurs (Sandmeyer et al., 2017 ; Gerding, Gilger, 2016), néanmoins le premier épisode surviendrait en moyenne à l'âge de 4 à 6 ans (Dulaurent et al., 2006 ; Gilger, 2016).

L'URE est plus fréquemment rencontrée chez certaines races : les Appaloosas, les chevaux de sport allemands, les chevaux de trait et les trotteurs américains. Des facteurs génétiques ont été identifiés chez plusieurs races (Gerding, Gilger, 2016).

Les Appaloosas sont huit fois plus à risque que les chevaux des autres races et le risque de cécité est quatre fois plus élevé dans cette race (Fritz et al., 2014). Ils représentent plus de la moitié des patients atteints de cette maladie au Canada (Gilger, 2017 ; Sandmeyer et al., 2017). Une étude récente menée aux Etats-Unis sur une population de 136 Appaloosas a mis

en évidence des facteurs de risque génétiques liés au CMH à la robe Léopard au sein de cette race (Fritz et al., 2014). Le lien avec la robe léopard pourrait être dû à l'implication des canaux cations de type TRPM1 des mélanocytes de la rétine.

Une étude réalisée sur des chevaux de sport allemands, porteurs de l'haplotype ELA-A9 (*Equine leucocyte antigen*, CMH I), a démontré une prédisposition de ces derniers à développer une uvéite récurrente : au moins un exemplaire de l'haplotype ELA-A9 est apparu dans 13 des 32 cas d'URE et dans aucun des 37 témoins. En effet, il a été démontré chez l'Homme que le CMH influence la susceptibilité aux maladies auto-immunes et que certains haplotypes HLA sont fortement associés aux uvéites auto-immunes. L'haplotype HLA-A29 est un facteur génétique prédisposant aux vascularites rétiniennes par exemple (C. A. Deeg et al., 2004). Plus récemment, un marqueur génétique de type SNP sur le chromosome 20 proche des gènes IL-17A et IL-17F (interleukines 17 de types A et F) a été associé à la présence d'une uvéite récurrente, suggérant une implication de ces cytokines dans la pathogénie de la maladie (Kulbrock et al., 2013).

B. Les causes de la crise initiale

De nombreux facteurs non infectieux pourraient être à l'origine de l'élément déclencheur d'une uvéite aiguë : le traumatisme physique, associé à une plaie du globe ou contusif, les tumeurs, la dysfonction immunitaire et, dans une moindre mesure, l'endotoxémie (Figure 8). Tout ceci suggère qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle, impliquant des composantes génétiques, infectieuses et environnementales (Witkowski et al., 2016).

Traumatique	Bactérienne	Virale	Parasitaire	Hématogène ou autre
Saignement	Leptospirose	Equine influenza	Onchocercose	Endotoxémie
Plaie pénétrante	Brucellose	Artérite virale équine	Strongylose	Septicémie
Contusion	<i>Streptococcose</i>	Parainfluenza type 3	Toxoplasmose	Abcès dentaires
	Rhodococcose	Herpesvirose équine de type 1 et 2		Néoplasie
	Borréliose (maladie de Lyme)			

Figure 8 : Causes possibles d'uvéite aiguë, d'après Gilger, 2017

Les maladies infectieuses constituent des facteurs causatifs, prédisposants ou exacerbants. Une hypothèse suggère que la maladie de Lyme, transmise par *Borrelia burgdorferi* (elle-même vectorisée par une tique du genre *Ixodes*), serait liée à la pathogénie de l'uvéïte, mais aucune corrélation n'a été réellement établie. La maladie de Lyme devrait faire partie du diagnostic différentiel de l'uvéïte, notamment aux Etats-Unis où 40% des chevaux sont séropositifs à *B. burgdorferi*. Bien que les signes cliniques associés soient frustes et non spécifiques, ils découlent de la dissémination de l'infection locale initiale vers les tissus environnants, notamment ceux de l'œil (Priest et al., 2012). Parmi les agents étiologiques en cause, on retrouve également *Streptococcus spp.* Par ailleurs, la brucellose, la rhodococcose et la salmonellose font également partie des bactérioses qui ont été décrites comme associées à la physiopathologie de l'uvéïte, notamment chez le poulain. Les agents viraux sont également impliqués : l'influenza équine, l'artérite virale équine, le parainfluenza de type 3, ainsi que l'herpesvirose équine de type 1 et 2. On trouve aussi dans la littérature des cas impliquant l'onchocercose, mais elle est néanmoins citée de façon anecdotique. D'autres parasitoses sont évoquées, telles que la strongylose ou la toxoplasmose (Gilger, 2017 ; Frühauf et al., 1998 ; Witkowski et al., 2016).

Des cas d'uvéïte associés à l'administration récente de sulfonamides ou de vaccins ont été rapportés mais aucun risque avéré n'a été reconnu (Malalana et al., 2015).

C. Une réaction dysimmunitaire

1. Le privilège immunitaire oculaire

L'œil est un site particulier au plan immunitaire. Directement au contact d'agents irritants ou infectieux, il nécessite des moyens de défense performants, tout en préservant l'intégrité de la vision, c'est-à-dire la viabilité des tissus intraoculaires et la clarté des milieux transparents de l'œil. Cet antagonisme est résolu par un fonctionnement particulier étroitement régulé de la réponse immunitaire (Renier, 2008).

Tout d'abord, les barrières hémato-oculaires limitent l'entrée de pathogènes à partir de la circulation sanguine systémique mais préviennent également l'entrée massive de médiateurs et cellules inflammatoires en cas de présence d'un élément pathogène dans l'œil. D'autre part, le faible nombre de leucocytes résidents limite le déclenchement d'une réponse inflammatoire (Streilein, 2003 ; Stein-Streilein, 2008).

En cas de rupture des barrières hémato-oculaires, l'arrivée et l'activation locale des effecteurs

du système immunitaire se heurtent à une série d'éléments inhibiteurs : expression dans les tissus intraoculaires du ligand de FAS (CD95L), inducteur d'apoptose pour les lymphocytes activés, d'inhibiteurs du complément. De même, la présence dans l'humeur aqueuse et le vitré de molécules solubles immunosuppressives (TGF β , IL10, α MSH..) inhibent non seulement l'activation et la fonction des lymphocytes, mais également celles des cellules de l'immunité innée, cellules NK (*natural killer*), polynucléaires et macrophages (Felippe, 2016).

Enfin, le contrôle de ces réponses s'appuie sur un mécanisme particulier appelé déviation immune associée à la chambre antérieure ou ACAID (*anterior chamber associated immune deviation*). Ce dernier consiste en une réponse immunitaire modifiée en cas de transit de matériel antigénique au sein de l'œil, par rapport à celle obtenue à la présentation d'un antigène par voie lymphatique. Il en résulte une suppression spécifique d'antigène des réactions d'hypersensibilités retardées, une production accrue d'anticorps ne fixant pas le complément et la production de cellules T régulatrices CD4+ et CD8+ inhibant respectivement l'acquisition et l'expression de l'immunité. Néanmoins, les réponses de type Th2 et l'ACAID peuvent être supprimées en cas d'inflammation, lorsqu'un antigène pénètre la sphère oculaire. Les cellules dendritiques oculaires présentatrices de l'antigène sont localisées dans la conjonctive, dans l'uvée antérieure (iris et corps ciliaire), dans l'uvée postérieure (choroïde et EPR) et dans l'annexe orbitaire. Elles migrent ensuite vers les nœuds lymphatiques cervicaux et mandibulaires (Renier, 2008 ; Zierhut et al., 1996).

2. Crise inflammatoire et perte du privilège immunitaire

A l'occasion de la crise initiale et de la rupture des barrières hémato-oculaires, des leucocytes pénètrent dans l'œil, causant des dommages intraoculaires. Ces cellules sont principalement des lymphocytes T CD4+ qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron γ (IFN- γ) (Romeike et al., 1998). Il est probable que des cellules spécifiques et non spécifiques pénètrent dans l'œil au hasard et en petit nombre ; cependant, seules les cellules auto-spécifiques - probablement après reconnaissance de leur antigène spécifique *in situ* - sont capables de provoquer ultérieurement un recrutement massif de cellules inflammatoires et de provoquer ou aggraver une uvéite. La production des cytokines de type Th-1 active les macrophages qui produisent des effecteurs pro-inflammatoires. Des dépôts d'immuns-complexes (IC) se forment sur la paroi des capillaires fenêtrés, augmentant encore leur perméabilité et entretenant l'inflammation.

3. Récurrence et auto-immunité

Bien que les déclencheurs antigéniques de l'uvéite auto-immune fassent encore l'objet de discussions, il existe un grand nombre de preuves impliquant des réponses aux antigènes rétiniens dans l'étiologie et/ou la progression de la maladie (Deeg, 2008). Les concepts actuels pour expliquer l'origine et la perpétuation des maladies auto-immunes ne s'excluent pas les uns les autres mais peuvent apparaître ensemble et même interagir. Ils comprennent :

- Le mimétisme moléculaire : des antigènes exogènes possèdent des épitopes proches d'antigènes du soi. Ceci a été montré notamment dans le contexte de la leptospirose (voir Partie II.D.). Les lymphocytes spécifiques du micro-organisme reconnaissent alors les cellules rétiniennes.
- L'activation de proximité (*bystander effect*) : un germe initial provoque une lésion tissulaire, démasque des auto-antigènes séquestrés et active ainsi des lymphocytes T auto-réactifs initialement au repos.
- La dissémination des épitopes. Elle est définie comme la diversification de la spécificité de l'épitope par rapport à la réponse immunitaire initiale dirigée contre une protéine étrangère ou une protéine du soi, à des épitopes cryptiques sur cette protéine (dissémination intramoléculaire) ou d'autres protéines (dissémination intermoléculaire) (Deeg et al., 2006).

La réponse immunitaire se compose d'une phase initiale d'amplification et d'une phase ultérieure de régulation négative pour ramener le système immunitaire à l'homéostasie. Dans la plupart des maladies auto-immunes, plusieurs auto-antigènes participent à la pathogenèse, et la dissémination des épitopes est responsable de l'induction, de la progression et des rechutes inflammatoires. Ces variétés de réactivité immunitaire pourraient expliquer le caractère rémanent ou récurrent de l'URE. Différents antigènes cibles peuvent être importants pour un sujet donné, influencé notamment par le CMH. Les antécédents génétiques et les antigènes rencontrés influencent l'orientation et l'intensité de la réaction immunitaire et jouent probablement un rôle important dans les manifestations cliniques hétérogènes de la maladie. Dans de nombreuses maladies auto-immunes, on soupçonne que la propagation de l'épitope résulte d'une réponse immunitaire contre les antigènes cibles endogènes d'abord et ensuite de la libération de l'auto-antigène pendant la réponse auto-immune chronique.

D. Rôle de la leptospirose

En 1947, Rimpau présente des preuves reliant certains cas d'URE à la leptospirose. Bien que la prévalence varie selon la région géographique, la leptospirose a été associée à l'initiation de l'URE spontanée dans le monde entier (Gilger, Deeg, 2011). Le plus souvent imputée à la bactérie pathogène *Leptospira interrogans*, la leptospirose semble être endémique dans certaines zones géographiques en raison de conditions environnementales favorables, notamment en climat tempéré. En effet, cette infection est provoquée par la consommation d'eaux stagnantes contaminées par des leptospires initialement présents dans le sol et ramenés à la surface lors de fortes précipitations. Les animaux se contaminent également par ingestion d'aliments souillés par des rongeurs excréant des leptospires. Ces derniers pénètrent ensuite dans les muqueuses et la peau abrasée pour accéder rapidement à l'espace vasculaire. La bactériémie perdure environ 8 jours et se caractérise par une forte fièvre dans les 7 à 9 jours suivant l'exposition initiale. La deuxième phase est appelée phase immunitaire et se caractérise par la disparition de l'organisme dans le sang et l'apparition d'anticorps. Les anticorps anti-leptospires sont d'abord détectables dans le sérum 4 à 8 jours après l'exposition et peuvent être conservés pendant au moins 7 ans. La leptospirose peut se traduire par différentes manifestations cliniques telles que les avortements, de la mortinatalité et une maladie systémique avec dysfonction hépatique ou rénale, ainsi que les URE sont fréquemment rapportés (Frellstedt, 2009). L'uvéite survient tardivement après l'infection systémique par les leptospires ; les signes cliniques oculaires apparaissent 12 à 15 mois après l'infection primaire.

Les travaux de Wollanke et Rohrbach (2001) contribuèrent à étayer l'hypothèse selon laquelle l'URE est liée à la leptospirose: en comparant le titre en anticorps anti-leptospires dans le vitré et dans le sérum de chevaux atteints d'URE et de chevaux sains. Les résultats ont révélé que sur cent échantillons de sérum, 78% des chevaux souffrant d'URE avaient des titres d'anticorps anti-leptospires égaux à 1:100 ou plus. Sur 217 des 324 échantillons de vitré (67%) provenant de chevaux atteints d'URE, des titres d'anticorps anti-leptospires de 1:100 ou plus ont pu être détectés par des tests de microagglutination. Dans les échantillons de vitré de chevaux ne présentant pas de signes cliniques d'URE, aucun anticorps anti-leptospires n'a pu être détecté. Aux Etats-Unis, il a été constaté que la PCR réalisée sur des prélèvements d'humeurs aqueuse et vitrée était positive chez 45% des chevaux atteints d'URE (Polle et al.,

2014), suggérant qu'une infection leptospirosique persistante explique la récurrence des crises d'uvéite (Brandes et al., 2007).

Néanmoins, au Royaume-Uni, il n'a pas été mis en évidence de différence significative au niveau de la séroprévalence entre individus sains et ceux atteints d'uvéite récurrente (respectivement 65,5% et 41,9%), ainsi qu'entre uvéite associée ou non à la leptospirose (respectivement 100% et 63%). De même, 94% des chevaux souffrant d'uvéite récurrente possèdent des anticorps oculaires anti-leptospirose. Aux Etats-Unis, la séroprévalence de la leptospirose est 4,4 fois plus élevée chez les chevaux atteints d'uvéite récurrente que chez ceux qui en sont indemnes. Une sérologie seule ne permet pas de diagnostiquer une uvéite associée à la leptospirose (Malalana et al., 2017). En France, une série de cas avance que 60% des cas d'uvéite seraient associés à la leptospirose (Desbrosse et al., 2003).

Les sérovars prédominants varient selon l'aire géographique considérée. En Europe et aux Etats-Unis, les sérovars associés à la physiopathologie de l'URE sont *grippotyphosa*, *pomona* et *bratislava*. En revanche, en Afrique du Sud, les sérovars les plus fréquents sont différents : les plus courants sont les sérovars *bratislava*, *djasiman*, *arborea* et *tarassovi* (Simbizi et al., 2016). Au sein d'un même pays, la prévalence de la leptospirose évolue et les sérovars majoritaires sont également différents d'une province à l'autre (Malalana et al., 2017). En France, les souches les plus fréquemment associées à des uvéites sont *australis*, *bratislava*, *icterohemorragiae* et *grippotyphosa* (Desbrosse, Pronost, 2006).

En conclusion, la leptospirose est fréquemment associée à l'URE, notamment à la lumière de données cliniques comme l'induction de crises d'uvéite 18-24 mois après l'infection expérimentale de chevaux par des leptospires, la prévalence significativement plus élevée chez les chevaux souffrant d'URE de la séroconversion vis-à-vis de sérovars de *Leptospira interrogans*, par rapport à des chevaux indemnes d'uvéite, ou encore la présence d'anticorps anti-leptospires dans l'humeur aqueuse et le vitré de 75% de chevaux atteints d'URE, et à des concentrations significativement plus élevées que dans le sérum. En effet, l'ADN de leptospires a été trouvé dans l'humeur aqueuse de 70% des chevaux souffrant d'URE (6% chez les chevaux sains) et dans le vitré pour 50% des cas atteints (Wollanke et al., 2001). Toutefois, le lien entre l'infection oculaire par les leptospires et le développement de la réaction immunitaire anormale n'est pas encore clairement établi. Il existe plusieurs hypothèses pathogéniques. Dans l'hypothèse qui prévaut actuellement, on évoque la

possibilité d'une réaction immunitaire directe vis-à-vis des leptospires présents dans l'œil s'étendant ensuite aux tissus intraoculaires. La participation d'une auto-immunité est donc envisagée. Elle se base sur l'existence d'une parenté antigénique entre certains antigènes des leptospires et des protéines de la cornée du cheval. Il a été montré chez des chevaux présentant une URE qu'il existe des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes rétiens, tels que l'Ag-S et l'IRBP. Ces derniers pourraient être démasqués par l'inflammation initialement induite par les leptospires, puis entretiendraient ensuite la réaction immunitaire anormale (Deeg et al., 2002 ; Cornelia A. Deeg et al., 2004).

III. Diagnostic

Reconnaître une uvéite précocement est très important pour la prise en charge, mais cette affection présente également un intérêt légal majeur dans la mesure où elle figure sur la liste des vices rédhibitoires du cheval sous le vocable d'uvéite isolée (loi du 22 juin 1989, article 285 du Code Rural). L'uvéite isolée est donc différenciée, au regard de la loi, d'une uvéite secondaire à une maladie infectieuse ou dont la cause est identifiable, comme un traumatisme.

A. Diagnostic épidémiologique-clinique

Les éléments du diagnostic clinique ont été évoqués dans la première partie. Ils sont résumés en Figure 9. La notion de récurrence peut apparaître dans les commémoratifs ou être liée à l'observation conjointe de lésions aiguës et de séquelles anciennes. Le diagnostic différentiel doit se faire avec les kératites ulcéreuses ou non ulcéreuses qui partagent avec les uvéites certains symptômes de l'inflammation cornéenne. Une forme particulière, la kérato-uvéite, a également été rapportée il y a quelques décennies. Elle est caractérisée par une kératite interstitielle (généralement infectieuse) et une uvéite antérieure secondaire à l'affection cornéenne (Gratzek et al., 1995 ; Gilger, Brooks, 2009).

Phase de début	Douleur oculaire (blépharospasme, épiphora) Rougeur conjonctivale et épisclérale Œdème palpébral Myosis
Phase d'état	Humeur aqueuse trouble Hypopion et/ou hyphéma Œdème cornéen Vascularisation de la cornée Hypotension oculaire
Séquelles	Synéchies Atrophie des grains iriens Hyperpigmentation irienne Cataracte Glaucome Phtisie

Figure 9 : Symptômes principaux de l'uvéite équine

Un examen ophtalmologique attentif et bien conduit permet de faire la différence sans trop de difficulté. Même si les signes d'uvéite sont unilatéraux, un examen des deux yeux doit être fait systématiquement, car dans certains cas l'œil controlatéral peut être porteur de modifications infracliniques ou de séquelles de crises antérieures.

Il est intéressant de comparer la pression intraoculaire ; celle-ci est souvent comprise entre 10 et 15 mmHg dans le cas d'un œil affecté, tandis que les valeurs usuelles avoisinent 20 à 30 mmHg sur œil sain.

L'examen échographique est d'une aide précieuse au praticien lorsque l'altération du segment antérieur est telle que l'observation du fond d'œil est impossible et constitue donc une alternative pour diagnostiquer une uvéite postérieure. On peut alors constater un épaissement de la choroïde, des dépôts d'origine inflammatoire dans l'humeur vitrée et un décollement partiel ou complet de la rétine (Dulaurent et al., 2006 ; Gilger, 2017).

B. Examens complémentaires et biologie clinique

Le diagnostic étiologique se base sur les conditions d'apparition (uvéite traumatique), et/ou l'existence de symptômes d'une maladie infectieuse. Pour l'URE, la sérologie est utilisée dans le contexte de la leptospirose. Elle peut montrer que le patient a été exposé à la maladie, mais sans que l'on puisse en préciser l'antériorité. Pour déterminer le statut du patient, différentes méthodes peuvent être employées : le test de microagglutination (MAT) et la PCR (ou Polymerase Chain Reaction). Ces techniques sont applicables sur le sérum, mais également les fluides intraoculaires, tels que l'humeur aqueuse ou l'humeur vitrée. La mesure du taux des anticorps dans l'humeur aqueuse et sa comparaison au titre des anticorps sériques paraît plus pertinente pour montrer leur formation locale et donc impliquer la maladie dans la genèse de l'uvéite.

1. Recherche des leptospires dans les liquides biologiques

Bien que la leptospirose ne soit pas systématiquement liée à l'URE, l'analyse de certains milieux peut aider le praticien à préciser l'étiologie de l'affection.

Dans le sang, la recherche de ces bactéries est difficile et l'hémoculture doit être exécutée sur un milieu spécifique dans les sept premiers jours de l'infection. L'observation directe est possible sur l'urine par l'intermédiaire d'un microscope à fond noir ou d'une uroculture. Le

délai entre le prélèvement et l'analyse doit être très court, de l'ordre de quelques heures, ce qui est difficilement réalisable sur le terrain (Desbrosse et al., 2003).

La recherche de l'implication de la leptospirose peut aussi se faire par l'analyse de fluides intraoculaires. Une équipe allemande a pu observer par microscopie électronique des leptospires intacts dans l'humeur vitreuse obtenue à partir d'yeux de chevaux atteints d'URE spontanée sur lesquels une vitrectomie a été pratiquée (Brandes et al., 2007).

Plusieurs techniques sont à la portée du praticien mais leur spécificité varie. L'option la plus fiable et pertinente semble à l'heure actuelle la combinaison de certaines d'entre elles.

2. Test de Micro-Agglutination (MAT)

Le MAT est une des méthodes de référence d'analyse sérologique de détection de la leptospirose. Cette technique permet de titrer les anticorps présents dans l'échantillon analysé et d'identifier les souches incriminées dix à douze jours après l'apparition des signes cliniques. Elle repose sur la réaction d'agglutination-lyse qui consiste à rechercher la présence d'agglutinines et de lysines dans un sérum suspect, en mélangeant différentes dilutions de ce dernier avec des cultures des principaux sérotypes. La présence d'anticorps se traduit alors par leur agglutination en petits amas selon la dilution. La fiabilité de ce test est limitée par le fait que le résultat repose sur l'interprétation subjective de l'opérateur. Par ailleurs, le MAT ne peut différencier anticorps résultant de la vaccination ou d'un processus infectieux. De plus, toutes les souches pathologiques ne sont pas testées dans les laboratoires français de référence. L'humeur aqueuse et l'humeur vitrée sont des échantillons importants pour confirmer une leptospirose chronique responsable d'une uvéite récurrente ; la détermination de leurs titres d'anticorps par MAT est plus fiable que les titres d'anticorps dans le sérum (Desbrosse et al., 2003 ; Desbrosse, Pronost, 2006).

3. Recherche par PCR

Cette méthode diagnostique directe consiste en une synthèse d'ADN *in vitro*, d'amplification de matériel génétique leptospirosique qui peut ainsi être détecté même s'il n'était initialement présent qu'en faible quantité. Elle se pratique sur du sérum, de l'urine ou les fluides oculaires. Elle permet aujourd'hui de préciser si l'origine de l'uvéite est leptospirosique ou non. L'utilisation combinée du coefficient Goldmann-Witmer (GWC) et l'analyse par PCR a été suggérée comme étant la méthode la plus sensible (Figure 10) pour

objectiver le rôle des bactéries dans l'uvéite (Gilger et al. 2008). Le GWC est spécifique à chaque sérovar leptosirotique (Desbrosse, Pronost, 2006 ; De Groot-Mijnes et al., 2006). La *c value* associée est déterminée en calculant le rapport des charges en anticorps obtenues au MAT, entre celle de l'humeur aqueuse et celle du sérum. Une *c value* supérieure à 1 suggère une production d'anticorps intraoculaire. Dans des travaux récents, il a été constaté une influence significative sur le développement d'une inflammation persistante dans un œil dans plusieurs cas, lorsque la *c value* était supérieure à 4 (Fischer et al., 2019).

<i>Tests de la leptospirose</i>	<i>Titre sérique</i>	<i>C value (titre HA/titre sérique)</i>	<i>PCR sur humeur aqueuse ou vitrénne</i>
<i>Uvéite supposée non associée à la leptospirose</i>	-	-	-
	+	-	-
	-	-	+ (faux +)
<i>Uvéite supposée associée à la leptospirose</i>	+	+	+
	-	+	+
	+	+	- (faux -)

Figure 10 : Recommandations relatives à l'interprétation des tests liés à la leptospirose dans le cadre d'une uvéite, d'après Gilger, 2017

4. La protéique sérique SAA

Une équipe norvégienne a observé des dépôts amyloïde AA dans le corps ciliaire chez deux chevaux atteints d'URE. Les chevaux souffrant de troubles oculaires, notamment d'uvéite et de kératite, n'ont toutefois montré aucune augmentation de la SAA plasmatique. Cette découverte pourrait constituer une perspective d'avenir pour étayer le diagnostic de l'URE mais nécessite à l'heure actuelle de faire l'objet d'investigations supplémentaires (Østevik et al., 2014).

L'importance du diagnostic de la leptospirose dans le cadre de la prise en charge de l'URE est soumise à débat, la prévalence de cette maladie variant selon l'aire géographique. En effet, certains rapports suggèrent que les leptospires jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'URE. Les travaux de Wollanke et al. (2001) par exemple, détectaient des niveaux d'anticorps significatifs dans plus de la moitié des cas d'URE, tandis que les anticorps anti-leptosirosiques étaient indétectables chez les chevaux témoins sains. Fait intéressant, cette étude a également révélé la présence de leptospires après des épisodes aigus secondaires et ultérieurs.

Néanmoins, le recours à la sérologie pour déterminer l'implication de la leptospirose dans les cas d'URE peut être compliqué. En effet, si l'échantillon testé a été prélevé trop précocement (avant le dixième jour d'infection) ou après l'amorce d'une antibiothérapie qui aurait empêché la réponse sérologique, l'obtention de faux négatifs est à craindre. De plus, une réaction sérologique positive ne se produit pas nécessairement en cas d'infection leptospirosique récente ou en cours, car les titres peuvent rester élevés pendant plusieurs années après l'infection (Desbrosse, Pronost, 2006).

IV. Traitement des uvéites

Les objectifs initiaux du traitement sont la gestion de la douleur, la diminution de l'inflammation locale et la prévention des séquelles. Lorsqu'une cause donnée est identifiée, le succès thérapeutique est lié à la prise en charge spécifique. Il est nécessaire que le traitement soit mis en place de façon précoce, intense et prolongée. On conseille de poursuivre le traitement médical au moins deux semaines après résolution de l'épisode aiguë d'uvéite, jusqu'à plusieurs mois après (McMullen, Fischer, 2017).

A. Traitement symptomatique initial

1. Gestion de la crise inflammatoire

Les corticostéroïdes sont les médicaments les plus importants dans la régulation de l'inflammation. Ils peuvent être administrés localement, par voie péri-oculaire, intraoculaire ou systémique. Les effets indésirables des corticostéroïdes topiques comprennent la potentialisation des agents infectieux et des enzymes collagénases. Leur application topique en cas d'ulcération de la cornée peut entraîner la fonte et la perforation de la cornée ou un retard de l'épithélialisation et la guérison des ulcères (Holmberg, Maggs, 2004). La fréquence d'application (allant de deux à huit fois par jour) dépend de la gravité de l'uvéite et doit être réduite progressivement une fois les signes cliniques résolus (voir Figure 11). L'injection sous-conjonctivale peut être une alternative, en particulier si la fréquence d'application n'est pas observable par le propriétaire. L'acétate de prednisolone, ainsi que l'acétate de dexaméthasone sont les deux corticostéroïdes topiques les plus couramment utilisés ; la plupart des études suggèrent qu'il n'y avait aucune différence entre ces médicaments au niveau de la pénétration intraoculaire (Allbaugh et al., 2014 ; McMullen, Fischer, 2017). Les corticostéroïdes topiques peuvent être adaptés pour les affections de l'uvée antérieure, mais d'autres stratégies, telles qu'une administration systémique de corticostéroïdes, peuvent s'avérer nécessaires en cas d'uvéite postérieure. Des injections sous-conjonctivales et intraoculaires de triamcinolone ont été rapportées chez des cas sévères et aucun effet indésirable manifeste n'a été observé (Frellstedt, 2009 ; Gilger, 2017).

Traitements topiques	Fréquence	Effets indésirables
Acétate de prednisolone 1% Dexaméthasone 0,1% Atropine 1%	q1-6h, voire BID q4h-q48h	Immunosuppression, prédisposition aux infections cornéennes fongiques Réduction de la motricité digestive
Traitements par injection sous conjonctivale	Fréquence	Effets indésirables
Acétate de méthylprednisolone (40 mg) Acétonide de triamcinolone (1-4mg)	q1-3 semaines Durée d'action 7-10 jours	Risque marqué d'infections secondaires (fongiques ou bactériennes)
Traitements par injection intravitréenne	Fréquence	Effets indésirables
Gentamicine (4mg) Acétonide de triamcinolone (2,5-5mg)	Une fois A la demande, selon la réponse clinique Durée d'action 4-9 mois	Incertains, possible cataractogénèse Risque marqué d'infections cornéennes secondaires (fongiques ou bactériennes)
Traitements systémiques	Dose	Effets indésirables
Flunixin méglumine	0,6-1,1mg/kg IV, IM, PO SID ou BID	Toxicité gastrique et rénal en cas d'utilisation prolongée
Phénylbutazone	2,2-4,4mg/kg PO SID	
Dexaméthasone	2,6-6mg/500kg IM q24h	Fourbure
Prednisolone	100-300mg/500kg PO SID	

Figure 11 : Traitements médicaux de l'URE, d'après McMullen, Fischer, 2017 ; Gilger, 2017
SID : une fois par jour, BID : deux fois par jour, q : tou/te/s les, IM : voie intramusculaire, IV : voie intraveineuse, PO : par voie orale.

2. Gestion de la douleur

La douleur est soulagée par levée du spasme du muscle ciliaire (cycloplégie), induite par instillation d'atropine 1% collyre. L'objectif thérapeutique est également d'obtenir une mydriase, prévenant la formation de synéchies. Les administrations doivent être rapprochées dans le temps car les effets de l'atropine ne durent que quelques heures sur un œil enflammé, tandis qu'en conditions physiologiques, la durée d'action est de plusieurs jours. Dans la prise en charge initiale, l'obtention de la mydriase peut être améliorée en ayant recours à l'injection sous-conjonctivale ou potentialisée par instillation conjointe de phényléphrine 10%. Les chevaux doivent être surveillés de façon rapprochée pendant la période d'utilisation de l'atropine car ce médicament parasympholytique peut causer une stase gastro-intestinale et des coliques (Williams et al., 2000).

On utilise également des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

systémiques (Figure 11), cependant les AINS locaux ont un effet anti-inflammatoire plus modestes. Il faut rappeler que les AINS systémiques ont des effets secondaires indésirables tels que des ulcères gastriques, des colites et une nécrose rénale tubulaire aiguë chez certains chevaux. Le flurbiprofène est l'AINS le plus fréquemment utilisé, le diclofénac sodique peut également être administré par voie locale. Il faut toutefois prêter attention au fait que les AINS topiques (flurbiprofène et diclofénac sodique), contrairement aux corticostéroïdes topiques, ne potentialisent pas le risque d'infection mais retardent la guérison des ulcères cornéens en ralentissant l'épithélialisation et la néovascularisation cornéenne et ne sont pas aussi efficaces que les corticostéroïdes pour réduire l'inflammation intraoculaire.

L'emploi des AINS dans le traitement de l'URE est très majoritairement systémique. Par voie générale, les praticiens peuvent se tourner vers la flunixin méglumine. La phénylbutazone, l'aspirine et le kétoprofène peuvent également être employés selon le contexte clinique (Curling, 2011b ; Frellstedt, 2009 ; McMullen, Fischer, 2017 ; Allbaugh, 2017).

3. Gestion de la cause sous-jacente

Les anti-infectieux topiques, intravitréens ou systémiques sont indiqués lorsque l'uvéite est due à une infection bactérienne avérée, adaptés si possible aux résultats d'un antibiogramme. La tétracycline ou la doxycycline ne sont généralement pas indiquées en cas d'uvéite associée à la leptospirose, car l'administration systémique de ces médicaments n'entraîne pas de concentration thérapeutique suffisante dans les yeux (Gilmour et al., 2005). L'enrofloxacin administrée par voie systémique (7,5 mg par kg par voie intraveineuse toutes les 24 heures) a atteint des taux thérapeutiques intraoculaires contre *Leptospira interrogans* sérovar *pomona* ; il a été évoqué dans la littérature que cet antibiotique pourrait être envisagé, à condition qu'il soit démontré que l'uvéite est associée à une leptospirose et que l'antibiogramme le justifie, selon la cascade de prescription (Divers et al., 2008). La durée du traitement varie mais il est recommandé dans la littérature de poursuivre pendant deux semaines *a minima* après la résolution des signes cliniques, voire au-delà. La phase de résorption se traduit par une atténuation des signes de douleur et d'inflammation oculaires. La guérison clinique s'échelonne sur deux à trois semaines, en fonction de l'importance de l'atteinte de la cornée, de l'exsudation en chambre antérieure, mais aussi des modalités de traitement et de la rapidité de la prise en charge.

Dans les cas les plus graves, le choix thérapeutique peut consister en l'énucléation pour

soulager l'animal. Si l'affection est bilatérale, l'euthanasie est une issue parfois envisagée chez les animaux devenant dangereux (Allbaugh, 2017).

B. Alternatives thérapeutiques pour la gestion à plus long terme

Lorsque les traitements médicaux symptomatiques sont inefficaces pour juguler l'inflammation et/ou que les récurrences sont de plus en plus rapprochées, plusieurs options ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale très invasive ou d'anesthésie générale sont possibles pour le clinicien.

1. Injections intravitréennes de gentamicine

La gentamicine est un antibiotique bactéricide de la famille des aminoglycosides. Initialement, elle était incorporée à la solution d'irrigation utilisée lors de vitrectomies au début des années 1990. Cette pratique a soulevé l'idée que les injections intravitréennes microdosées de gentamicine (4 mg) seules pourraient servir de traitement alternatif à l'URE, et les premiers résultats ont été présentés par Pinard et al en 2005. Cette technique permet de supprimer la phase d'inflammation active dans de multiples stades d'URE et constitue une alternative supplémentaire à l'arsenal thérapeutique disponible. Néanmoins, le mécanisme d'action de la gentamicine sur la physiopathologie de l'URE reste inexpliqué à l'heure actuelle.

L'injection est réalisée après une préparation chirurgicale de l'œil et une anesthésie locale du globe oculaire et des paupières, par le biais de blocs auriculo palpébraux et frontaux de lidocaïne 1 à 2%, permettant d'obtenir respectivement une akinésie et une analgésie palpébrales (Fischer et al., 2019).

Après l'injection, une pommade ophtalmique antibiotique est appliquée une semaine (chloramphénicol, tobramycine) trois fois par jour. Des anti-inflammatoires stéroïdiens (acétate de prednisolone par voie topique et/ou dexaméthasone par voie systémique) ou non stéroïdiens (bromfenac par voie topique et/ou flunixin méglumine par voie systémique) peuvent également être employés. L'instillation locale d'atropine 1% a également été décrite. Ces traitements sont poursuivis jusqu'à réduction significative de l'effet Tyndall observé, dans un délai avoisinant généralement un mois et demi (Launois et al., 2019).

La fréquence de récurrence après l'injection intravitréenne de gentamicine est inférieure à 15% selon McMullen & Fischer (2017), tandis qu'un seul des 71 chevaux suivis par Launois

et al. (2019) a présenté un nouvel épisode d'inflammation oculaire dans un délai de six mois post injection intravitréenne de gentamicine.

Les complications liées à cette technique semblent moins fréquentes et moins graves que celles associées aux solutions chirurgicales, telles que la vitrectomie ou la pose d'implants de cyclosporine. Moins de 9% d'inflammation persistante, moins de 9% de cataracte en cours de maturation et moins de 6% de dégénérescence de rétine ont été rapportées par Fischer et al. (2019). Néanmoins, le suivi moyen des chevaux de cette étude se limite à environ 5 mois et les résultats doivent donc être considérés avec prudence. L'hypotension oculaire et les décollements rétiens représentaient respectivement 92% et 28% des séquelles constatées au cours de l'examen initial dans les travaux de Launois et al. (2019). Ces mêmes complications ont été retrouvées chez 80% et 36% des yeux réévalués (15% des yeux examinés initialement) deux ans plus tard. D'après Fischer et al. (2019), les complications associées à l'injection consistaient en une hémorragie sous-conjonctivale (30,2%) ou intracaméculaire (4,7%) et se sont complètement résolues dans les 5 jours. Notons que ces complications étaient plutôt liées au prélèvement d'un volume important d'humeur aqueuse (1ml) dans le cadre de l'étude, qu'à la technique d'injection elle-même. Néanmoins, cette technique ne permet pas de limiter l'incidence de cataracte. Dans l'étude de Launois et al. (2019), des opacités cristalliniennes ont été observées chez 78% des yeux initialement examinés, contre 90% au bout de deux ans de suivi.

Enfin, cette méthode permet d'éviter l'anesthésie générale inhérente aux solutions chirurgicales, qui est parfois refusée par les propriétaires.

2. Injections intravitréennes de triamcinolone

Les injections d'anti-inflammatoires stéroïdiens peuvent entrer dans le protocole de prise en charge des cas sévères d'URE. Une injection sous-conjonctivale d'acétate de triamcinolone, à raison de 2 mg, permet une rémanence du médicament pendant 7 à 10 jours. Par voie intravitréenne, une injection de 2,5 à 10 mg d'acétate de triamcinolone peut également être envisagée, bien que des injections intravitréennes de 10, 20 ou 40 mg réalisée chez des chevaux normaux n'aient entraîné des concentrations oculaires de médicament prolongées pendant au moins 3 semaines après l'injection sans effets néfastes constatés et confirmés à l'histologie (Yi et al., 2008). L'administration intravitréenne d'acétate de

triamcinolone a été largement utilisée chez l'homme pour le traitement de la rétinopathie diabétique, par exemple l'uvéite. Il est important de souligner que la présence chronique de corticostéroïdes peut retarder la cicatrisation d'ulcères cornéens et ainsi prédisposer l'œil à une kératite fongique. C'est pourquoi il est nécessaire de recourir aux injections oculaires de corticostéroïdes longue action avec une extrême prudence. En effet, l'injection intra-articulaire de 12mg d'acétate de triamcinolone est détectable pendant au moins 168 heures au contrôle anti-dopage (liste FEI des temps de détection, 2018).

L'injection d'acétate de triamcinolone dans l'espace suprachoroïdien est une autre technique prometteuse (Gilger et al., 2013). Cette technique nécessite des microaiguilles spécialement usinées et élimine potentiellement les complications secondaires (ulcération cornéenne, infection secondaire, minéralisation cornéenne et endophtalmie) associées aux injections intravitréennes de triamcinolone (McMullen, Fischer, 2017).

3. Injections intravitréennes de rapamycine

La rapamycine est un antibiotique de la famille des macrolides possédant des propriétés immunosuppressives supérieures à celles de la cyclosporine. Administrée par voie systémique, la rapamycine ne peut franchir la barrière hémato-oculaire du fait de sa liposolubilité ; son injection intravitréenne et sous-conjonctivale a alors été étudiée et aucun signe de toxicité oculaire n'a été constaté chez le cheval. Chez l'homme, elle provoque des effets secondaires tels qu'une thrombocytopénie, de l'asthénie, de l'épistaxis et des céphalées (Douglas et al., 2008).

Malheureusement, les implants ne sont pas disponibles dans le commerce et nécessitent une technique chirurgicale invasive pour leur implantation, ce qui les rend peu pratiques pour une utilisation clinique. A défaut, les injections intravitréennes semblent donc être la méthode la plus pratique pour recourir à cette molécule. Elles minimisent la distribution du médicament dans les tissus sains, évitent les complications associées à l'administration systémique et les capacités locales de libération prolongée réduisent la fréquence d'administration. Les injections répétées de rapamycine sont courantes dans le traitement de l'uvéite en médecine humaine (Baath et al., 2007) et sont considérables comme une alternative thérapeutique chez le cheval, à l'instar des injections d'acétate de triamcinolone (Yi et al., 2008).

4. Thérapie autologue à base de cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules multipotentes possédant des propriétés anti-inflammatoires et prorégénératives puissantes. Chez le cheval, elles sont récupérées à partir de tissu adipeux (le plus simple à réaliser), de moelle osseuse et de tissu ou de sang issu de cordon ombilical. Il a été montré que les CSM sont efficaces sur la modulation de l'activation de l'immunité cellulaire, innée et acquise, chez plusieurs espèces *in vitro*. Chez les chevaux souffrant d'URE, il a été constaté *in vitro* qu'elles peuvent réduire l'activation des lymphocytes T CD4+, se traduisant par une réduction de l'expression d'IFN γ (Saldinger et al., 2019). Il a été remarqué que le microenvironnement conditionne l'activation des CSM et leur activité immunosuppressive. Dans une étude, le traitement par voie intraveineuse réduisait la sévérité de l'uvéite induite expérimentalement par la protéine IRBP et retardait l'apparition des signes cliniques. Les injections intraoculaires peuvent également être bénéfiques. Néanmoins, l'emplacement de l'injection, le nombre de cellules injectées, les effets indésirables, les complications et l'efficacité à long terme sont inconnues à ce jour et nécessitent des investigations plus poussées avant que ce traitement puisse être envisagé en routine pour le traitement de l'ERU (Gilger, 2017).

C. Techniques chirurgicales de traitement de l'ERU

Il existe actuellement deux options chirurgicales pour traiter l'URE : la mise en place d'un implant de ciclosporine à libération prolongée et la vitrectomie partielle. Comme précédemment évoqué, les observations relatives à l'URE sont différentes entre l'Europe et le continent Nord-Américain. En Caroline du Nord, les efforts se sont d'abord concentrés sur l'élaboration d'implants intravitréens de ciclosporine, puis sur celle d'implants suprachoroïdiens, en utilisant la même molécule. En Europe – essentiellement en Allemagne – l'option thérapeutique privilégiée est la vitrectomie par la *pars plana*.

1. Vitrectomie par la *pars plana*

Cette technique chirurgicale a été décrite pour la première fois en 1991 par Werry and Gerhards. Très utilisée en Allemagne, elle est encore relativement peu répandue aux États-Unis et les résultats semblent moins favorables qu'en Europe, avec un taux de complications plus important (Frühauf et al., 1998 ; Curling, 2011b).

a) Objectifs de la chirurgie

Les objectifs principaux de cette procédure sont la restauration de la transparence du pôle postérieur et l'élimination des cellules et médiateurs inflammatoires du segment postérieur. Néanmoins, cette méthode est à réserver à des cas soigneusement sélectionnés en raison du risque de complications graves. Des études allemandes ont en effet décrit des taux de réussite plus élevés que les études américaines ; ces découvertes impliquent une différence dans la répartition géographique des causes de l'ERU et soulignent l'importance de la sélection rigoureuse des cas. Il a été rapporté que cette intervention impacte de façon favorable le taux de récurrences d'uvéïte, notamment dans les cas d'URE associés à leptospirose (Tömördy et al., 2010 ; Dorrego Keiter et al., 2017).

La procédure semble être la plus efficace pour le traitement de l'uvéïte postérieure, bien qu'il ait été rapporté que les yeux souffrant d'uvéïte antérieure sont traités de la même façon que pour une uvéïte postérieure (Frühauf et al., 1998 ; Frellstedt, 2009).

b) Soins pré et post-opératoires, déroulement de la chirurgie

- **Critères de sélection des cas**

Les chevaux ayant des antécédents d'au moins deux ou trois crises d'uvéïte traitées de manière conservatrice et continuant à souffrir d'URE sont considérés comme des candidats potentiels pour la chirurgie. La présence de signes inflammatoires aiguës, de kératite ulcéreuse et de synéchies postérieures étendues est considérée comme une contre-indication à la vitrectomie, alors que l'hypotonie ne l'est pas selon Gerhards et Wollanke (1999). De plus, la présence d'une cataracte mature ne permet pas la visualisation des instruments durant l'intervention. Selon Frühauf et al. (1998), la présence d'un *phthisis bulbi* est également un cas où la vitrectomie n'est pas recommandée (Gerhards, Wollanke, 1999). Des examens ophtalmologique et clinique rigoureux sont effectués sur chaque patient, ainsi qu'un bilan préanesthésique.

- **Déroulement de la chirurgie**

Après traitement médical de la crise, la vitrectomie est pratiquée chez des chevaux présentant une URE en phase de quiescence. Au cours de la procédure, l'opérateur visualise la sonde de vitrectomie au travers de la cornée, la chambre antérieure et le cristallin. Il faut donc que ces structures soient le plus transparent possible et que la pupille soit dilatée au

maximum (Spiess, 2010). Après l'induction de l'anesthésie générale, l'animal est placé en décubitus latéral de façon à ce que l'œil affecté soit accessible au chirurgien. Les yeux sont préparés de manière chirurgicale. L'œil est fixé à l'aide de deux sutures de traction non pénétrantes de façon à exposer le cadran dorsonasal du globe. Une ou deux incisions sclérales sont réalisées avec un laser à CO₂ puis un embout d'irrigation est introduit et sécurisé à l'aide de sutures préplacées. Une pointe est insérée à travers l'autre incision sclérale et la profondeur de la pointe de l'instrument est contrôlée par voie transpupillaire à l'aide d'un ophtalmoscope indirect binoculaire porté par l'opérateur. Il est à noter que l'ensemble du segment postérieur n'est pas visualisable, rendant le retrait complet du vitré inexécutable. La procédure est réalisée en maintenant une pression intraoculaire constante d'environ 40mmHg. Le dispositif de vitrectomie fonctionne avec une tête de coupe à entraînement magnétique contrôlée par le chirurgien au moyen d'une pédale (Frühauf et al., 1998).

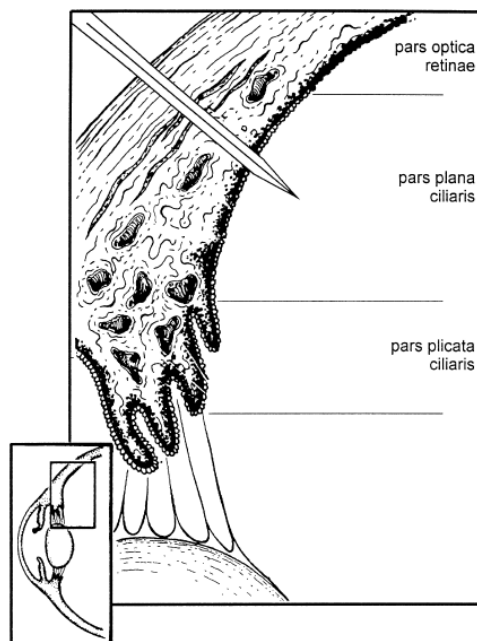


Figure 12 : Représentation schématique du lieu d'insertion de la lame à travers la pars plana ciliaris (d'après Frühauf et al., modifié d'après J.D. Lavach, 1999)

Après l'élimination des structures filamenteuses, de la fibrine, des cellules et des autres éléments flottant dans le vitré, la vitrectomie s'étend progressivement du centre vers la périphérie. Une attention particulière à ne pas léser la capsule postérieure du cristallin et la rétine doit être prise. Après fermeture de l'incision sclérale, la conjonctive est suturée à son tour. Ensuite, le corps vitré est remplacé par une solution saline isotonique contenant de la gentamicine. Le remplacement de l'humeur vitrée permet de conserver le globe dans des cas

avancés chez lesquels la vision décline au fil de la formation de cataracte. Une injection sous conjonctivale de gentamicine est également réalisée. Un traitement médical est poursuivi pendant cinq jours et est réduit progressivement pendant quatre semaines (Frühauf et al., 1998 ; Gerhards, Wollanke, 1999).

c) Complications

Les complications les plus fréquemment rapportées chez le cheval suite à la réalisation d'une vitrectomie sont l'hypopyon transitoire, l'hémorragie vitrénne et/ou rétinienne, le décollement de la rétine, le glaucome et la formation de cataracte (Spiess, 2010 ; Curling, 2011b ; McMullen, Fischer, 2017).

Dans l'étude de Gerhards & Wollanke (1999), huit des 433 chevaux opérés sont morts durant la phase péri-opératoire : un cheval est mort suite à une complication durant l'anesthésie, trois autres chevaux suite à une pleuropneumonie postopératoire et les trois derniers suite à une colique post-chirurgicale ou une myopathie post-anesthésique. Les récurrences sont décrites comme étant rares et n'ont été signalées que dans 2% des cas. Par ailleurs, des kératites et ulcères se soldant une énucléation sont rapportés chez deux individus. Chez quatre chevaux, des saignements intraoculaires sont survenus pendant la phase de réveil. Des signes d'endophtalmie bactérienne apparus dans les quatorze jours suivant l'opération ont également été décrits chez deux chevaux ; les yeux affectés ont alors été énucléés. Dix yeux chez qui un décollement rétinien partiel avait été constaté avant la chirurgie ont développé un décollement complet de la rétine, diagnostiqué dans les trois premiers jours après la chirurgie. Un cheval souffrant d'uvéite postérieure sévère avant la chirurgie a développé un décollement de la rétine 4 jours après sa sortie d'hospitalisation.

Dans l'étude de Frühauf (1998), 18% des chevaux ont présenté des complications post-opératoires et 13% (5/38) étaient de nature ophtalmologique. Un cas a présenté une uvéite immédiatement après la chirurgie, un autre a présenté un hypopyon. Chez un cheval, une hémorragie vitrénne est survenue pendant la phase de réveil. Une hémorragie rétinienne a été observée chez un individu en période post-opératoire. Un cas a été euthanasié après le constat d'une lésion nerveuse centrale et deux chevaux ont déclenché une pleuropneumonie après l'intervention.

d) Suivi post-opératoire à long terme

Selon les propriétaires des chevaux inclus dans l'étude de Gerhards & Wollanke (1999), 42 des 43 yeux opérés en 1995 n'ont pas connu de crises d'uvéite après la chirurgie. D'après Frühauf et al. (1998), la vitrectomie a permis d'éviter la récurrence sur 35 des 38 yeux opérés : la vision a été décrite comme stabilisée chez 85% des yeux ayant subi la chirurgie. Quelques chevaux, notamment ceux qui présentaient des cataractes naissantes, ont développé une baisse de la vision post-opératoire. Il a toutefois été conclu que, pour éviter ou réduire le développement de cataracte postopératoire ou de décollement de rétine, la vitrectomie doit être pratiquée avant le développement de synéchies postérieures, le dépôt de débris inflammatoires sur la capsule antérieure ou postérieure du cristallin et le début de décollement de la rétine. Les résultats du suivi à long terme semblent confirmer que les récurrences d'uvéite sont rares.

2. Implants de ciclosporine à libération prolongée

La ciclosporine est un immunosupresseur de choix pour cibler les mécanismes d'hypersensibilité retardée décrits dans le cadre des URE, notamment en bloquant l'activation des lymphocytes T. Toutefois, sa liposolubilité ne permet pas un franchissement de la barrière cornéenne et proscrit une utilisation topique pour traiter la tunique uvéale. De par sa toxicité systémique et le coût de traitement prohibitif pour un cheval, des solutions locorégionales ont été envisagées, notamment avec la mise au point d'un implant suprachoroïdien. Les chevaux présentant des accès inflammatoires récurrents assidument suivis et correctement contrôlés grâce à un traitement médical et présentant des yeux calmes sont de potentiels candidats pour la pose d'implants de ciclosporine. Par exemple, la formation d'un foyer de cataracte amoindrit les chances de succès de la chirurgie. Il est décrit dans la littérature que l'inflammation peut être jugulée et les récurrences pratiquement éliminées sur le long terme suite à l'intervention, grâce à la libération locale et continue de ciclosporine A de façon sûre, fiable et efficace (McMullen, Fischer, 2017). Par ailleurs, il existe des preuves que la ciclosporine A possède des effets bactériostatiques sur les leptospires liés à la pathogénie de l'uvéite (Gilger et al., 2006).

a) La ciclosporine A (CsA)

La ciclosporine est un peptide cyclique hydrophobe. C'est un puissant médicament immunomodulateur inhibant l'activation des lymphocytes T helper et T cytotoxiques en bloquant la transcription d'un certain nombre de cytokines, notamment les interleukines IL-2, IL-4 et les interférons gamma (IFN γ).

Son utilisation par voie systémique est limitée chez le cheval en raison de son coût financier important. De plus, il a été rapporté chez des patients humains que cette voie est susceptible d'engendrer de la vasoconstriction, de l'hypertension, de la néphrotoxicité, de l'hépatotoxicité, de la diarrhée, de l'hyperlipidémie, de l'hyperglycémie (toxicité au niveau des cellules β des îlots pancréatiques), de la neurotoxicité (tremblements, convulsions, coma), de l'hirsutisme, ainsi qu'une sensibilité potentiellement accrue aux infections nécessitant une intervention de l'immunité à médiation cellulaire (Gilger et al., 2000 ; Felipe, 2016).

La CsA est également utilisée par voie topique, dans certaines affections cornéennes dysimmunitaires. Néanmoins, particulièrement liposoluble, la ciclosporine traverse l'épithélium cornéen mais ne peut diffuser à travers le stroma hydrophile. Par cette voie elle ne parvient donc pas à la chambre antérieure et à l'uvée antérieure et ne peut donc être utilisée pour le traitement l'URE. De même, la sclère constitue une barrière que la CsA ne peut franchir : il a été montré *in vitro* que la ciclosporine diffusait très faiblement au travers de la sclère chez le cheval par rapport à ce qui est observé chez l'homme (Gilger et al., 2006).

Cependant, il est possible de s'affranchir de cette barrière pharmacologique si la molécule est administrée dans le vitré ou par voie suprachoroïdienne. Cette voie d'administration présente également l'avantage de ne pas atteindre de seuil toxique au fil de la libération de la ciclosporine. Au niveau de la rétine et de la choroïde, elle peut être retrouvée à hauteur de 53,7 nanogrammes par gramme de tissu. Néanmoins, aucun effet indésirable n'a été observé, même à forte concentration (Cholkar et al., 2015). Etant donné l'incapacité de la molécule à franchir la cornée, différents implants ont été développés afin de permettre sa diffusion jusqu'au tissu uvéal.

b) Implant intravitréen de ciclosporine

Comme évoqué précédemment, l'usage systémique de la ciclosporine est inadapté étant donné les effets secondaires impliqués et le coût financier prohibitif d'un tel traitement. Une stratégie alternative consiste à placer un implant de ciclosporine A à libération prolongée dans l'humeur vitrée.

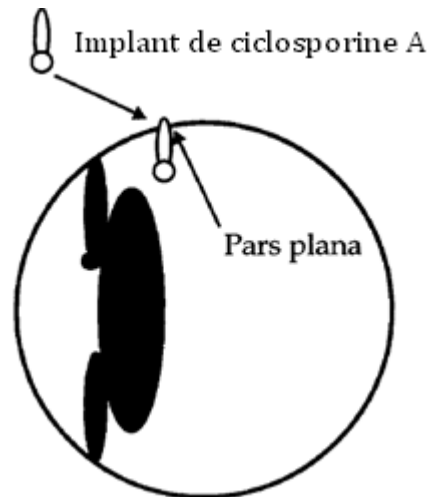


Figure 13 : Représentation schématique de l'implant de ciclosporine A, d'après (Gilger et al., 2000)

Chez le lapin, un tel dispositif a déjà été décrit et étudié pendant 6 mois. Aucune toxicité n'avait été constatée. Les concentrations libérées tout au long de l'étude suggéraient une durée de vie de l'implant de dix ans. Il a cependant été constaté que la demi-vie de la ciclosporine dans l'humeur vitrée est courte : onze heures environ. Dans les cinq jours suivant une unique injection intravitréenne, la ciclosporine est indétectable dans l'humeur vitrée (Pearson, 1996). De plus, pour atteindre une concentration thérapeutique, plusieurs injections sont nécessaires. Cet implant est donc une technique très avantageuse, dans la mesure où la réalisation de plusieurs injections intravitréennes successives n'est pas souhaitable dans l'espèce équine. En 2000, Gilger a étudié l'effet à long terme d'un implant de ciclosporine A placé dans le vitré en réalisant une sclérotomie dans le cadran dorsotemporal de l'œil de dix chevaux. Il s'est révélé que le dispositif a été bien toléré sur 87% des seize yeux opérés. Ces derniers ont présenté une bonne évolution toute l'année consécutive à l'intervention. En revanche, deux des dix yeux opérés ont présenté une inflammation sévère aboutissant à la phthisie bulbaire. Les complications associées au placement intravitréen comprenaient le glaucome, la formation de cataracte et le décollement de la rétine, entraînant une perte de vision. Un cas d'endophtalmie a également été rapporté. En raison du risque de complications

aussi graves lors d'un abord vitréen, un implant de ciclosporine A biodégradable a été fabriqué pour être placé dans la lamelle sclérale profonde de chevaux souffrant d'uvéite. Par ailleurs, ce type d'implant est problématique chez le cheval, en raison du volume important d'humeur vitrée contenue dans l'œil du cheval, qui nécessite par conséquent un dosage important pour pouvoir atteindre une concentration thérapeutique suffisante (Gilger et al., 2000).

c) Implant suprachoroïdien biodégradable de ciclosporine
(1) Principe

Cette technique consiste à placer le dispositif au niveau de la lamelle profonde de la sclère, immédiatement au-dessus de la choroïde, rendant ainsi possible la libération de la ciclosporine A au niveau de la choroïde sans entrée chirurgicale dans la cavité vitréenne. La ciclosporine A est délivrée par l'intermédiaire d'un implant biodégradable à libération prolongée. La diffusion continue de ciclosporine A dans l'espace sclérotique suprachoroïdien profond permet d'atteindre un taux intraoculaire élevé. L'implant atteint un niveau de diffusion intraoculaire à seuil thérapeutique au bout de 30 à 45 jours (Frellstedt, 2009).

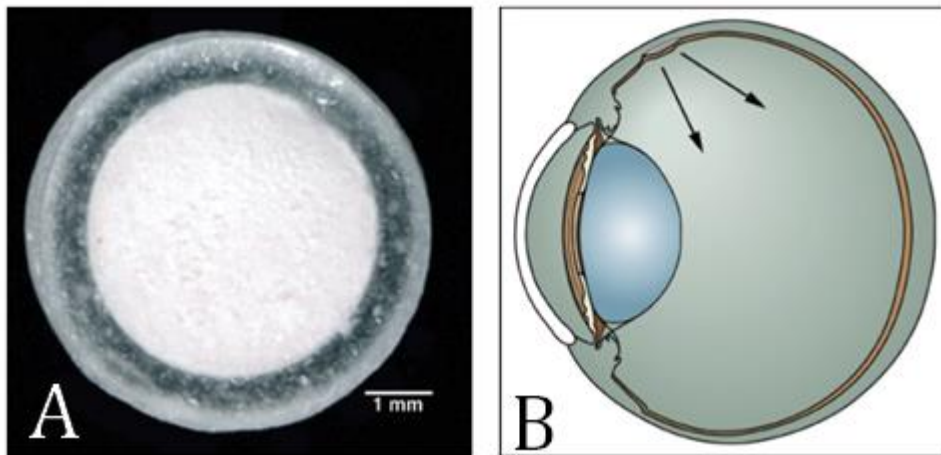


Figure 14 : (A) Implant suprachoroïdien de ciclosporine A (B) Représentation schématique de la localisation de l'implant

Il a été montré que la pose de ces implants suprachoroïdiens chez le cheval est associée avec une réduction significative du nombre et de l'intensité des crises d'uvéite. Elle serait également garante d'une baisse du taux de perte de vision. Cependant, une étude de Gilger menée sur 133 chevaux a décrit la survenue d'un glaucome dans 22% des cas, d'une cataracte mature dans 16% des cas et d'un décollement rétinien dans 6% des cas. La complication la plus fréquente (retrouvée dans 54% des cas) étant la persistance d'épisodes d'uvéite. L'efficacité avérée et le taux de récurrence observés dans cette étude suggèrent qu'un

renouvellement de l'implant est nécessaire tous les ans ou tous les deux ans. Dans la littérature, aucune complication grave n'a été associée à l'implant lui-même, ce qui fait de cette option chirurgicale une alternative prometteuse. Néanmoins, la sélection des candidats est toute aussi importante que pour la vitrectomie pour espérer le succès de l'intervention à long terme. L'intervention peut être déterminante en cas d'atteinte bilatérale, lorsque l'un des yeux n'est plus fonctionnel et que l'autre est encore voyant. Néanmoins, les modifications irréversibles imputables à une uvéite chronique entraînent potentiellement une perte de vision et une diminution du succès du dispositif d'implantation. Les candidats doivent présenter des yeux en phase de repos pour aider à prévenir une phase inflammatoire iatrogène consécutive à la chirurgie (Frellstedt, 2009 ; Malalana et al., 2015 ; Gilger, 2017).

(2) Déroulement de l'intervention chirurgicale

La procédure se déroule sous anesthésie générale. Le cheval est placé en décubitus latéral. Le globe et ses annexes sont anesthésiés localement et sont préparés de façon chirurgicale. Une première incision d'un centimètre de la conjonctive bulbaire est pratiquée au niveau de la conjonctive bulbaire, dans la portion dorsolatérale du globe (Figure 15A et 15B). Ensuite, un volet scléral de sept millimètres de côté est réalisé huit millimètres en arrière du limbe et latéralement à l'insertion du muscle dorsal droit, afin d'exposer la tunique uvéale (Figure 15C). La sclère est disséquée le plus possible afin que l'implant soit déposé au contact le plus étroit possible de la choroïde (Figure 15D). Après mise en place de l'implant dans l'espace suprachoroïdien (Figure 15F), les incisions conjonctivales bulbaires et le volet scléral sont ensuite suturés par des points séparés, respectivement à l'aide d'un fil de type Vicryl 5-0 et d'un Vicryl 6-0 (Figure 15G).

Suite à la chirurgie, le cheval reçoit de la flunixin méglumine par voie orale une fois par jour pendant 5 jours, un antibiotique topique toutes les douze heures pendant 10 jours, ainsi que de l'atropine par voie locale toutes les 24 heures pendant 7 jours (Gilger, 2017). En cas de récurrence suite à la chirurgie, il est recommandé de recourir au traitement médical classique de l'uvéite (AINS systémiques, corticostéroïdes locaux et atropine). Après l'intervention, environ un quart des chevaux présentent de nouvelles crises. Leur résolution est néanmoins plus facile et plus rapide (Gilger, 2010).

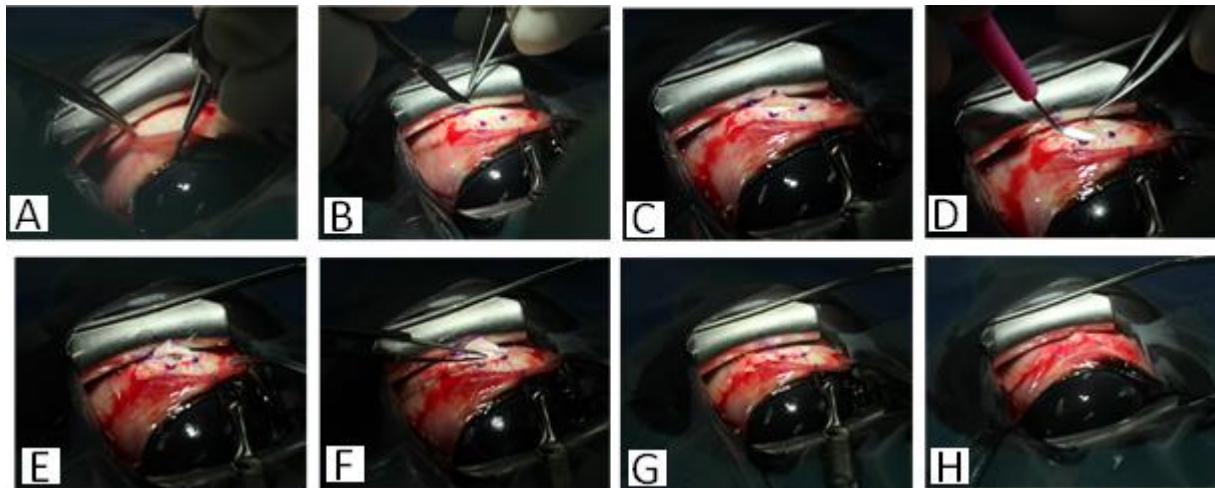


Figure 15 : Pose chirurgicale de l'implant suprachoroïdien de cyclosporine A.

(A) Dissection du plan conjonctival (abord par le fornix). (B) Marquage du volet scléral latéralement au muscle droit dorsal en regard de la *pars plana* (8 à 10 mm en arrière du limbe scléro-cornéen). (C) Premier plan de dissection sclérale. (D) Dissection du plan profond à l'aide d'un couteau Crescent. (E) Plan profond disséqué mettant en évidence la *lamina fusca*. (F) Mise en place de l'implant. (G) Suture du volet scléral (suture résorbable monofilament 5-0). (H) Post-opératoire immédiat après suture du volet conjonctival.

L'étape de mise à nu de la suprachoroïde lors de la réalisation du volet sclérale est une étape délicate : un cas chez qui l'implant a traversé la choroïde et s'est retrouvé dans la chambre a été rapporté aux Pays-Bas (Hermans, Ensink, 2013).

L'avantage de cette technique repose notamment sur le fait qu'elle n'entraîne pas de complication impactant la vision, telle que le décollement rétinien. L'implant permet d'atteindre une concentration vitréenne efficace au bout d'un mois. Au bout de neuf mois, elle atteint $0.14 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$. Cependant, la cyclosporine n'a pas été détectée dans la cornée, l'humeur aqueuse ou le sang périphérique 4 ou 9 semaines après la pose de l'implant dans les travaux des équipes de Caroline du Nord (Gilger, 2010). Il est apparu que la mise en place du dispositif de cyclosporine dans l'espace suprachoroïdien a permis un excellent contrôle à long terme de l'URE : les récives n'ont pas augmenté après l'épuisement théorique de l'implant, au bout d'environ trois ans (Gilger, 2010).

D. Pronostic

Le travail réalisé par Gerding et Gilger (2016) établit un tableau du pronostic associable à l'URE : il portait sur 224 chevaux atteints d'URE, avec 338 yeux concernés. Des implants de ciclosporine ont été posés sur 156 yeux (46%), dont 147 ont été posés dans l'espace suprachoroïdien (94% des implants de CsA). Un contact téléphonique a été établi avec 194 propriétaires, soit 87% des cas.

Il apparaît que l'URE impacte considérablement les chevaux, mais aussi leurs propriétaires. Cette atteinte hautement invalidante, première cause de cécité chez le cheval, rend souvent l'animal inutilisable. Elle implique un coût financier conséquent et de lourdes affections y sont associées (maladies gastro-intestinales et orthopédiques notamment). La moitié des animaux de l'étude a perdu partiellement ou totalement la vision. En outre, les chevaux atteints de cataracte, présentant une PIO élevée et/ou une hyalite avaient un mauvais pronostic concernant la conservation de la vision. De plus, les cataractes immatures ou plus avancées ont été observées chez environ la moitié des yeux. En terme de pronostic vital, l'URE est une affection sérieuse : 45% des chevaux de cette étude sont morts ou ont été euthanasiés en raison de facteurs directement liés à l'URE.

Dans cette étude, 71% des chevaux ont pu travailler à nouveau, dont 39% sont revenus à leur niveau de performance sportive d'origine. Néanmoins, 35% ne voyait pas suffisamment pour être utilisés montés, 23% ont été euthanasiés peu après le diagnostic d'URE, 18% ont changé de propriétaire, 14% ont été totalement détourné de leur utilisation d'origine. Il a également été rapporté de 10% de la population étudiée correspondait à des poulinières qui ont été écartées de la reproduction suite au diagnostic.

Selon 85% des propriétaires, l'URE a impacté de façon négative la valeur économique de leur animal. La diminution de cette valeur s'échelonne de moins de 500 dollars à 5000-10000 dollars, dans respectivement 13% et 8% des cas. La majorité des individus concernés par l'enquête (46%) ont connu une baisse de leur valeur financière de 1000-3000 dollars. Concernant le coût des prises en charge thérapeutiques, le montant était compris entre 3000 et 5000 dollars en moyenne (39% des patients).

Néanmoins, cette étude était limitée par son caractère rétrospectif (dossiers médicaux incomplets), l'absence de suivi de certains patients ou une grande variation dans les délais de suivi.

E. Prévention de l'URE

Les seules mesures de prévention consistent en des mesures hygiéniques incluant la lutte contre la leptospirose. Cette dernière repose sur des principes de précautions : identification précoce et isolement des animaux infectés, contrôle de l'accès à la nourriture par rapport aux rongeurs, réduire l'exposition aux sources d'eau stagnante et ne pas nourrir les chevaux au niveau du sol. Actuellement aucun vaccin contre la leptospirose n'est approuvé chez le cheval en France et l'utilisation hors AMM de vaccins élaborés pour d'autres espèces (carnivores, bovins) est contre indiquée pour les équidés (Frellstedt, 2009 ; RESPE, 2019). Aux Etats-Unis, un vaccin est disponible et destiné aux chevaux sains et cible le sérovar *pomona*. Les données publiées rapportent une récurrence observée chez 35% des chevaux vaccinés et 57% des chevaux témoins, néanmoins, cette différence n'était pas statistiquement significative (Rohrbach et al., 2005).

En outre, il convient de réduire en général l'exposition aux antigènes potentiellement initiateurs de crise. Cela implique un programme approprié de vermifugation et limiter les contacts avec les animaux de rente ou la faune sauvage vecteurs d'agents infectieux par exemple (Gelatt, 1999). Il est indispensable de garantir le maintien d'un bon état général en veillant à répondre aux besoins nutritionnels et en assurant un suivi adapté de la dentition. Limiter l'exposition à la lumière grâce à un masque à un masque « anti UV » peut également limiter le risque de survenue d'uvéite.

V. Conclusion

Finalement, il ressort de cette synthèse bibliographique que l'URE est une affection oculaire dysimmunitaire d'origine multifactorielle. Aujourd'hui, l'une des méthodes de choix de traitement des chevaux souffrant d'URE stabilisée repose sur la pose chirurgicale d'un implant suprachoroïdien de ciclosporine, une molécule immunosuppressive d'efficacité avérée en médecine vétérinaire sur plusieurs affections dysimmunitaires. Il s'agit à présent d'exposer une étude rétrospective ayant pour objectif de contribuer à démontrer l'efficacité de l'implant de ciclosporine sur la prévention des récurrences de crises d'uvéites et à présenter les complications liées à cette technique.

Partie B :

Etude rétrospective multicentrique sur l'efficacité d'implants suprachoroïdiens de ciclosporine dans le traitement de l'uvéite récurrente équine

I. Problématique et objectifs de l'étude

A - Problématique

L'uvéite récidivante équine (URE) est une affection fréquente et conduisant, en l'absence de prise en charge adaptée, à la perte fonctionnelle de l'œil touché et à des phénomènes douloureux chroniques et récidivants altérant la qualité de vie du cheval, son utilisation sportive ou professionnelle.

Bien que les mécanismes impliqués dans sa physiopathologie soient complexes et que son origine soit multifactorielle, la composante auto-immune de cette affection est avérée. Une des pistes thérapeutiques envisagée est le contrôle de la réaction auto-immune siégeant au niveau de la tunique vasculaire de l'œil atteint (Gilger, 2017).

La mise en place chirurgicale d'implants intravitréens de ciclosporine a été envisagée (Gilger et al., 2000). Toutefois, les difficultés techniques, ainsi que l'innocuité de l'intervention jugée insuffisante, ont conduit à ce que cette chirurgie ne soit pas proposée en routine. En effet, s'agissant d'une chirurgie à globe ouvert, le risque de cataracte et de décollement de rétine associé a conduit les équipes de Caroline du Nord à développer une autre voie d'administration de la ciclosporine.

La mise en place chirurgicale d'un implant suprachoroïdien biodégradable de ciclosporine à libération prolongée fut présentée dès 2006 (Gilger et al., 2006) et proposée depuis 2010 aux Etats-Unis (Gilger et al., 2010) avec des résultats intéressants sur la préservation de la vision des chevaux ainsi traités et la réduction du nombre et de l'intensité des poussées inflammatoires. Dans cette dernière étude, il est rapporté que la vision était conservée chez 88% des chevaux.

Cette technique chirurgicale permet de libérer la ciclosporine au contact de sa cible thérapeutique, l'uvéa, en s'affranchissant des barrières pharmacologiques. Bien qu'elle ait donné lieu à des résultats significatifs, cette méthode n'a pas conduit à un consensus thérapeutique.

B – Objectifs

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité à long terme de la mise en place chirurgicale d'un implant suprachoroïdien de ciclosporine pour la prévention des rechutes d'URE dans un échantillon de chevaux français. Elle avait également pour objectif de recenser les complications majeures post opératoires de cette technique.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur le suivi de 35 yeux, examinés sur 33 chevaux pris en charge entre 2014 et 2019, par le service d'ophtalmologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse et par le service d'ophtalmologie de La Clinique du Cheval, Centre Hospitalier vétérinaire pour équidés, à Grenade-sur-Garonne.

Le critère primaire de succès était la préservation de la vision si l'œil traité était fonctionnel lors de l'implantation. Les critères secondaires étudiés étaient le nombre, la fréquence et l'intensité des rechutes, le confort du cheval, la survenue de poussée hypertensive, le développement d'une cataracte et la satisfaction du propriétaire.

Le suivi s'étale sur une période de 1 à 3 ans après la pose de l'implant. En cas de suivi clinique manquant, un contact téléphonique était pris avec le propriétaire. Les différents facteurs concourant à la réussite et l'efficacité prolongée du dispositif seront abordés.

II. Matériels et méthodes :

- **Les patients**

Les chevaux inclus dans cette étude ont été présentés en consultation dans un contexte d'URE au service d'ophtalmologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ou du service d'ophtalmologie de la Clinique du Cheval, CHVE, situé à Grenade-sur-Garonne. Un consentement éclairé a été signé par les propriétaires pour chaque patient. Ces chevaux étaient présentés soit lors d'un accès aigu, soit lors d'une période de rémission succédant à une poussée inflammatoire. La période de suivi couverte par cette étude s'étend de septembre 2014 à mai 2019.

La présence d'une cataracte même peu étendue ou peu dense en période préopératoire, d'un exsudat fibrineux en chambre antérieure (effet Tyndall ou hypopion) ou de signes cliniques évoquant une hyalite imposent la prudence et de reporter la réalisation du geste chirurgical si nécessaire. La mise en évidence d'un glaucome, d'une luxation cristallinienne ou d'un décollement de rétine contre-indiquent le recours à la chirurgie (Gilger et al., 2010 ; Gilger, 2017).

Afin de limiter au mieux l'inflammation active lors de l'intervention, un traitement de la crise a été mis en œuvre en période préopératoire si le clinicien le jugeait nécessaire. Il comprenait l'instillation de collyre de dexaméthasone alcool et des injections sous-conjonctivales ou intravitréennes de corticoïdes, ou encore une injection intravitréenne microdosée de gentamicine.

- **L'implant de ciclosporine**

L'implant *Equisite Implant*[®] (Figure 13) est fabriqué à partir d'un polymère d'alcool polyvinylique qui constitue la matrice du dispositif. Le centre du dispositif contient 12 mg de ciclosporine. L'implant mesure 6 mm de diamètre pour une épaisseur d'environ 2 mm et possède une concentration en ciclosporine de 10%. Il est stérilisé aux rayons gamma à 22 kGy \pm 10% (Gilger et al., 2010).

- **La technique chirurgicale**

La mise en place de l'implant suprachoroïdien biodégradable de ciclosporine est identique à la technique princeps décrite par Gilger (Gilger et al., 2010 ; Gilger, 2017).

L'intervention se déroulait sous anesthésie générale et le cheval était placé en décubitus latéral. L'induction était obtenue par injection d'un mélange de diazépam (0,1mg/kg) et de kétamine (2,2mg/kg, Imalgène®) par voie intraveineuse, après prémédication à la détomidine (0,01mg/kg, Détogésic®) et au butorphanol (0,01mg/kg, Butador®) administrés par voie intraveineuse également. L'œil et ses annexes étaient tout d'abord préparés chirurgicalement : la zone péri-opératoire était tondue, nettoyée à l'aide de povidone iodée savonneuse (Vétédine savon®) au niveau de la face cutanée des paupières, puis badigeonnée de solution de povidone iodée diluée à 2% (Vétédine solution®). La conjonctive et les culs de sacs conjonctivaux étaient nettoyés avec une solution de povidone iodée diluée à 0,2% (Vétédine solution®). Un bloc moteur auriculopalpebral était pratiqué par infiltration de 2mL de lidocaïne 2% (Lurocaïne®) puis un champ opératoire collant stérile était mis en place.

L'intervention était systématiquement réalisée sous microscope opératoire. Un blépharostat était positionné puis le cadran dorsotemporal du bulbe était exposé (ventralisation et médialisation de l'axe visuel) par mise en place de deux fils de traction (monofilament 5/0, aiguille ronde) à midi et latéralement.

Une incision conjonctivale était réalisée dans le cadran dorsolatéral, à 4mm en arrière du limbe à l'aide de ciseaux de Stevens. La sclère était ensuite mise à nu. Un volet scléral de 7 à 8mm de côté était effectué à environ 8mm du limbe, latéralement aux fibres du muscle droit dorsal. La sclère était partiellement incisée à la lame Beaver SM 64 selon deux cotés d'un carré de 7mm de côté, un des côtés étant parallèle aux fibres du muscle droit dorsal et l'autre perpendiculaire au limbe. Une fois ce volet ménagé, le plan profond était délicatement disséqué jusqu'à ce que la *lamina fusca* soit observable. Un implant suprachoroïdien de ciclosporine (Equisite Implant®, North Carolina State University) était inséré dans la poche ainsi ménagée puis le volet scléral était suturé au moyen de points simples, avec un fil monofilament résorbable (PDS® 5/0 ou Biosyn® 5/0). La plaie conjonctivale était ensuite suturée au moyen d'un surjet simple, avec un fil tressé résorbable (Vicryl® ou Safil® 6/0).

Une injection sous conjonctivale de 40 mg gentamicine était réalisée à titre prophylactique, selon les habitudes du chirurgien. Après l'intervention, les chevaux ont reçu de la flunixin méglumine par voie intraveineuse (Finadyne®) ou orale (Flunixin granulés®), à raison de 1,1mg/kg une fois par jour pendant trois à cinq jours. Une application locale bi ou

tri quotidienne de tobramycine ou de chloramphénicol était prescrite sur une période de 10 à 21 jours si le plan épithélial cornéen n'était pas intègre en période post opératoire, ainsi qu'une application locale tri quotidienne de Maxidrol® (polymyxine B, néomycine, dexaméthasone) pendant trois à quatre semaines après vérification de l'intégrité épithéliale de la cornée. Selon le confort du cheval, l'instillation d'une goutte d'atropine 1% était prévue par le protocole de soins post-opératoires, à raison d'une à trois fois par jour pendant environ une semaine, jusqu'à obtention d'une mydriase pharmacologique. Le port permanent du masque pendant un mois faisait également partie des consignes post-opératoires.

Les chevaux sont suivis classiquement par le vétérinaire traitant ; des contrôles ophtalmologiques ont également été réalisés dans les centres hospitaliers, le premier, le troisième, le sixième et le douzième mois post opératoires.

L'essentiel de la population a été régulièrement suivie par contact téléphonique. Les informations et compte rendus des contrôles ont été obtenus à partir des dossiers informatiques et manuscrits des chevaux. Tous les propriétaires des chevaux ont été contactés par téléphone en mai 2019 afin de faire un bilan sur le confort des animaux et l'efficacité apparente de l'implant. Ils ont aussi été interrogés sur l'éventuelle récurrence d'accès d'uvéite, sur l'observation d'un potentiel changement de comportement imputable à une baisse de la vision et sur la stabilisation de la cataracte si des foyers avaient été observés lors des contrôles antérieurs à la pose de l'implant.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel® pour la réalisation de tests du Chi deux. L'existence d'un lien entre l'efficacité de l'implant et la présence de certaines lésions – telles que des synéchies, des corps flottants vitréens, d'un effet Tyndall, de foyers de cataracte – à l'examen ophtalmologique avant l'intervention chirurgicale a été recherchée. De la même façon, l'existence d'une corrélation entre l'état du cristallin avant la chirurgie et une baisse de la vision a été testée. L'impact du traitement préopératoire (injections intravitréennes ou sous conjonctivales) dans les semaines précédant la pose de l'implant sur l'issue à terme de l'intervention a également été testé par un test du Chi Deux.

L'impact du sexe, de l'âge du patient lors de la pose de l'implant, de son âge lors de la première crise d'uvéite a été testé grâce à des régressions logistiques réalisées avec le logiciel « R ». Les *p value* inférieures à la valeur 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives.

III. Résultats

■ Population étudiée

Trente-trois chevaux examinés dans les deux centres hospitaliers ont été inclus dans l'étude sur la période (Annexe 1). La population comportait 15 races différentes : quatre Anglo-arabes, trois Appaloosas, un « Autre que Pur-Sang » (AQPS), deux Arabes, un Connemara, un cheval de sport belge, un Frison, un KWPN, trois chevaux « Origines constatées » (OC) et « Origines non constatées » (ONC), un Paint horse, deux Pures Races Espagnols (PRE), un Pur-Sang Anglais, neuf Selle Français, un Crème et deux Trotteurs Français. Parmi ces chevaux figuraient 13 juments, 17 hongres et 3 étalons. Les âges moyen et médian étaient de 13 ans, les animaux étant âgés de 5 à 23 ans. La leptospirose a été testée chez treize chevaux : sept se sont révélés séropositifs. La plupart du temps, les sérovars mis en cause n'ont pas été communiqués. Néanmoins, le sérovar *australis* a été retrouvé chez deux chevaux, le sérovar *grippotyphosa* chez deux autres chevaux et le sérovar *autumnalis* chez un cheval déjà séropositif pour le sérovar *australis*.

Dans les trois mois précédant la pose de l'implant, l'inflammation oculaire a notamment été traitée par injection sous conjonctivale de dexaméthasone phosphate (0,4mg, Dexadreson®) chez six chevaux, de méthylprednisolone (5mg, Depomedrol®) chez sept chevaux et de bétaméthasone (4mg, Céléstene®) chez sept chevaux. Un cheval a reçu une injection sous conjonctivale couplée de 20mg d'acétonide de triamcinolone, de 4 mg de bétaméthasone et 20 mg de gentamicine. En plus de ces injections, les animaux recevaient des instillations locales d'anti inflammatoires stéroïdiens (Maxidrol collyre®) à raison de trois fois par jour.

Lors d'uvéite intense, une injection intravitréenne a été pratiquée dans le trimestre précédant la pose de l'implant. Une telle injection intravitréenne d'acétate de triamcinolone (40mg) a été réalisée sur un cheval et une injection intravitréenne de gentamicine (4mg) sur deux chevaux. Une injection intravitréenne couplée de ces deux molécules a été effectuée sur neuf chevaux (Annexe 2).

L'implant suprachoroïdien de ciclosporine a été posé sur 35 yeux souffrant d'URE. Vingt chevaux ont été opérés au niveau de l'œil droit, 11 au niveau de l'œil gauche. L'atteinte était bilatérale chez 16 animaux, soit 46% des chevaux concernés par l'étude. L'URE a été prise en charge chirurgicalement de façon bilatérale chez deux chevaux uniquement. Chez un des

chevaux, l'implant n'est pas resté en place et a été expulsé une semaine après l'opération ; un second a alors été posé cinq jours plus tard avec succès.

Trois implants ont été posés en 2014, 1 en 2015, 10 en 2016, 15 en 2017 et 6 en 2018. Initialement, il était prévu que les chevaux soient contrôlés dans les 7 à 10 jours suivant l'opération, puis un mois, trois mois, six mois et un an plus tard au minimum.

Bien qu'un suivi téléphonique ait été possible dans la plupart des cas, beaucoup de chevaux ont été contrôlés par leur vétérinaire traitant et n'ont pas été présentés de nouveau dans les centres de référent. La durée moyenne du suivi des cas dans les centres hospitaliers est de 4,9 mois. Onze chevaux n'ont pas été contrôlés selon le protocole standard de suivi : les chevaux n°3, 4, 6, 10, 14, 19, 20, 21, 24 et 32. Chez deux de ces onze sujets, la procédure s'est soldée à terme par un échec et n'ont jamais été présentés à nouveau à un vétérinaire (chevaux n°3 et 4) : le cheval n°3 est resté stable peu de temps après la chirurgie puis s'est dégradé. Il a présenté plusieurs récurrences et est devenu aveugle au bout de deux ans. Le cheval n°4 s'est également dégradé en quelques mois et a perdu la vision.

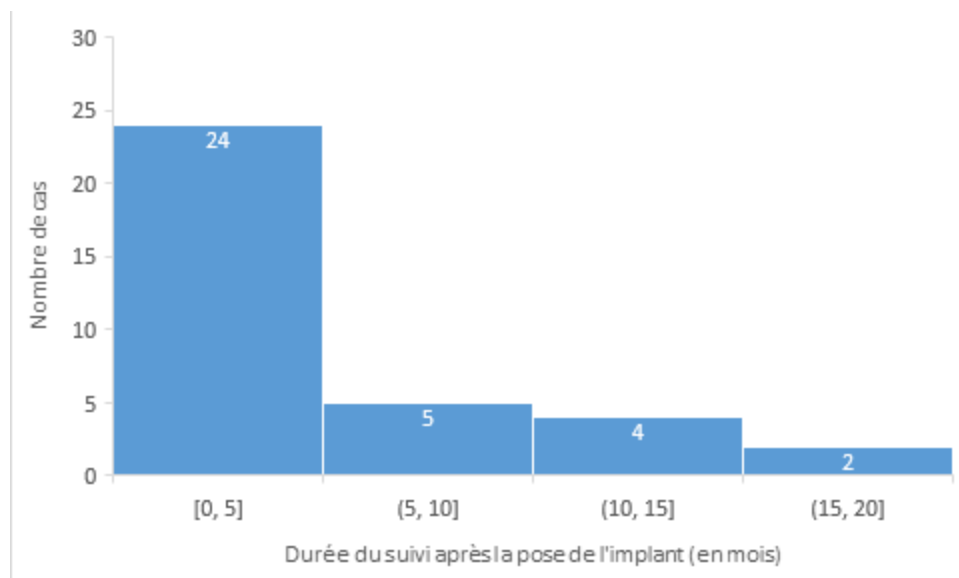


Figure 16 : Répartition des durées de suivi en milieu hospitalier

Un autre patient (cheval n°17) a présenté des complications : aucun suivi vétérinaire n'a été réalisé dans les premières semaines suivant la pose de l'implant. Au bout de quatre mois, le cheval a finalement été vu en contrôle. Il présentait des signes d'inflammation oculaire marqués : diminution du volume de l'œil, myosis, de nouvelles synéchies postérieures, ainsi qu'une kératopathie calcique. Le suivi n'a de nouveau pas pu être assuré.

Plusieurs mois plus tard, la perte fonctionnelle de l'œil a été constatée par un vétérinaire appartenant à l'un des centres prenant part à l'étude.

■ Efficacité de la mise en place chirurgicale de l'implant de ciclosporine

Le contact téléphonique établi avec les propriétaires, en moyenne un an après la pose de l'implant, a permis de vérifier l'effet de l'implant à long terme chez l'ensemble des animaux. Pour les chevaux chez qui une atteinte clinique bilatérale avait été constatée (séquelles marquées sur le deuxième œil n'étant plus fonctionnel) mais ayant été opérés unilatéralement, l'implant a fonctionné à hauteur de 81% (13/16).

Au bout d'un an de suivi (en moyenne), on constate que le premier centre à avoir commencé les poses d'implants suprachoroïdiens affiche un taux de réussite global de 42% (5/12 yeux), contre 78% pour le second (Figure 16).

	2014			2015			2016			2017			2018		
	ICs	R	% R	ICs	R	% R	ICs	R	% R	ICs	R	% R	ICs	R	% R
ENVT	3	1	33	0	/	/	5	1	20	2	1	50	2	2	100
CHCC	0	/	/	1	1	100	5	4	80	13	9	69	4	4	100
Total	3	1	33	1	1	100	10	5	50	15	10	67	6	6	100

Figure 17 : Répartition de la pose des implants de ciclosporine au sein des deux centres hospitaliers
ENVT= Ecole Nationale Vétérinaire ; CHCC = Centre Hospitalier de la Clinique du Cheval ; ICs = nombre d'implants de ciclosporine ; R = nombre de réussite ; % R = taux de réussite.

Il n'est ressorti de l'effectif de cette étude aucun lien statistique entre le caractère bilatéral de l'affection (les deux yeux n'étant pas systématiquement en crise simultanément) et la réussite à terme de l'opération ($p\text{ value} = 0,403$).

Deux chevaux présentant une atteinte bilatérale ont reçu un implant dans chaque œil : sur l'un d'eux, les implants ont permis la maîtrise de l'URE sur les deux yeux ; sur l'autre cheval, l'un des implants a donné un résultat satisfaisant mais une perforation de la cornée a conduit à l'énucléation du deuxième œil.

Pour cinq chevaux (chevaux n°9, 11, 18, 21 et 29) l'implant de ciclosporine a permis de réduire considérablement la fréquence des poussées inflammatoires (15% des chevaux opérés). Leurs propriétaires ont rapporté que la fréquence des accès d'uvéïte est passé de

plusieurs par an à une voire deux crises sur une à deux années. Ils ont également précisé que les crises étaient d'intensité bien moindre à celles des épisodes antérieurs à la pose de l'implant et qu'elles étaient facilement résolues, en quelques jours, grâce à un traitement local topique classique. Ces cas-ci sont considérés comme des réussites. Ces patients ont été suivi en moyenne 5,1 mois. Parmi ces cinq chevaux, trois (chevaux n°9, 11 et 18)) ont connu une diminution de la vision. Une cataracte débutante avait été objectivée avant la chirurgie chez ces trois chevaux.

Pour vingt-et-un yeux (chevaux n°3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 33), soit 60% des yeux traités, aucune récurrence n'a été rapportée par les propriétaires (Annexe 5). Néanmoins, une baisse de la vision a été rapportée chez sept individus (chevaux n°3, 4, 6, 8, 10, 20 et 25), dont cinq présentaient une cataracte lors des examens ophtalmologiques précédant la pose de l'implant. Ces chevaux ont été suivis par les structures hospitalières sur une période moyenne de 2,6 mois ; neuf chevaux ont seulement été suivi par contact téléphonique et n'ont jamais été présenté à nouveau dans la clinique où a été posé l'implant.

Les crises d'uvéite ultérieures à la chirurgie ont été rapportées par les propriétaires et n'ont pas été systématiquement confirmées par les vétérinaires traitants ou les vétérinaires assurant le suivi post-opératoire des chevaux. Les propriétaires décrivaient alors un blépharospasme, un épiphora et l'apparition d'un voile blanc sur la cornée.

Au moins douze mois après la chirurgie, la diminution de la vision a été rapportée par les propriétaires sur 19 yeux (54%) et la cécité sur 5 yeux (14% des 35 yeux). En outre, il ressort que la vision est conservée sur 86% des yeux opérés, sur une période post-opératoire de moyenne de 26 mois (Annexe 3).

■ Influence de l'âge lors de l'implantation

Dans cet effectif, l'âge de l'animal au moment de son premier accès d'uvéite aiguë et /ou de la pose de l'implant a été testé par une régression logistique et ne ressort pas comme étant un facteur de risque d'échec (p value \in [0.265-0.538]).

■ Influence du nombre de crises avant l'implantation

Le nombre de crises avant la pose de l'implant n'apparaît pas non plus comme ayant une incidence négative sur le succès à long terme de l'intervention (Annexe 4). Ce paramètre a été testé à l'aide d'une régression logistique (p value \in [0.265-0.538]).

■ Influence de l'état inflammatoire de l'œil lors de la chirurgie

La réalisation de la procédure chirurgicale sur un œil calme est significativement liée à la réussite de l'intervention (p value 0,015) selon les critères définis précédemment.

De plus, il existe un lien significatif entre l'état inflammatoire de l'œil au moment de la chirurgie et la survenue de complications (telles que le glaucome ou le décollement rétinien par exemple) après l'intervention (p value 0,006). Toutefois, la présence de certaines lésions anciennes de l'uvéa antérieure présentes au moment de la chirurgie n'a pas montré dans notre effectif de lien avec l'issue de l'implantation à long terme (Annexe 6) ; cela a été constaté pour les synéchies (p value 0,908) et la présence de voiles vitréens (p value 0,226). En revanche, la présence d'une inflammation active uvéale antérieure au moment de la pose de l'implant semble significativement liée à l'échec de la procédure (p value 0,007).

Au départ, des lésions du cristallin (dépôts capsulaires, foyers de cataracte, cataracte immature) ont été observées sur 19 yeux (54%) et ont évolué en cataracte mature dans 43% de ces 19 cas. L'absence de foyers de cataracte est ainsi décisive dans la préservation de la vision sur le long terme. L'efficacité de l'implant, associée à un bon contrôle des récives d'accès inflammatoire, est significativement corrélée à la stabilisation de la cataracte (p value 0,033).

■ Influence de la prise en charge des crises

Etonnamment, la prise en charge de l'inflammation oculaire avant la pose de l'implant ne ressort pas ici comme étant significativement décisive pour la réussite de l'implantation : l'injection intravitréenne couplée de gentamicine (4 mg) et d'acétate de triamcinolone (40mg) n'est statistiquement pas reliée à la réussite de la procédure à terme (p value 0,329) dans notre effectif. Il en est de même pour les injections isolées de gentamicine (p value 0,221) et d'acétate de triamcinolone (p value 0,134).

Dans notre population, le nombre de chevaux ayant été traités médicalement avant l'intervention chirurgicale avec des injections intravitréennes couplées de gentamicine et de triamcinolone était trop faible pour pouvoir réaliser des tests de puissance statistique suffisante. Néanmoins, sur les onze chevaux ayant reçu ces injections, l'implant s'est révélé efficace à terme chez six d'entre eux. De plus, le délai séparant la réalisation de ces injections intravitréennes couplées et la pose de l'implant pourrait avoir un impact sur le succès de la procédure. En effet, les cas chez lesquels la pose de l'implant a été une réussite ont été opérés

en moyenne 5,7 semaines après les injections intravitréennes couplées de gentamicine et de triamcinolone. Le délai moyen chez les individus n'ayant pas été exempts de récurrences était presque deux fois plus long : 10,6 semaines.

■ Complications

Des complications post-opératoires de nature ophtalmologique sont survenues sur 26% des yeux opérés (9/35) : un glaucome a été observé chez 3 (9% des yeux affectés) chevaux (cas n°1, 26 et 28), un décollement rétinien partiel ou total chez 4 chevaux (11%). La présence de foyers de cataracte ou d'une cataracte immature a été constatée avant la pose de l'implant sur 14 yeux (40%). L'évolution vers une cataracte totale a été rapportée sur 5 yeux, soit 35% des yeux sur lesquels des lésions ont été observées sur le cristallin et 14% de tous les yeux compris dans l'étude.

Le cheval n°1 présentait une pression de 27mmHg et des corps flottants dans le vitré avant la pose de l'implant, pouvant expliquer l'évolution vers le glaucome. L'intervention s'était déroulée sur des yeux calmes pour les chevaux n°26 et 28, et le glaucome a été constaté dans les deux cas lors du contrôle un mois après la chirurgie.

Pour les chevaux n°13, 16 et 28, le décollement rétinien a été constaté lors du contrôle un mois après l'opération, dans un contexte de récurrence de crise inflammatoire sévère. Concernant le cheval n° 5, le décollement rétinien est survenu neuf mois après la pose de l'implant, après réactivation de l'inflammation oculaire de l'œil opéré, sur laquelle les traitements médicaux se sont révélés inefficaces et s'étant soldée par la progression d'une cataracte (présente avant la pose de l'implant) et d'une phtisie bulbaire.

Dans cet effectif, la survenue de complications après la pose de l'implant ne semble pas conditionner la récurrence d'épisodes d'uvéite active (*p value 0,118*).

L'énucléation de l'œil sur lequel a été pratiquée la pose de l'implant a dû être effectuée sur 7 yeux (20%). Un patient a été euthanasié à la demande de son propriétaire : le cheval n°22 était monophthalme et présentait des lésions post inflammatoires dès la prise en charge initiale (cataracte mature). La mise en place chirurgicale de l'implant donnait satisfaction jusqu'à l'apparition d'une ulcération profonde de la cornée dont l'origine est inconnue alors qu'une intervention de phacoémulsification était envisagée.

IV. Discussion

Les résultats obtenus s'accordent avec les recommandations relatives aux candidats recevant l'implant de ciclosporine : l'importance d'opérer un œil calme a été mise en évidence de façon significative. De plus, un suivi rigoureux et normalisé est primordial pour le succès de l'intervention sur le long terme. En effet, un mauvais suivi est une cause majeure d'échec. Il a été constaté dans notre effectif, deux des onze sujets n'ayant pas été suivi régulièrement, la procédure s'est soldée à terme par un échec, ce qui représente 18% des chevaux dont le suivi a été insuffisant. Ce constat souligne l'importance d'un suivi attentif des patients en période post-opératoire, durant plusieurs mois. En effet, la durée moyenne du suivi dans les études nord-américaines avoisine 14 mois (Gilger, 2010).

Comme évoqué dans les résultats, l'implant a permis d'éviter ou de réduire considérablement les récurrences chez 26 chevaux des 33 chevaux de l'étude (78%). Aucune altération de la vision n'a été rapportée chez seize d'entre eux et 86% des chevaux étaient voyant à 26 mois (en moyenne) de suivi. Ces chiffres sont comparables à ceux des travaux des équipes de Caroline du Nord : 79,9% des 67 chevaux étaient voyant au dernier suivi (en moyenne de 29 mois) (Gilger, 2010). Néanmoins, la cécité a été rapportée chez 14% des animaux de notre échantillon. Dans une étude allemande, 27,9% des yeux étaient aveugles à la suite de la chirurgie de vitrectomie par la *pars plana* (Gerhards et Winterberg, 1992).

La prise en charge médicale n'étant pas standardisée, elle n'a pas été identique pour les différents cas, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats évoqués sur un effectif aussi réduit. Chez certains patients, la gravité de l'inflammation a exigé le recours aux injections intravitréennes préopératoires ; il est surprenant qu'elles ne soient pas corrélées statistiquement à une issue positive de l'intervention. Une des limites de notre étude est le faible effectif, réduisant la puissance statistique. Il faut également souligner qu'en raison du caractère rétrospectif de cette étude, aucun groupe témoin ne permet d'objectiver que la conservation à long terme du confort et de la vision est exclusivement attribuable à la pose de l'implant de ciclosporine.

Parmi les onze chevaux ayant reçu des injections intravitréennes couplées de triamcinolone et de gentamicine, l'implant s'est révélé efficace à terme chez six d'entre eux. Bien que cette population soit insuffisante pour une analyse statistique poussée, le délai séparant ces injections et la pose de l'implant pourrait conditionner l'issue de l'intervention. En effet, il a

été constaté que ce délai est presque deux fois plus long chez les individus chez lesquels l'implant a été inefficace. Ainsi, cela suggère que la pose chirurgicale de l'implant devrait être effectuée dans les quatre à six semaines suivant la réalisation des injections intravitréennes couplées.

La cataracte figure parmi les complications majeures liées à l'évolution de l'URE. Il a été vu dans un certain nombre de cas, que l'implant ne permet pas d'enrayer la cataractogénèse. Ainsi, bien que l'animal paraisse confortable, sa vision peut être très réduite. La prise en charge chirurgicale de la cataracte dans un contexte d'uvéite récurrente équine ne donne pas de résultats satisfaisants (Brooks et al., 2014). Considérant que la stabilisation de l'uvéite est correcte avec l'implant, il serait intéressant d'évaluer si les résultats de phacoémulsification sont meilleurs en combinant les deux techniques, de manière simultanée ou décalée dans le temps. Cela améliorerait le pronostic visuel des sujets pour lesquels la cataracte se développe précocement et notamment avant la pose de l'implant.

Cette étude met en lumière que la technique chirurgicale mise en œuvre nécessite une courbe d'apprentissage, qui pourrait expliquer les taux variables de réussite sur les premiers cas traités et constitue un biais potentiel dans les résultats obtenus. De plus, le succès de l'intervention est conditionné par la stabilisation de l'inflammation. Celle-ci repose elle-même sur la gestion de l'uvéite avant la pose de l'implant, rendant le candidat plus ou moins apte à la pose de l'implant.

Les échanges téléphoniques avec les propriétaires ont souligné le caractère capital de la précocité de la prise en charge par les praticiens vétérinaires équins. Dans un certain nombre de cas, les propriétaires estimaient que la dégradation de la clinique de leur animal était due au fait que le praticien référant avait souvent rencontré des difficultés à établir le bon diagnostic, retardant ainsi la mise en place d'une prise en charge adaptée. Malgré l'importance et la fréquence de cette affection, elle apparaît encore mal maîtrisée par certains praticiens. De plus, la sensibilisation et l'éducation des propriétaires fait partie du devoir d'information aux détenteurs d'équidés. Des indications et conseils relatifs à la reconnaissance d'une uvéite active, notamment lors de la visite sanitaire, peuvent ainsi faire partie de la prévention de cette affection.

Au bilan, notre étude affiche un taux de réussite de 60% tous centres confondus, avec 86% de chevaux voyant au bout de 26 mois de suivi moyen. Ces résultats vont dans le sens des données publiées, aussi bien avec une technique chirurgicale similaire (Gilger et al., 2010, 78,8% d'yeux voyant avec l'implant de CsA suprachoroïdien) que pour d'autres techniques comme la vitrectomie (Frühaufer et al., 1998, 80% d'yeux voyant mais 5% d'endophtalmie dans les quatorze jours suivant l'intervention) ou, plus récemment, l'injection intravitréenne microdosée de gentamicine (Fischer et al., 2019, 88% de contrôle de l'inflammation avec 78% d'yeux voyant). Toutefois, il est très difficile d'objectiver la supériorité d'une technique par rapport aux autres tant les méthodologies concernant l'établissement des taux de succès diffèrent. En effet, le maintien de la vision de l'œil suivi est le critère primaire dans l'étude princeps de la technique utilisée dans ce travail, alors que le contrôle durable de l'inflammation est le critère principal de succès dans d'autres publications pour lesquelles le statut visuel n'est pas communiquée (Launois et al., 2019), de même que les informations relatives au tonus oculaire.

À ce jour, aucun consensus ne semble émerger concernant la prise en charge à long terme de l'URE. La technique étudiée, peu invasive dans la mesure où elle est réalisée à globe fermé, semble pertinente et il paraît légitime de la proposer aux propriétaires de chevaux affectés, en particulier pour prendre en charge les yeux calmes présentant peu de lésions. Cette démarche s'inscrit donc dans le cadre d'une prise en charge précoce ou combinée aux injections intravitréennes préparatoires.

Enfin, elle permet d'envisager la prise en charge des cataractes post inflammatoires dans des conditions plus adéquates et d'espérer de meilleurs résultats de phacoémulsification, dans des indications considérées jusqu'alors comme limite.

Ainsi, il serait intéressant que cette contribution à l'étude de l'efficacité de l'implant de ciclosporine dans le contrôle des poussées d'inflammation oculaire chez le cheval souffrant d'URE soit poursuivie : les suivis des cas opérés dans la présente étude sont encore relativement courts et aucun des patients stabilisés n'a encore reçu une seconde pose d'implant. Un suivi à plus long terme permettrait d'étayer les résultats obtenus et de les comparer à ceux des équipes américaines qui pratiquent cette technique depuis maintenant presque une décennie. De plus, établir un statut sérologique des patients concernant la leptospirose permettrait également de comparer plus pertinemment l'implant

suprachoroïdien de ciclosporine et la vitrectomie pratiquée par les équipes allemandes (Tömördy et al., 2010). Il serait également intéressant de combiner les prises en charge médicales récentes de l'inflammation abordées ici (injection intravitréenne de gentamicine par exemple), la mise en place de l'implant de ciclosporine, mais également la vitrectomie, afin d'améliorer encore davantage le pronostic visuel et prévenir les récives.

Conclusion

La mise en place chirurgicale d'un implant suprachoroïdien de ciclosporine apparaît comme une technique efficace et prometteuse dans la prise en charge de l'URE. La préparation médicale de l'œil en amont de la chirurgie est essentielle afin d'intervenir dans un contexte inflammatoire le plus minimisé possible, garant du bon résultat post opératoire. De plus, la progression d'une cataracte initialement présente sur l'œil opéré peut constituer un aspect frustrant de la procédure. En effet, le bon contrôle des poussées inflammatoires ne garantit pas la stabilisation d'une cataracte et la façon d'y parvenir reste une interrogation en suspens et constitue des perspectives d'investigations futures. Notamment, les nouvelles solutions thérapeutiques disponibles dans le traitement des URE pourraient permettre d'améliorer le pronostic de prise en charge de ces cataractes secondaires et donc le pronostic visuel.

Annexes

ANNEXE 1 : Signalement de la population de chevaux incluse dans l'étude

CHEVALN°	RACE	AGE	SEXE	STATUT L.
1	ONC	19	F	Séronégatif
2	AQPS	13	H	Séronégatif
3	PS	11	M	Séronégatif
4	Arabe	11	H	NE
5	SF	10	H	Séropositif
6	AA	7	M	Séronégatif
7	CSB	9	F	Séropositif
8	AA	18	F	Séropositif
9	KWPN	19	H	Séropositif
10	Frison	19	H	Séropositif
11	Crème	6	H	NE
12	SF	9	M	NE
13	PRE	20	H	NE
14	SF	17	F	NE
15	AA	8	H	Séronégatif
16	Appaloosa	20	H	NE
17	SF	9	F	Séronégatif
18	ONC	5	H	NE
19	AA	17	M	NE
20	Appaloosa	20	H	NE
21	SF	11	H	NE
22	PRE	9	F	NE
23	PH	17	H	NE
24	Arabe	13	F	NE
25	SF	14	M	NE
26	TF	13	F	NE
26	TF	13	F	NE
27	SF	12	F	NE
28	ONC	23	F	NE
29	TF	13	F	Séropositif
30	Appaloosa	9	H	NE
31	SF	9	F	Séronégatif
32	Connemara	16	H	NE
32	Connemara	16	H	NE
33	SF	9	F	NE

ONC = origines non constatées ; AQPS = autre que pur-sang ; PS = pur-sang ; SF = selle français ; AA = anglo-arabe ; CSB = cheval de sport portugais ; PRE = pur race espagnol ; PH = Paint horse ; TF = trotteur français ; statut L. = statut sérologique leptospirosique ; NE = non évalué.

ANNEXE 2 : Injections intravitréennes et sous conjonctivales réalisées sur les chevaux en phase active d'uvéïte et en fin d'intervention

CHEVALN°	SUCCES	IVT *	IVG *	IVC *	ISCT *	ISCG *	ISCM *	ISCB *	ISCD *	ISCG [□]
1	Oui								1	
2	Non						1		1	
3	Non	1								
4	Non				1	1		1		1
5	Oui	1	1	1					1	
6	Non	1	1	1						
7	Non				1				1	
8	Non	1	1	1						
9	Oui									
10	Non									1
11	Oui									1
12	Oui				1					1
13	Non				1				1	1
14	Oui									1
15	Oui				1					
16	Oui				1					
17	Oui				1			1		1
18	Oui									1
19	Oui						1	1		1
20	Oui								1	1
21	Oui				1			1		1
22	Oui	1	1	1						1
23	Oui	1	1	1						1
24	Oui						1			
25	Non	1	1	1	1			1		1
26	Oui	1	1	1			1	1		1
26	Oui	1	1	1			1	1		1
27	Oui									1
28	Oui	1	1	1						1
29	Oui									1
30	Oui		1						1	
31	Non		1				1			1
32	Oui									1
32	Oui									1
33	Non						1			

* = injection réalisée en phase active d'uvéïte ; IVT = injection intravitréenne (IV) d'acétate de triamcinolone ; IVG = IV de gentamicine ; IVC = IV couplée d'acétate de triamcinolone et de gentamicine ; ISCT = injection sous conjonctivale (ISC) d'acétate de triamcinolone ; ISCG = ISC de gentamicine ; ISCM = ISC de méthylprednisolone ; ISCB = ISC de bétaméthasone ; ISCD = ISC de dexaméthasone ; ISCG[□] = ISC de gentamicine réalisée en clôture de la pose chirurgicale de l'implant.

ANNEXE 3 : Evolution des lésions cristalliniennes et de la vision

CHEVAL N°	FOYERS PRE ICS	STABILISATION POST ICS	↘ A.V.
1	Non	RAS	Oui
2	Oui	Non	Oui
3	Non	Non	Oui
4	Non	RAS	Non
5	Oui	Non	Oui
6	Non	Non	Non
7	Non	Non	Non
8	Non	RAS	Oui
9	Non	Non	Oui
10	Non	RAS	Non
11	Non	RAS	Oui
12	Oui	Oui	Non
13	Oui	Non	Oui
14	Oui	Oui	Non
15	Non	RAS	Non
16	Oui	Non	Oui
17	Non	RAS	Oui
18	Non	RAS	Non
19	Oui	Non	Oui
20	Oui	Non	Oui
21	Oui	Oui	Non
22	Oui	Non	Oui
23	Oui	Non	Oui
24	Non	RAS	Non
25	Non	RAS	Non
26	Oui	Non	Non
26	Non	Non	Oui
27	Non	RAS	Oui
28	Non	RAS	Oui
29	Non	RAS	Non
30	Non	RAS	Non
31	Non	RAS	Non
32	Oui	Oui	Non
32	Non	RAS	Non
33	Oui	Non	Oui

Foyers pré Ics = présence de foyers de cataracte, ou de cataracte mature ou immature avant la pose de l'implant de ciclosporine ; stabilisation post Ics = stabilisation de la cataracte présente avant la pose de l'implant (RAS = absence de lésions cristalliniennes) ; ↘ A.V. = diminution de la vision à terme.

ANNEXE 4 : Historique des épisodes de crises d'uvéite

CHEVALN°	AGE 1 ^{ERE} CRISE	NB. CRISES	ANNEE CSI	SUCCES
1	14	4	2014	Oui
2	8	2	2014	Non
3	6	2	2014	Non
4	7	3	2015	Oui
5	6	7	2016	Non
6	3	2	2016	Oui
7	5	6	2016	Non
8	15	2	2016	Non
9	6	3	2016	Non
10	5	2	2016	Oui
11	3	>4	2016	Oui
12	5	>2	2016	Oui
13	17	2	2016	Non
14	14	3	2016	Oui
15	4	6	2017	Oui
16	14	>2	2017	Non
17	7	3	2017	Non
18	3	2	2017	Oui
19	15	2	2017	Oui
20	18	>3	2017	Oui
21	6	>6	2017	Oui
22	8	2	2017	Oui
23	6	>6	2017	Oui
24	9	>4	2017	Oui
25	12	2	2017	Oui
26	11	>3	2017	Non
26	11	>3	2017	Oui
27	10	>3	2017	Oui
28	20	>3	2017	Non
29	12	4	2018	Oui
30	6	2	2018	Oui
31	8	2	2018	Oui
32	11	>6	2018	Oui
32	11	>6	2018	Oui
33	7	>2	2018	Oui

ANNEXE 5 : Bilan à long terme de l'efficacité de l'implant

CHEVAL N°	ETAT DE L'ŒIL	BILAN	SUCCEs
1	SIUA	Pas de récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
2	SIUA	Stable peu de temps, cécité au bout 2 ans	Non
3	SIUA	Dégradation puis cécité à terme	Non
4	Calme	Pas de récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
5	Calme	Récurrences fortes et fréquentes, DR → énucléation	Non
6	Calme	Pas de récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
7	SIUA	Récurrences sévères ne répondant pas aux traitements médicaux → énucléation	Non
8	Calme	Cécité progressive	Non
9	SIUA	Baisse de la vision puis dégradation progressive malgré la poursuite de traitements locaux	Non
10	Calme	Pas de récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
11	SIUA	Récurrences mais crises moins fortes	Oui
12	Calme	Pas de récurrences, confort	Oui
13	SIUA	Récurrences sévères, DR → énucléation	Non
14	Calme	Pas de récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
15	Calme	Pas de récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
16	Calme	Récurrences sévères, cataracte mature, DR → énucléation	Non
17	SIUA	Récurrence sévère, non-respect du suivi initial, perte fonctionnelle de l'œil → énucléation	Non
18	Calme	Quelques récurrences facilement contrôlables, confort, acuité visuelle conservée	Oui
19	Calme	Pas de récurrences, confort	Oui
20	SIUA	Baisse de la vision mais œil confortable	Oui
21	SIUA	Deux récurrences facilement contrôlées	Oui
22	SIUA	Contrôle inflammation résiduelle	Oui
23	SIUA	Pas de Récurrences, confort	Oui
24	Calme	Pas de Récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
25	Calme	Pas de Récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
26	SIUA	Abcès cornéen perforé → énucléation	Non
26	Calme	Pas de Récurrences, confort, acuité visuelle conservée	Oui
27	Calme	Pas de Récurrences, confort	Oui
28	SIUA	Glaucome & DR → énucléation	Non
29	Calme	Quelques récurrences facilement contrôlables	Oui
30	Calme	Pas de récurrence, confort, acuité visuelle conservée	Oui
31	Calme	Pas de récurrence, confort, acuité visuelle conservée	Oui
32	Calme	Pas de récurrence, confort, acuité visuelle conservée	Oui
32	Calme	Pas de récurrence, confort, acuité visuelle conservée	Oui
33	SIUA	Pas de récurrence, confort	Oui

SIUA = signes inflammatoires d'uvéite active ; DR = décollement de rétine.

ANNEXE 6 : Lésions présentes sur l'œil affecté au moment de la pose de l'implant

CHEVAL N°	CRISTALLIN	SYNECHIES	EFFET TYNDALL	HYALITE	SUCCESSION
1	RAS	Non	Non	Oui	Oui
2	Lésions	Oui	Non	Oui	Non
3	RAS	Non	Non	Oui	Non
4	RAS	Oui	Non	Non	Oui
5	Lésions	Non	Non	Non	Non
6	RAS	Non	Non	Non	Oui
7	RAS	Non	Non	Non	Non
8	Lésions	Non	Non	Non	Non
9	RAS	Non	Non	Non	Non
10	Lésions	Non	Non	Oui	Oui
11	RAS	Non	Non	Non	Oui
12	Lésions	Non	Non	Non	Oui
13	Lésions	Oui	Oui	Oui	Non
14	Lésions	Oui	Non	Non	Oui
15	Lésions	Non	Non	Non	Oui
16	Lésions	Non	Oui	Non	Non
17	Lésions	Oui	Non	Oui	Non
18	Non	Non	Non	Oui	Oui
19	Lésions	Oui	Non	Non	Oui
20	RAS	Non	Non	Oui	Oui
21	Lésions	Non	Non	Oui	Oui
22	Lésions	Non	Non	Non	Oui
23	RAS	Oui	Non	Non	Oui
24	RAS	Non	Non	Non	Oui
25	Lésions	Non	Non	Non	Oui
26	Lésions	Non	Oui	Non	Non
27	RAS	Non	Non	Non	Oui
27	RAS	Oui	Non	Non	Oui
28	RAS	Non	Non	Oui	Non
29	Lésions	Oui	Non	Non	Oui
30	RAS	Non	Non	Non	Oui
31	RAS	Non	Non	Non	Oui
32	Lésions	Non	Non	Non	Oui
32	RAS	Non	Non	Non	Oui
33	Lésions	Oui	Non	Oui	Oui

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLBAUGH, R. A., 2017. Equine recurrent uveitis: A review of clinical assessment and management. *Equine Veterinary Education*. Vol. 29, n° 5, p. 279-288.
- ALLBAUGH, R. A., BEN-SHLOMO, G. et WHITLEY, R. D., 2014. Electroretinogram evaluation of equine eyes with extensive « bullet-hole » fundic lesions. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 17 Suppl 1, p. 129-133.
- BRANDES, K., WOLLANKE, B., NIEDERMAIER, G., BREM, S. et GERHARDS, H., 2007. Recurrent Uveitis in Horses: Vitreal Examinations with Ultrastructural Detection of Leptospire. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. Vol. 54, n° 5, p. 270-275.
- BROOKS, D. E., PLUMMER, C. E., CARASTRO, S. M. et UTTER, M. E., 2014. Visual outcomes of phacoemulsification cataract surgery in horses: 1990-2013. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 17, p. 117-128.
- CHOLKAR, K., GILGER, B. C. et MITRA, A. K., 2015. Topical, Aqueous, Clear Cyclosporine Formulation Design for Anterior and Posterior Ocular Delivery. *Translational Vision Science & Technology*. Vol. 4, n° 3, p. 1.
- CURLING, A., 2011a. Equine recurrent uveitis: classification, etiology, and pathogenesis *Compendium (Yardley, PA)*. Vol. 33, n° 6, p. E2.
- CURLING, A., 2011b. Equine recurrent uveitis: treatment. *Compendium (Yardley, PA)*. Vol. 33, n° 6, p. E1.
- CUTLER, T. J., BROOKS, D. E., ANDREW, S. E., DENIS, H. M., BIROS, D. J., GELATT, K. N., KOMAROMY, A. M. et KALLBERG, M., 2000. Disease of the equine posterior segment. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 3, n° 2-3, p. 73-82.
- DE GROOT-MIJNES, J. D.F., ROTHOVA, A., VAN LOON, A. M., SCHULLER, M., TEN DAM-VAN LOON, N. H., DE BOER, J. H., SCHUURMAN, R. et WEERSINK, A. J.L., 2006. Polymerase Chain Reaction and Goldmann-Witmer Coefficient Analysis Are Complimentary for the Diagnosis of Infectious Uveitis. *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 141, n° 2, p. 313-318.
- DEEG, C. A., MARTI, E., GAILLARD, C. et KASPERS, B., 2004. Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 36, n° 1, p. 73-75.
- DEEG, C. A., 2008. Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 11 Suppl 1, p. 61-65.
- DEEG, C. A., REESE, S., GERHARDS, H., WILDNER, G. et KASPERS, B., 2004. The uveitogenic potential of retinal S-antigen in horses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Vol. 45, n° 7, p. 2286-2292.

- DEEG, C. A., THURAU, S. R., GERHARDS, H., EHRENHOFER, M., WILDNER, G. et KASPERS, B., 2002. Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease. *European Journal of Immunology*. Vol. 32, n° 9, p. 2598-2606.
- DEEG, C. A., AMANN, B., RAITH, A. J. et KASPERS, B., 2006. Inter- and Intramolecular Epitope Spreading in Equine Recurrent Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Vol. 47, n° 2, p. 652.
- DESBROSSE, A. M., MIERE, M., PRONOST, S. et VALON, F., 2003. Uvéites équine et leptospirose. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. n° 1, p. 59.
- DESBROSSE, A. M. et PRONOST, S., 2006. Comment diagnostiquer les uvéites leptospirosiques chez le cheval. *LE NOUVEAU PRATICIEN équine*. n° 9, p. 17-21.
- DORREGO KEITER, E, TÓTH, J, DIKKER, L, SIELHORST, J et SCHUSSER, G F, 2017. Long-term results of pars plana vitrectomy in relationship to leptospiral antibody detection in vitreous humor in 118 horses with equine recurrent uveitis (ERU) *Pferdeheilkunde Equine Medicine*. Vol. 33, n° 2, p. 112-118.
- DOUGLAS, L. C., YI, N. Y., DAVIS, J. L., SALMON, J. H. et GILGER, B. C., 2008. Ocular toxicity and distribution of subconjunctival and intravitreal rapamycin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 31, n° 6, p. 511-516.
- DULAURENT, T., GUILLOT, E., TAMZALI, Y. et RÉGNIER, A., 2006. Comment reconnaître une uvéite chez le cheval. *LE NOUVEAU PRATICIEN équine*. n° 9, p. 12-16.
- FELIPPE, Maria Julia B. (éd.), 2016. *Equine clinical immunology*. Ames, Iowa : John Wiley & Sons, Inc.
- FISCHER, B. M., MCMULLEN, R. J., REESE, S. et BREHM, W., 2019. Intravitreal injection of low-dose gentamicin for the treatment of recurrent or persistent uveitis in horses: Preliminary results. *BMC veterinary research*. Vol. 15, n° 1, p. 29.
- FRELLSTEDT, L., 2009. Equine recurrent uveitis: A clinical manifestation of leptospirosis. *Equine Veterinary Education*. Vol. 21, n° 10, p. 546-552.
- FRITZ, K. L., KAESE, H. J., VALBERG, S. J., HENDRICKSON, J. A., RENDAHL, A. K., BELLONE, R. R., DYNES, K. M., WAGNER, M. L., LUCIO, M. A., CUOMO, F. M., BRINKMEYER-LANGFORD, C. L., SKOW, L. C., MICKELSON, J. R., RUTHERFORD, M. S. et MCCUE, M. E., 2014. Genetic risk factors for insidious equine recurrent uveitis in Appaloosa horses. *Animal Genetics*. Vol. 45, n° 3, p. 392-399.
- FRÜHAUF, B., OHNESORGE, B., DEEGEN, E. et BOEVÉ, M., 1998. Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Veterinary Ophthalmology*. 1998. Vol. 1, n° 2-3, p. 137-151.
- GELATT, K. N. (éd.), 1999. *Veterinary ophthalmology*. 3. ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. Veterinary medicine.

GELATT, K. N., GILGER, B. C. et KERN, T. J. (éd.), 2013. *Veterinary ophthalmology*. 5th ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell.

GERDING, J. C. et GILGER, B. C., 2016. Prognosis and impact of equine recurrent uveitis. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 48, n° 3, p. 290-298.

GERHARDS, H. et WOLLANKE, B., 1999. Vitrectomy as a Diagnostic and Therapeutic Approach for Equine Recurrent Uveitis (ERU). *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*. Vol. 45, p. 89-93.

GILGER, B. C., 2010. Equine recurrent uveitis: The viewpoint from the USA. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 42, n° S37, p. 57-61.

GILGER, B. C., 2016. Recurrent Uveitis. In : FELIPPE, Maria Julia B. (éd.), *Equine clinical immunology*. Ames, Iowa : John Wiley & Sons, Inc.

GILGER, B. C. et BROOKS, D. E., 2009. International Equine Ophthalmology Consortium (IEOC) Symposium. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 41, n° 6, p. 606-607.

GILGER, B. C., MALOK, E., STEWART, T., ASHTON, P., SMITH, T., JAFFE, G. J. et ALLEN, J. B., 2000. Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 3, n° 2-3, p. 105-110.

GILGER, B. C., ABARCA, E. M., SALMON, J. H. et PATEL, S., 2013. Treatment of Acute Posterior Uveitis in a Porcine Model by Injection of Triamcinolone Acetonide Into the Suprachoroidal Space Using Microneedles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Vol. 54, n° 4, p. 2483.

GILGER, B. C. et DEEG, C. A., 2011. Equine Recurrent Uveitis. *Equine ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis, Mo : Elsevier Saunders. p. 324-356.

GILGER, B. C. (éd.), 2017a. Diseases of the uvea, uveitis, and recurrent uveitis. In : GILGER, B. C. (éd.), *Equine ophthalmology*. Third edition. Ames, Iowa : Wiley Blackwell. p. 369-415.

GILGER, B. C., SALMON, J. H., WILKIE, D. A., CRUYSBERG, L. P. J., KIM, J., HAYAT, M., K., 2006. A Novel Bioerodible Deep Scleral Lamellar Cyclosporine Implant for Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Vol. 47, n° 6, p. 2596.

GILGER, B. C., WILKIE, D. A., CLODE, A. B., MCMULLEN, R. J., UTTER, M. E., KOMAROMY, A. M., BROOKS, D. E. et SALMON, J. H., 2010. Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis: long-term use of cyclosporine implants for uveitis. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 13, n° 5, p. 294-300.

GILMOUR, M. A., CLARKE, C. R., MACALLISTER, C. G., DEDEO, J. M., CAUDELL, D. L., MORTON, R. J. et PUGH, M., 2005. Ocular penetration of oral doxycycline in the horse. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 8, n° 5, p. 331-335.

GRATZEK, A. T., KASWAN, R. L., MARTIN, C. L., CHAMPAGNE, E. S. et WHITE, S. L., 1995. Ophthalmic cyclosporine in equine keratitis and keratouveitis: 11 cases. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 27, n° 5, p. 327-333.

- HERMANS, H et ENSINK, J M, 2013. Complication after implantation of a suprachoroidal Cyclosporine device in a horse a wandering implant: *Pferdeheilkunde Equine Medicine*. Vol. 29, n° 6, p. 712-715.
- HOLMBERG, B. J. et MAGGS, D. J., 2004. The use of corticosteroids to treat ocular inflammation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 34, n° 3, p. 693-705.
- KULBROCK, M., LEHNER, S., METZGER, J., OHNESORGE, B. et DISTL, O., 2013. A Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci to Equine Recurrent Uveitis in German Warmblood Horses. YUE, Gen Hua (éd.), *PLoS ONE*. Vol. 8, n° 8,
- LAUNOIS, T., GONZÁLEZ HILARIÓN, L., BARBE, F., LEURQUIN, C., BIHIN, B., HONTOIR, F., DUGDALE, A. et VANDEWEERD, J. M., 2019. Use of Intravitreal Injection of Gentamicin in 71 Horses With Equine Recurrent Uveitis. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 77, p. 93-97.
- MAGGS, D. J., MILLER, P. E., OFRI, R. et SLATTER, D. H., 2013. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. 5th ed. St. Louis, Mo : Elsevier.
- MALALANA, F., BLUNDELL, R. J., PINCHBECK, G. L. et MCGOWAN, C. M., 2017. The role of *Leptospira* spp. in horses affected with recurrent uveitis in the UK. *Equine Veterinary Journal*.. Vol. 49, n° 6, p. 706-709.
- MALALANA, F., STYLIANIDES, A. et MCGOWAN, C., 2015. Equine recurrent uveitis: Human and equine perspectives. *The Veterinary Journal*. Vol. 206, n° 1, p. 22-29.
- MCMULLEN, R. et FISCHER, B., 2017. Medical and Surgical Management of Equine Recurrent Uveitis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. Vol. 33, n° 3, p. 465-481.
- ØSTEVIK, L., DE SOUZA, G.A., WIEN, T.N., GUNNES, G. et SØRBY, R., 2014. Characterization of Amyloid in Equine Recurrent Uveitis as AA Amyloid. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 151, n° 2-3, p. 228-233.
- PEARSON, P. Andrew, 1996. Evaluation of a Delivery System Providing Long-term Release of Cyclosporine. *Archives of Ophthalmology*. Vol. 114, n° 3, p. 311.
- POLLE, F., STOREY, E., EADES, S., ALT, D., HORNSBY, R., ZUERNER, R. et CARTER, R., 2014. Role of Intraocular *Leptospira* Infections in the Pathogenesis of Equine Recurrent Uveitis in the Southern United States. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 34, n° 11-12, p. 1300-1306.
- PRIEST, H. L., IRBY, N. L., SCHLAFER, D. H., DIVERS, T. J., WAGNER, B., GLASER, A. L., CHANG, Y. et SMITH, M. C., 2012. Diagnosis of *Borrelia*-associated uveitis in two horses: DIAGNOSIS OF BORRELIA-ASSOCIATED UVEITIS. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 15, n° 6, p. 398-405.
- RENIER, G., 2008. Immunologie de l'œil. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Vol. 48, n° 4, p. 303-313.

- ROHRBACH, B. W., WARD, D. A., HENDRIX, D. V. H., CAWRSE-FOSS, M. et MOYERS, T. D., 2005. Effect of vaccination against leptospirosis on the frequency, days to recurrence and progression of disease in horses with equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 8, n° 3, p. 171-179.
- ROMEIKE, A., BRÜGMANN, M. et DROMMER, W., 1998. Immunohistochemical Studies in Equine Recurrent Uveitis (ERU). *Veterinary Pathology*. Vol. 35, n° 6, p. 515-526.
- SALDINGER, L. K., NELSON, S. G., BELLONE, R. R., LASSALINE, M., MACK, M., WALKER, N.J. et BORJESSON, D. L., 2019. Horses with equine recurrent uveitis have an activated CD4+ T-cell phenotype that can be modulated by mesenchymal stem cells in vitro. *Veterinary Ophthalmology*
- SANDMEYER, L. S., BAUER, B. S., FENG, C. et GRAHN, B. H., 2017. Equine recurrent uveitis in western Canadian prairie provinces: A retrospective study (2002-2015). *The Canadian Veterinary Journal* Vol. 58, n° 7, p. 717-722.
- SHINOZAKI, A., TAKAGI, S., HOSAKA, Y. Z. et UEHARA, M., 2013. The fibrous tapetum of the horse eye. *Journal of Anatomy*.
- SIMBIZI, V., SAULEZ, M.N., POTTS, A., LÖTTER, C. et GUMMOW, B., 2016. A study of leptospirosis in South African horses and associated risk factors. *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 134, p. 6-15.
- SIMEONOVA, G. P., KRASTEV, S. Z. et SIMEONOV, R. S., 2016. Immunological and pathological investigations in equine experimental uveitis. *Veterinary Research Communications*. Vol. 40, n° 3-4, p. 107-115.
- SPIESS, B. M., 2010. Equine recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 42, n° S37, p. 50-56.
- STEIN-STREILEIN, J., 2008. Immune regulation and the eye. *Trends in Immunology*. Vol. 29, n° 11, p. 548-554.
- STREILEIN, J. W., 2003. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nature Reviews. Immunology*. Vol. 3, n° 11, p. 879-889.
- SZEMES, P. A. et GERHARDS, H., 2000. Study on the prevalence of equine recurrent uveitis in the Cologne-Bonn area. *Praktische Tierarzt*. 2000. Vol. 81, n° 5, p. 408-420.
- TÖMÖRDY, E, HÄSSIG, M et SPIESS, B M, 2010. The outcome of pars plana vitrectomy in horses with equine recurrent uveitis with regard to the presence or absence of intravitreal antibodies against various serovars of *Leptospira interrogans*. *Hippiatrika Verlag GmbH*
- WILLIAMS, SPIESS, PASCOE et O'GRADY, 2000. Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 3, n° 2-3, p. 193-199.
- WITKOWSKI, L., CYWINSKA, A., PASCHALIS-TRELA, K., CRISMAN, M. et KITA, J., 2016. Multiple etiologies of equine recurrent uveitis – A natural model for human autoimmune uveitis: A brief

review. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. Vol. 44, p. 14-20.

WOLLANKE, B., ROHRBACH, B. W. et GERHARDS, H., 2001. Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 219, n° 6, p. 795-800.

YI, N. Y., DAVIS, J. L., SALMON, J. H. et GILGER, B. C., 2008. Ocular distribution and toxicity of intravitreal injection of triamcinolone acetonide in normal equine eyes. *Veterinary Ophthalmology*. Vol. 11 Suppl 1, p. 15-19.

ZIERHUT, M., BIEBER, T., BRÖCKER, E. B., FORRESTER, J. V., FOSTER, C.S. et STREILEIN, J., 1996. Immunology of the skin and the eye. *Immunology Today*. Vol. 17, n° 10, p. 448-450.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Jean-Yves DOUET, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Chloé LOOTEN-DEMARET** intitulée « **Traitement de l'uvéite récurrente équine par un implant à libération prolongée de ciclosporine : synthèse bibliographique et étude rétrospective** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25/11/2019
Docteur Jean-Yves DOUET
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Pierre SANS




Vu : 02/12/2019
Le Président du jury :
Professeur Vincent SOLER



Vu et autorisation de l'impression :
Présidente de l'Université Paul Sabatier
Madame Régine ANDRE-OBRECHT

La Présidente de l'Université Paul Sabatier,
par déléguation,
Le Vice-Président de la CFVU

Richard GUILLET

Mme Chloé LOOTEN-DEMARET
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018
a validé son année d'approfondissement le 30/10/2019
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Toulouse, 2019

NOM : LOOTEN-DEMARET

Prénom : Chloé

TITRE : Traitement de l'uvéite récurrente équine par un implant à libération prolongée de cyclosporine : synthèse bibliographique et étude rétrospective

RESUME : L'uvéite récidivante équine (URE) est une affection oculaire fréquente et conduisant à la perte fonctionnelle de l'œil et à des phénomènes douloureux chroniques et récidivants altérant la qualité de vie du cheval, son utilisation sportive ou professionnelle en l'absence de prise en charge adaptée. Une des pistes thérapeutiques envisagée est le contrôle de la réaction auto-immune associée et siégeant au sein de l'uvée de l'œil, en ayant recours à un implant suprachoroïdien biodégradable à libération prolongée de cyclosporine.

La présentation clinique de l'URE, sa physiopathologie, son diagnostic et les options thérapeutiques sont abordés dans un premier temps. Une étude rétrospective fait état, dans un second temps, des résultats obtenus à moyen terme dans deux centres hospitaliers équins sur 35 yeux souffrant d'URE et ayant reçu un implant de cyclosporine.

MOTS CLES : cheval, œil, uvéite récurrente, immunologie, cyclosporine.

ENGLISH TITLE : Treatment of equine recurrent uveitis by a suprachoroidal device for delivery of sustained release of cyclosporine : synthesis and retrospective study

ABSTRACT : Equine recurrent uveitis (ERU) is a common eye disease leading to functional loss of the eye and chronic and recurrent painful phenomena affecting the quality of life of the horse, as well as its professional use in case of inadequate treatment. One of the therapeutic approaches is the control of the associated autoimmune reaction within the uvea, by using a sustained release bioerodible suprachoroidal lamellar cyclosporine implant. The clinical presentation of ERU, its physiopathology, its diagnosis and therapeutic options are first discussed. Afterwards, retrospective study reports the results in the medium term on 35 eyes suffering from ERU treated with a cyclosporin implant in two equine hospital centers.

KEYWORDS : horse, eye, equine recurrent uveitis, immunology, cyclosporine.