



HAL
open science

Les kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval : étude bibliographique et rétrospective à partir des cas traités à la clinique équine de l'Enva entre 2009 et 2019

Marjolaine Delastre

► To cite this version:

Marjolaine Delastre. Les kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval : étude bibliographique et rétrospective à partir des cas traités à la clinique équine de l'Enva entre 2009 et 2019. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04782149

HAL Id: dumas-04782149

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04782149v1>

Submitted on 14 Nov 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.

Copyright

Année 2020

**LES KÉRATITES À MÉDIATION IMMUNE NON
ÉOSINOPHILIQUES CHEZ LE CHEVAL :
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RÉTROSPECTIVE À
PARTIR DES CAS TRAITÉS À LA CLINIQUE ÉQUINE DE
L'ENVA ENTRE 2009 ET 2019**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 17 septembre 2020

par

Marjolaine, Louise, Monique DELASTRE

sous la direction de

Sabine CHAHORY

Président du jury : M Bassam HADDAD

1^{er} Assesseur : Mme Sabine CHAHORY

2nd Assesseur : Mme Delphine LE ROUX

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Maître de Conférences à l'EnVA

Maître de Conférences à l'EnVA

Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Morailon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertonni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespouhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier
---	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Carlier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mûmet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle <p>Unité pédagogique de maladies règlementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Maufré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew <p>Rattachée DPASP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	--

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée 	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucia, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
--	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

Au Pr Bassam Haddad, Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,

Hommages respectueux

Au Docteur Sabine Chahory, Maître de Conférences à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,

Très chaleureux remerciements pour son soutien, sa patience et sa disponibilité tout au long de ce travail.

Au Docteur Delphine Le Roux, Maître de Conférences à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter l'assessorat de cette thèse,

Sincères remerciements pour sa relecture attentive.

Aux vétérinaires rencontrés sur le terrain,

Vous étiez nombreux et passionnés, avec la volonté de partager et de motiver, merci.

Pensées particulières pour le Dr Emmanuel Achard, le Dr Cindy Chauche, le Dr Elodie Chollet le Dr Fabiana Graciolli-Tomazi, le Dr Gilles Martin, le Dr Florence Martin, le Dr Claudine Meistermann et le Dr Olivier Plot. Merci pour votre gentillesse et votre confiance.

Au Dr Catherine Colmin, au Pr Yves Millemann et au Dr Sabine Chahory,

Merci pour votre bienveillance et vos encouragements. Vous m'avez vraiment aidée.

A ma famille,

Pour votre amour, votre soutien sans faille et votre écoute, merci.

A mes amis,

Ceux du lycée, j'ai tellement de bons souvenirs de ces années là, vous êtes toujours là, merci.

Ceux d'Alfort, on aura partagé la Banda, les rotations cliniques, l'Accueil 2017, Champi, Handi'chiens, d'autres aventures, du sport, et des rires ici ou là, merci.

Ceux rencontrés tardivement avec qui j'ai découvert l'évasion sportive partagée, merci.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	7
Introduction.....	9
Première partie : étude bibliographique des kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval.....	11
1. Anatomie, histologie, physiologie et immunologie de la cornée.....	11
A. <i>Les structures oculaires associées à la cornée</i>	11
a. Les paupières	11
b. La conjonctive	11
c. L'appareil lacrymal.....	12
B. <i>La cornée, interface entre l'œil et le milieu extérieur</i>	15
a. Morphologie	15
b. Histologie	18
c. Physiologie	23
C. <i>Mécanismes de défense de l'intégrité cornéenne</i>	26
a. Immunité innée et mécanismes de défense « non spécifiques »	26
b. Immunité acquise et mécanismes de défense spécifiques.....	31
c. Le privilège immunitaire de la cornée	33
2. Kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval	35
A. <i>Epidémiologie</i>	35
B. <i>Étiopathogénie</i>	35
a. Étiologie	35
b. Pathogénie.....	36
C. <i>Critères de diagnostic</i>	37
D. <i>Diagnostic différentiel</i>	37
a. Autres kératopathies non ulcératives.....	38
b. Kératopathies ulcératives	40
E. <i>Classification des différentes présentations cliniques</i>	41
a. Atteinte de l'épithélium cornéen.....	42
b. Atteinte du stroma cornéen superficiel	43
c. Atteinte du stroma cornéen moyen à profond.....	45
d. Atteinte de l'endothélium cornéen	50
3. Traitements des kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval	53
A. <i>Principes généraux</i>	53
B. <i>Classes pharmacologiques du traitement médical des KMI</i>	53
a. Immunosuppresseurs et immunomodulateurs.....	53
b. Traitements anti-infectieux : antiviraux et antibiotiques	58
C. <i>Traitement chirurgical : la kératectomie avec ou sans greffe associée</i>	59
D. <i>Conduites thérapeutiques empiriques et recommandations en fonction des catégories de KMI</i>	59
a. Prises en charge des KMI épithéliales.....	59
b. Prises en charge des KMI stromales superficielles	60
c. Prises en charge des KMI stromales moyennes à profonde	61
d. Prises en charge des KMI endothéliales	62
E. <i>Perspective de la thérapie cellulaire régénérative</i>	63
Deuxième partie : étude rétrospective des cas de kératites à médiation immune non éosinophiliques rencontrés à l'EnvA entre 2009 et 2019	65
1. Introduction	65
2. Matériel et méthode	65

A. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	65
B. Recueil des données.....	65
C. Examen ophtalmologique.....	66
D. Suivi clinique.....	67
E. Analyse des données.....	67
a. Analyse descriptive.....	67
b. Analyse de survie.....	68
3. Résultats.....	69
A. Étude descriptive.....	69
a. Répartition des cas sur la période étudiée.....	69
b. Anamnèse.....	70
c. Formes cliniques et schéma lésionnel.....	73
d. Traitements.....	77
e. Suivi et évolutions.....	80
B. Étude analytique.....	82
4. Discussion.....	84
A. Critique des matériels et méthodes.....	84
a. Critères d'inclusion.....	84
b. Recueil des données.....	85
c. Examen ophtalmologique.....	85
d. Suivi.....	86
e. Méthodes d'analyse des données.....	86
B. Discussion autour des résultats.....	87
a. Résultats de l'analyse descriptive.....	87
b. Résultats de l'analyse de survie.....	89
C. Perspectives.....	89
a. L'intérêt des commémoratifs et de l'anamnèse.....	89
b. Un protocole de suivi exhaustif et standardisé.....	90
c. Gestion thérapeutique et respect du dispositif de la cascade.....	90
Conclusion.....	93
Liste des références bibliographiques.....	95

Liste des figures

Figure 2 : Glande lacrymale principale et système nasolacrymal de l'œil gauche du cheval (Samuelson, 2007)	13
Figure 3 : Structure du film lacrymal précornéen (Ollivier, 2004)	14
Figure 4 : Vue anatomique et histologique de la cornée du cheval (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	17
Figure 5 : Schéma histologique en trois dimensions de la face antérieure de la cornée en coupe (Samuelson, 2007)	20
Figure 6 : Coupe histologique de la cornée postérieure d'un cheval (x1200) (adapté de Samuelson, 2007)	20
Figure 7 : Pompes ioniques membranaires (à gauche) et complexes de jonction (à droite) des cellules de l'endothélium cornéen (Samuelson, 2007).....	25
Figure 8 : Le film lacrymal précornéen (Gregory, 2010).....	25
Figure 9 : L'activation de l'immunité innée par la reconnaissance microbienne par les TLRs au niveau des cellules épithéliales cornéenne (schéma simplifié des mécanismes connus en ophtalmologie humaine) (McDermott, 2011)	30
Figure 10 : La mise en place de l'immunité adaptative au niveau du CALT (Knop et Knop, 2011)	32
Figure 11 : Kératopathie épithéliale (UK) (Matthews et Gilger, 2010).....	43
Figure 12 : KMI stromale superficielle (USA) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010)	44
Figure 13 : KMI superficielle chronique (UK) (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	44
Figure 14 : KMI superficielle (UK) (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	45
Figure 15 : KMI stromale moyenne (USA) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010)	47
Figure 16 : KMI profonde chronique en phase de quiescence (USA) (Brooks <i>et al.</i> , 2017).....	47
Figure 17 : KMI profonde chronique récurrente en phase active (UK) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010)	48
Figure 18 : KMI profonde (stromale moyenne) chronique (UK) (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	48
Figure 19 : KMI profonde (stromale moyenne) chronique (UK) (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	49
Figure 20 : KMI profonde (stromale moyenne) chronique (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	49
Figure 21 : KMI endothéliale (USA) (Matthews et Gilger, 2010)	50
Figure 22 : Endothélite (UK) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks <i>et al.</i> , 2017)	51

Figure 23 : Endothélite (UK) (Brooks et al., 2017)	52
Figure 24 : Endothélite chronique (Brooks <i>et al.</i> , 2017)	52
Figure 25 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (adapté de Papich, 2013)	55
Figure 26 : Implant de ciclosporine (Gilger <i>et al.</i> , 2014).....	56
Figure 27 : Chirurgie de mise en place d'implants épiscléaux de ciclosporine (photo appartenant au service d'ophtalmologie de l'EnvA)	57
Figure 28 : Nombre de nouveaux cas d'ophtalmologie pris en charge à l'EnvA entre 2009 et 2019	69
Figure 29 : Répartition de la latéralisation oculaire des cas chez les chevaux ayant présenté une KMI diagnostiquée à l'EnvA entre 2009 et 2019	72
Figure 30 : Répartition des sexes des chevaux ayant présenté une KMI diagnostiquée à l'EnvA entre 2009 et 2019	72
Figure 31 : KMI stromale superficielle lors de la première consultation diagnostique à l'EnvA (cas n°10G) (photo appartenant au service d'ophtalmologie de l'EnvA).....	73
Figure 32 : KMI stromale moyenne à profonde lors de la première consultation diagnostique à l'EnvA (cas n°1) (photo appartenant au service d'ophtalmologie de l'EnvA).....	74
Figure 33 : Analyse de survie selon le type de traitement mis en place	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Dimensions de la cornée chez le cheval	15
Tableau 2 : Epaisseur de la cornée chez le cheval.....	16
Tableau 3 : Epaisseur de l'épithélium cornéen du cheval	17
Tableau 4 : Description anamnestique des cas de KMI diagnostiqués à l'EnvA entre 2009 et 2019	70
Tableau 5 : Classification attribuée aux cas de KMI lors du premier diagnostic à l'EnvA entre 2009 et 2019	73
Tableau 6 : Inventaire des principales lésions cornéennes rencontrées lors du premier diagnostic de KMI à l'EnvA, répartition en fonction de la classification attribuée aux cas de KMI recensés.....	74
Tableau 7 : Évaluation de la douleur oculaire lors du premier diagnostic de KMI à l'EnvA, répartition en fonction de la classification attribuée aux cas de KMI recensés	76
Tableau 8 : Traitements ophtalmologiques topiques prescrits dans le cadre de la prise en charge des KMI à l'EnvA	77
Tableau 9 : Traitements prescrits dans le cadre du suivi des cas de KMI rencontrés à l'EnvA entre 2009 et 2019	78
Tableau 10 : Traitements prescrits à l'issue de la consultation initiale de KMI	79
Tableau 11 : Suivi et évolution des cas de KMI rencontrés à l'EnvA entre 2009 et 2019	80

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CALT : *Conjunctiva associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé à la conjonctive)

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CSP : Code de la santé publique

DC : *Dendritic cells* (cellule dendritiques)

EnvA : Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

EHV : *Equine herpesvirus* (virus herpétique équin)

GC : Glucocorticoïde

GR : Récepteur des glucocorticoïdes

Ig : Immunoglobulines

KMI : Kératite à médiation immune

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MMP : *Matrix metalloproteinase*

PAMP : *Pathogen associated molecular patterns*

PCR : *Polymerase chain reaction*

PNN : Polynucléaire neutrophile

PRR : *Pattern recognition receptors*

TGF : *Transforming growth factor*

TCR : *T-cell receptor*

TLR : *Toll like receptor*

VEFG : *Vascular endothelial growth factor*

VIP : *Vasoactive intestinal polypeptide*

NFAT : *Nuclear factor of activated T cells*

TRAIL : *TNF-related apoptosis inducing ligand*

VEGF : *Vascular epidermal growth factor*

Introduction

La position anatomique de l'œil, en région latérale, sur une tête très mobile, procure au cheval un champ visuel très large, mais en fait également un site particulièrement exposé aux traumatismes. La cornée, interface de l'œil avec le milieu extérieur, est le premier dioptré de l'œil et doit rester transparente pour garantir le passage des rayons lumineux vers les parties plus profondes de cet organe. Dans la pathologie oculaire équine, ce sont les atteintes inflammatoires de la cornée, ou kératite, qui dominent. Les kératites ulcéreuses, les plus fréquemment rencontrées, sont généralement d'origine traumatique, se compliquant fréquemment d'infections secondaires ralentissant la cicatrisation cornéenne. Lorsqu'elles ne sont pas ulcéreuses, les kératopathies consistent en des lésions généralement chroniques marquées notamment par une néovascularisation, une infiltration cellulaire et un inconfort oculaire inconstant. L'étiologie des kératites non ulcéreuses est multiple : infectieuse (bactérienne, parasitaire ou fongique), néoplasique, dégénérative et immunitaire (Brooks *et al.*, 2017).

Les kératites non associées à une infection ou une uvéite demeurent souvent idiopathiques et sont soupçonnées d'entrer dans le syndrome des kératites à médiation immune (KMI). Le privilège immunitaire cornéen responsable d'une certaine tolérance de ce tissu aux antigènes locaux serait dysfonctionnel lors de ce syndrome (Matthews, 2008). Les hypothèses portant sur l'élément déclencheur de cette réaction inflammatoire sont nombreuses et demeurent sans confirmation scientifique. La première description en a été faite en 1995 par Matthews mais il est très peu probable néanmoins que ce soit le fait d'une nouvelle maladie inexistante avant cette date. L'intérêt porté par les vétérinaires en clientèle équine ainsi que les spécialistes en ophtalmologie vétérinaire vers cette forme de kératite est croissant mais cela se confond avec un essor de l'intérêt global pour l'ophtalmologie équine.

Ces kératopathies ne sont pas sans conséquences économiques et sportives et représentent de ce fait un véritable défi pour les vétérinaires équins. Il n'existe pas de consensus thérapeutique. Le traitement médical généralement usité repose sur des applications locales de corticoïdes et d'immunomodulateurs, comme la ciclosporine. L'expérience montre que certains cas sont réfractaires au traitement immunomodulateur et/ou anti-inflammatoire mis en place (Brooks *et al.*, 2017). La pharmacie de l'École nationale vétérinaire d'Alfort réalise une préparation magistrale de ciclosporine dosée à 2% sous forme d'un collyre. Ce collyre, représentant une alternative à l'utilisation d'une pommade ophtalmique de ciclosporine dosée à 0,2%, a été prescrit dans le cadre du traitement de KMI à l'EnvA.

Ce travail rend compte dans une première partie des connaissances actuelles portant sur les KMI non éosinophiliques. La seconde partie est une étude rétrospective portant sur les cas de KMI rencontrés à l'EnvA entre janvier 2009 et décembre 2019. Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'un collyre de ciclosporine dosé à 2% dans le traitement des KMI.

Première partie : étude bibliographique des kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval

1. Anatomie, histologie, physiologie et immunologie de la cornée

A. Les structures oculaires associées à la cornée

a. Les paupières

Les paupières sont au nombre de trois. Les paupières inférieure et supérieure sont des replis cutanéomuqueux mobiles qui assurent un rôle indispensable dans la protection du globe oculaire et notamment dans la préservation de la cornée. La paupière supérieure est la plus développée et, à la différence de la paupière inférieure, son bord libre porte des cils (Figure 1). La troisième paupière, ou membrane nictitante, est entièrement muqueuse et constitue un pli ventro-médial de la conjonctive.

Les commissures palpébrales, formant les angles latéraux et médiaux de l'œil, sont fixées par les ligaments palpébraux. La fermeture des paupières, ou clignement palpébral, est permise par la contraction du muscle orbiculaire des paupières, innervé par le nerf auriculo-palpébral. L'ouverture des paupières est, quant à elle, permise par la contraction du muscle élévateur de la paupière supérieure, innervé par le nerf oculomoteur. Le clignement palpébral réflexe en réponse aux stimuli tactile, chimique et thermique au niveau de la peau palpébrale et péri-oculaire, mais également en réponse aux stimuli au niveau des cils, des vibrisses, de la conjonctive et de la cornée elle-même, est un moyen mécanique de protection de l'œil. Le clignement palpébral participe à l'élimination des éventuels corps étrangers et à l'étalement du film lacrymal sur la cornée (Giuliano, 2017).

b. La conjonctive

La conjonctive est composée de cellules en colonne stratifiées non kératinisées. La conjonctive palpébrale recouvre la face postérieure des paupières supérieure et inférieure. La conjonctive bulbaire recouvre la partie antérieure du globe oculaire jusqu'au limbe où elle est en continuité avec l'épithélium cornéen. Le cul de sac et le fornix conjonctival font la transition entre ces deux conjonctives au niveau de leurs limites, respectivement, inférieure et supérieure. On observe fréquemment chez le cheval des agrégats de follicules lymphoïdes au sein de la conjonctive bulbaire périlimbique. Ces structures appartiennent au tissu lymphoïde associé à la conjonctive (CALT) dont le rôle sera évoqué dans la partie sur les mécanismes de défense de la cornée. Enfin, certaines cellules de la conjonctive, les cellules caliciformes, participent à la production de la phase mucinique du film lacrymal précornéen (Giuliano, 2017).

c. L'appareil lacrymal

- *Les glandes lacrymales*

La glande lacrymale principale et la glande nictitante, à l'origine de la phase lacrymale aqueuse, sont tubulo-acineuses. Elles sont localisées, pour la première, dorso-latéralement dans l'orbite, contre la partie supraorbitale de l'os frontal (Figure 2), et pour la seconde, à la base du cartilage en forme de « T » de la troisième paupière. Les glandes de Meibomius, responsables de la sécrétion de la phase lipidique du film lacrymal, sont des glandes sébacées holocrines modifiées. Elles sont disposées de façon linéaire au sein du tissu conjonctif dense des bords palpébraux inférieur et supérieur et sont également appelées « glandes tarsales ». Enfin, les cellules caliciformes ou glandes muciniques, sont localisées au sein de la conjonctive, principalement dans le cul de sac et le fornix conjonctival (Samuelson, 2007 ; Giuliano, 2017).

- *Le film lacrymal précornéen*

Le film lacrymal est anatomiquement et fonctionnellement étroitement associé à la cornée. Il comporte trois couches de nature et fonction distinctes, schématisées sur la Figure 3.

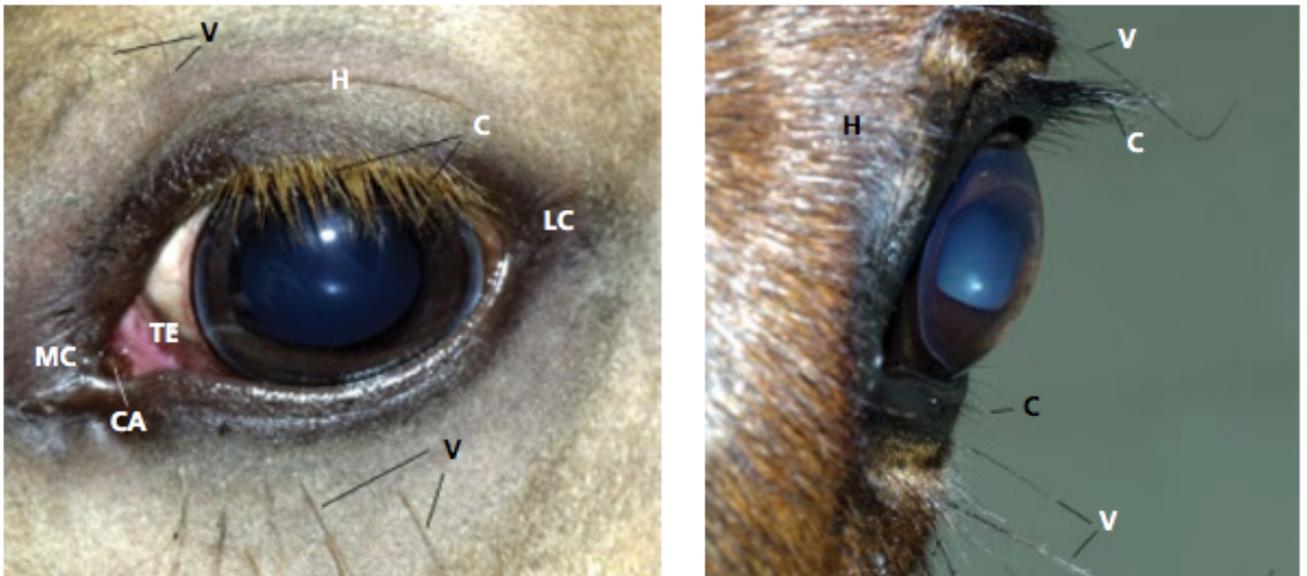
La couche la plus superficielle, relativement fine, est composée de lipides (cérides et esters du cholestérol) et de phospholipides. Elle prévient l'évaporation de la phase aqueuse sous-jacente et, en augmentant la tension de surface entre la cornée et le film lacrymal précornéen, diminue la déperdition de larmes au travers des paupières (Samuelson, 2007 ; Brooks *et al.*, 2017).

La couche centrale, aqueuse, la plus épaisse du film lacrymal, constitue la majeure partie du volume lacrymal. Elle est produite principalement par la glande lacrymale principale (Chen et Ward, 2010), et de façon quasi insignifiante chez le cheval, par la glande de la membrane nictitante. Il s'agit d'un mélange complexe d'ions, de petites molécules, de glycoprotéines et protéines (dont des enzymes et immunoglobulines (Ig) dont le rôle sera développé dans la partie traitant les mécanismes de défense de la cornée). Cette couche aqueuse joue un rôle de barrière mécanique pour la cornée et la conjonctive en les débarrassant des corps étrangers (Brooks *et al.*, 2017).

La couche interne, mucinique, est composée de mucoprotéines produites par des cellules sécrétrices apocrines (cellules muciniques). Les mucoprotéines, grâce à leur propriété de bipolarité, permettent l'attachement de la phase aqueuse du film lacrymal précornéen, hydrophile et lipophile, au glycocalyx de surface de l'épithélium cornéen, qui, lui, est lipophile et hydrophobe (Brooks *et al.*, 2017).

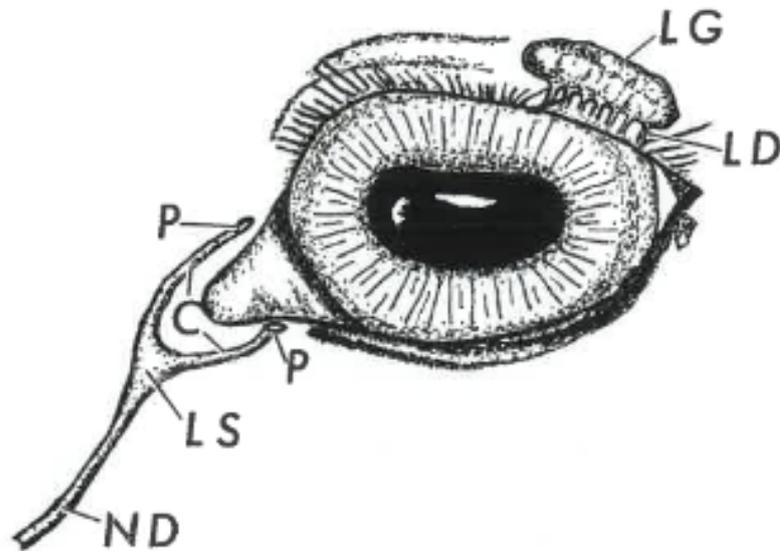
Les couches mucinique et lipidique, encadrant la phase aqueuse, sont essentielles pour garantir une distribution équilibrée du film lacrymal précornéen à la surface de la cornée après le clignement. Elles assurent la stabilité du film lacrymal. Le volume lacrymal à la surface oculaire d'un cheval adulte a été évalué à une moyenne d'environ 234 μ L avec un renouvellement complet en environ sept minutes (Chen et Ward, 2010).

**Figure 1 : Vue latérale (à gauche) et frontale (à droite) de l'œil gauche du cheval
(Giuliano, 2017)**



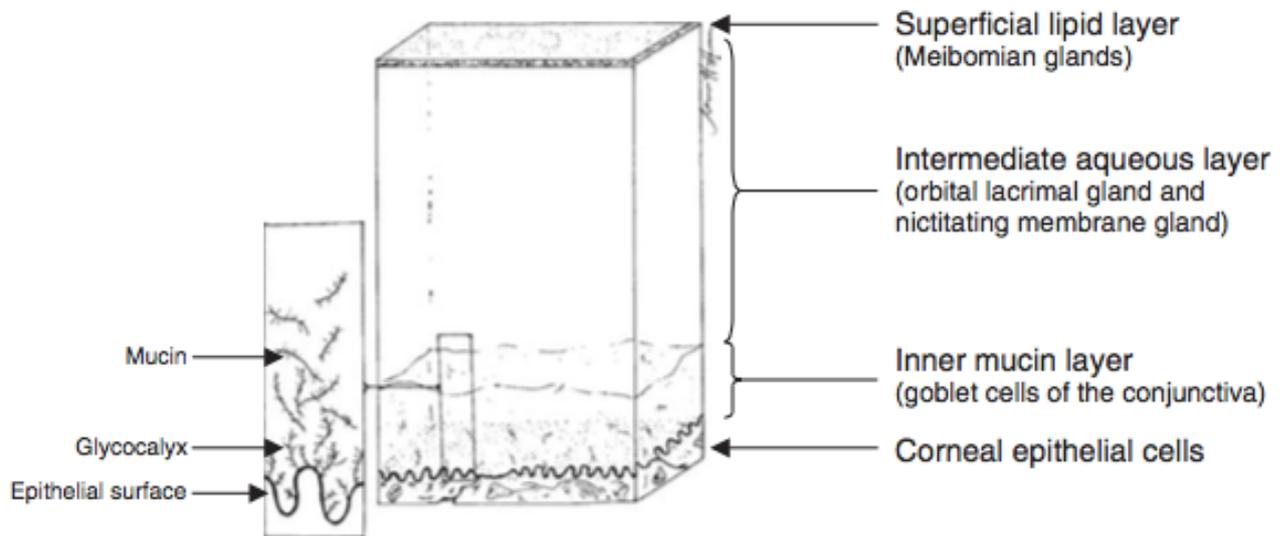
V : vibrisses ; C : cils ; H : poils dermiques ; MC : canthus médial ; LC : canthus latéral ; CA : point lacrymal ;
TE : membrane nictitante

**Figure 2 : Glande lacrymale principale et système nasolacrymal de l'œil gauche du cheval
(Samuelson, 2007)**



LG : glande lacrymale principale ; LD : conduits lacrymaux ; P : points lacrymaux (inférieurs et supérieurs) ;
C : canalicules lacrymaux ; LS : sac lacrymal ; ND : conduit nasolacrymal

Figure 3 : Structure du film lacrymal précornéen (Ollivier, 2004)



Le film lacrymal précornéen, et préoculaire d'une façon plus générale, est constitué de trois couches représentées sur ce diagramme. Les cellules, ou le tissu, à l'origine de ces différentes phases lacrymales sont précisés entre parenthèses.

B. La cornée, interface entre l'œil et le milieu extérieur

a. Morphologie

La cornée, de forme elliptique, présente un diamètre horizontal plus important que le diamètre vertical, ceci étant d'autant plus marqué chez les Ongulés et tout particulièrement dans l'espèce équine. Cette forme particulière de la cornée, associée à une position latérale de l'orbite au niveau du crâne, permet un champ de vision horizontal relativement large chez le cheval. Chez les herbivores, cette anatomie particulière semble être une adaptation leur permettant de surveiller les éventuels prédateurs tout en broutant. Les dimensions citées dans la littérature sont listées dans le Tableau 1, mais nous pouvons retenir un diamètre horizontal de 29,7 à 34 mm et vertical de 23,0 à 26,5 mm chez le cheval adulte (Brooks *et al.*, 2017).

La cornée des équidés est relativement plane quand on la compare à celle des autres Mammifères. La courbure moyenne de la cornée, et donc la puissance de réfraction, de chevaux adultes sans anomalie oculaire est en moyenne de 16,42 dioptries ($\pm 1,5D$) (McMullen et Gilger, 2006).

Les épaisseurs cornéennes citées dans la littérature sont listées dans le Tableau 2. Une étude a conclu que la cornée du cheval adulte était plus épaisse en région périphérique qu'en région centrale (Svaldenienė *et al.*, 2016), comme cela a également été montré chez d'autres Mammifères dont le chien (Samuelson, 2007).

Tableau 1 : Dimensions de la cornée chez le cheval

Population source	Diamètre cornée		Méthode	Auteur
	+/- IC (en mm)			
	Horizontal	Vertical		
Poulains âgés de 5 jours à 2,5 mois (n=43)*	26,1	19,8	Jameson Caliper	(Latimer <i>et al.</i> , 1983)
Rocky Mountains (n=35)*	29,7 $\pm 0,54$	24,1 $\pm 0,51$	Jameson Caliper	(Ramsey <i>et al.</i> , 1999)
Chevaux miniatures (n=41)*	25,8 $\pm 0,17$	19,4 $\pm 0,14$	Jameson Caliper	(Plummer <i>et al.</i> , 2003)

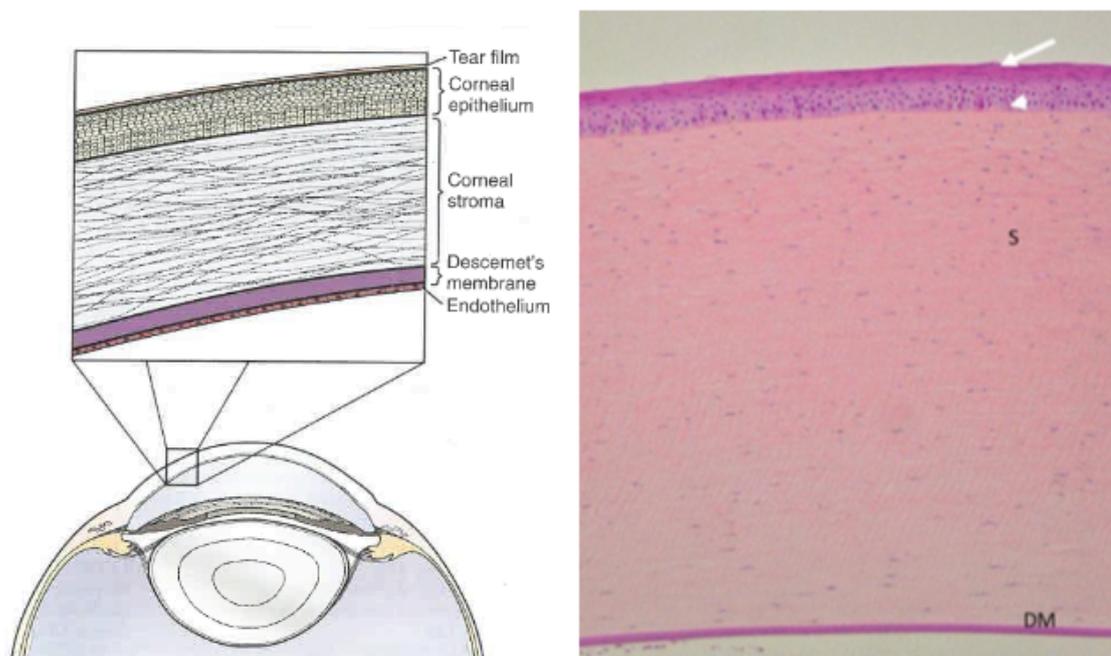
*Les mesures ont été effectuées sur les deux yeux de chaque individu

Tableau 2 : Epaisseur de la cornée chez le cheval

Population source	Epaisseur de la cornée (en μm)		Méthode	Auteur
	Centre	Périphérie		
Chevaux adultes (n=4)	814,6 (SD=51,55)	De 887(SD=53,1) à 917,3(SD=35,07)	Pachymétrie ultrasonique <i>post-mortem</i>	(Svaldenienė <i>et al.</i> , 2016)
Chevaux (n=30)*	812,4 (\pm 43,4)		Tomographie optique cohérente en domaine spectral	(Pirie <i>et al.</i> , 2014)
Chevaux avec médiane d'âge de 7 ans [1-20] (n=10)**	835 [725-920]		Microscopie confocale	(Ledbetter et Scarlett, 2009)
Chevaux de selle avec 23 ans d'âge moyen (n=50)*	818 (\pm 41)		Biomicroscopie par ultrasons	(Herbig et Eule, 2015)
Rocky Mountain (n=48)*	770,0 (\pm 7,5)	***	Pachymétrie ultrasonique	(Ramsey <i>et al.</i> , 1999)
Chevaux miniatures (n=41)*	785,6 (\pm 2,98)		Pachymétrie ultrasonique	(Plummer <i>et al.</i> , 2003)

*Les mesures ont été effectuées sur les deux yeux de chaque individu ; **Les mesures ont été effectuées sur les deux yeux pour cinq chevaux, et sur un seul œil pour les cinq autres chevaux ; ***Des mesures ont été réalisées, mais distinguent quatre quadrants cornéens périphériques : ventral, dorsal, temporal et nasal

Figure 4 : Vue anatomique et histologique de la cornée du cheval (Brooks *et al.*, 2017)



À gauche : Diagramme de la cornée du cheval : l'agrandissement permet de visualiser les différentes parties constituant l'épaisseur cornéenne. À droite : Coupe histologique de cornée de cheval (coloration hématoxyline et éosine, x 400) : Flèche blanche : surface des cellules stratifiées squameuses non kératinisées ; tête de flèche : cellules épithéliales basales ; S : stroma formé de lamelles de collagène avec des cellules stromales (kératocytes) dispersés ; DM : membrane de Descemet (les étapes nécessaires à la fabrication de la lame d'histologie n'ont pas permis une bonne conservation des cellules endothéliales, seules quelques cellules sont visibles au-dessous de la membrane de Descemet)

Tableau 3 : Epaisseur de l'épithélium cornéen du cheval

Population source	Epaisseur moyenne de l'épithélium cornéen (en μm)	Méthode	Auteur
Chevaux (n=30)*	175,3	Tomographie optique cohérente en domaine spectral	(Pirie <i>et al.</i> , 2014)
Chevaux avec médiane d'âge de 7 ans [1-20] (n=10)**	131 [115-141]	Microscopie confocale	(Ledbetter et Scarlett, 2009)

*Les mesures ont été effectuées sur les deux yeux de chaque individu ; **Les mesures ont été effectuées sur les deux yeux pour cinq chevaux, et sur un seul œil pour les cinq autres chevaux

b. Histologie

La cornée est la partie la plus externe de la tunique fibreuse de l'œil. Elle est constituée de quatre couches histologiques majeures de lipophilie et hydrophilie variables. Ainsi, on a, de l'extérieur vers l'intérieur : l'épithélium cornéen (lipophile), le stroma cornéen (hydrophile), la membrane de Descemet (hydrophile) et l'endothélium cornéen (lipophile) (Figure 3). La couche de Bowman n'a pas été identifiée chez le cheval. L'épithélium cornéen est en contact direct avec le film lacrymal et en particulier sa portion précornéenne. La cornée est innervée mais n'est pas vascularisée. La cornée, tout comme le cristallin, est, en temps normal, transparente. Cette transparence est permise par une absence de vascularisation, une absence de kératinisation de l'épithélium cornéen grâce au film précornéen, une absence de pigmentation et une organisation et taille particulière des fibrilles de collagène du stromal (Samuelson, 2007 ; Brooks *et al.*, 2017).

- *Épithélium cornéen*

L'épithélium cornéen est stratifié et comprend huit à 12 couches cellulaires (Brooks *et al.*, 2017). Il est squameux et lipophile, mais non kératinisé. Il est en continuité avec l'épithélium limbique et conjonctival. Le Tableau 3 recense les résultats d'études de mesure de l'épaisseur de l'épithélium cornéen du cheval. On retiendra que cet épithélium représente en moyenne 21,6 % de l'épaisseur cornéenne (Pirie *et al.*, 2014) et qu'il est plus épais en région périphérique qu'au centre de la cornée malgré un caractère beaucoup plus fin à sa jonction avec la conjonctive bulbaire au niveau du limbe. L'épithélium cornéen comprend, de sa face postérieure à sa face antérieure : une couche de cellules basales reposant sur une fine membrane basale, puis plusieurs couches de cellules polyédriques appelées « cellules ailées », puis plusieurs couches de cellules squameuses non kératinisées (Figure 5) (Samuelson, 2007 ; Brooks *et al.*, 2017).

Les cellules basales sont en forme de colonne, elles sont hautes avec une base plate et un apex en dôme. Ces cellules et celles qui leur sont directement apposées au pôle apical (*stratum germinativum*) entrent en mitose et participent ainsi au renouvellement cellulaire local. Des invaginations membranaires et des jonctions par desmosomes lient ces cellules entre elles. Des lymphocytes sont parfois présents au sein de cette couche basale et également dans les couches supérieures de l'épithélium cornéen. Néanmoins ces cellules, libres, ne présentent pas de système d'adhérence avec les cellules adjacentes (Samuelson, 2007). Des cellules dendritiques (DC), les cellules de Langerhans, prennent également place au sein de l'épithélium cornéen en se positionnant entre les cellules basales. Ces cellules présentatrices d'antigène (CPA) mises en jeu dans l'immunité locale suivent une répartition avec gradient de densité décroissant depuis le limbe vers le centre de la cornée (Ledbetter et Scarlett, 2009).

Les cellules ailées forment plusieurs couches de transition entre les cellules basales et les cellules squameuses. Des desmosomes, jonctions adhérentes et jonctions gap sont présentes entre les cellules des trois couches de l'épithélium cornéen. Elles permettent l'ancrage du cytosquelette depuis la surface cornéenne jusqu'à la lame basale et même le stroma antérieur, ainsi que les communications inter-cellulaires (Samuelson, 2007 ; Torricelli *et al.*, 2013).

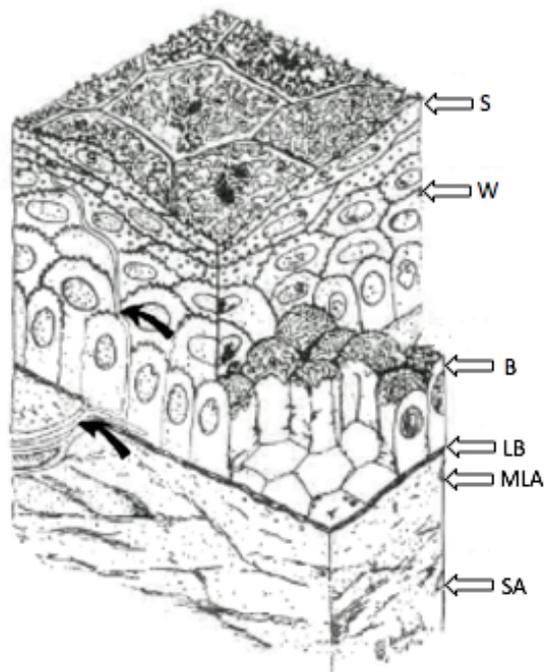
La couche squameuse la plus superficielle est formée de cellules planes et polygonales avec des microvillosités et des microplis apicaux. En microscopie électronique ces cellules apparaissent claires contrairement aux cellules plus anciennes prêtes à desquamer qui apparaissent sombres à cause de l'absence de replis. D'une façon générale, les cellules squameuses de la cornée centrale sont plus riches en projections membranaires apicales que celles de la cornée périphérique. Ces

expansions de la surface cellulaire apicale permettraient de stabiliser le film lacrymal précornéen grâce aux interactions entre leur glycocalyx et les mucines de ce film. Des desmosomes lient les cellules squameuses entre elles, et, au niveau des cellules superficielles, des *zonula occludens* baso-latérales renforcent l'étanchéité de ce tissu (Samuelson, 2007 ; Brooks *et al.*, 2017). Les cellules squameuses superficielles contiennent un cytoplasme riche en vésicules et tonofilaments. Les mitochondries, le réticulum endoplasmique granuleux et les ribosomes, présents dans les cellules basales et ailées, sont bien souvent absents des cellules les plus superficielles (Samuelson, 2007).

Cette organisation cellulaire s'explique par un turnover cellulaire permis par les cellules basales qui ont un taux de mitoses journalier de 10-15 %, se différencient progressivement en migrant vers la surface cornéenne pour finir par desquamer. Chez l'Homme, le turnover des cellules épithéliales cornéennes est de sept jours. Chez les chevaux, une étude expérimentale a montré qu'une kératectomie impliquant la surface cornéenne jusqu'au premier tiers du stroma, permet d'observer une réépithélialisation de 11 à 13 jours se caractérisant par une migration de cellules épithéliales à une vitesse moyenne d'environ 0,6 mm/jour (Neaderland *et al.*, 1987 ; Burling *et al.*, 2000).

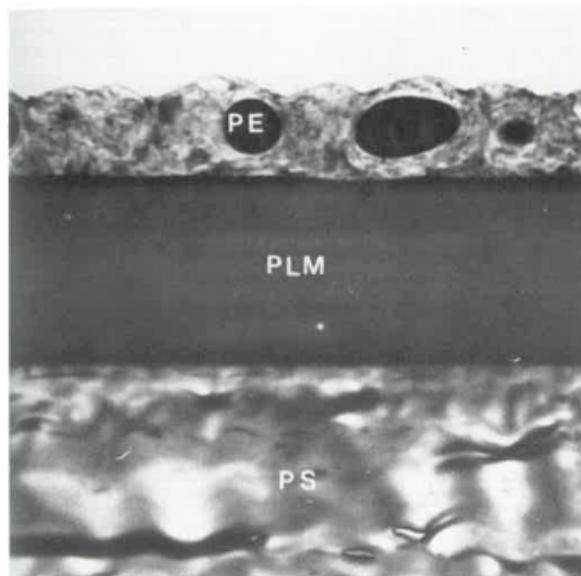
La zone limbique est la seule zone de la cornée à être pigmentée. Les pigments sont répartis dans toute l'épaisseur de l'épithélium cornéen, sauf dans les cellules squameuses superficielles (Ledbetter *et Scarlett*, 2009 ; Moriyama *et al.*, 2014). Les terminaisons nerveuses qui arrivent au sein de l'épithélium cornéen ne sont plus gainées, et circulent entre les cellules ailées où elles s'arrêtent (Samuelson, 2007).

Figure 5 : Schéma histologique en trois dimensions de la face antérieure de la cornée en coupe (Samuelson, 2007)



Les flèches noires indiquent l'innervation cornéenne ; S : cellules squameuses superficielles avec des microvillosités ; W : cellules ailées ; B : cellules basales ; LB : lame basale ; MLA : membrane limitante antérieure (zone sans cellule) ; SA : stroma antérieur

Figure 6 : Coupe histologique de la cornée postérieure d'un cheval (x1200) (adapté de Samuelson, 2007)



PE : endothélium cornéen ; PLM : membrane limitante postérieure (membrane de Descemet) ; PS : stroma postérieur

- *Stroma cornéen*

Le stroma est la couche la plus épaisse de la cornée, il représente jusque 90 % de l'épaisseur cornéenne. Des mesures récentes réalisées sur la cornée de chevaux par tomographie cohérente optique en domaine spectral ont donné une épaisseur stromale moyenne de 599,2 μm ($\pm 45,4 \mu\text{m}$) chez les individus étudiés, ce qui représentait 73,7 % de l'épaisseur cornéenne totale en zone cornéenne centrale (Pirie et al., 2014).

Le stroma est principalement une matrice extracellulaire constituée d'eau (75 à 80 %) et de lamelles fibreuses transparentes formant des feuillets empilés faciles à cliver. Les lamelles sont des empilements de fibrilles de collagène. Chaque lamelle parcourt la totalité du diamètre cornéen. Toutes les fibrilles de collagène sont parallèles au sein d'une lamelle, mais leur direction varie d'une lamelle à l'autre. L'organisation lamellaire est plus régulière en région stromale postérieure que dans la zone du tiers stromal antérieur. Les lamelles de la zone stromale antérieure apparaissent plus obliques par rapport à la surface et sont plus ramifiées et entrelacées. L'organisation moléculaire stromale est le point le plus important de garantie de la transparence cornéenne. L'arrangement spécifique des lamelles au sein du stroma (avec une périodicité de 620 à 640 Å) permet une transmission de 99 % des rayons lumineux au travers de la cornée sans dispersion (Samuelson, 2007 ; Brooks et al., 2017).

Des cellules isolées sont présentes entre les lamelles, il s'agit de fibrocytes appelés kératinocytes. Ces kératinocytes ont un noyau aplati, des bordures mal définies, une membrane cellulaire fragile et produisent la substance stromale lamellaire. Ils émettent des extensions horizontales très fines qui permettent des connections par des jonctions gap entre cellules du même étage stromal. En cas de lésion cornéenne profonde, ces cellules peuvent se transformer en fibroblastes et myofibroblastes, et se mettre à produire un tissu fibreux cicatriciel non transparent. Des leucocytes peuvent migrer à partir du limbe cornéen et se retrouver de façon isolée dans le stroma (Samuelson, 2007 ; Brooks et al., 2017).

Le stroma comporte au moins cinq types de collagènes. Le collagène de type I est le plus abondant, il est composé de petites fibrilles striées de taille uniforme. Le collagène de type VI entre en jeu au sein de la matrice interfibrillaire qui forme un réseau autour des fibrilles de collagène I. Il jouerait également un rôle important dans les interactions entre cellules et matrice par sa proximité avec les kératinocytes, en particulier lors des processus de développement et de renouvellement stromal. Le collagène de type V participerait à l'arrangement du collagène de type I en fibrilles striées dont la taille est relativement conservée entre les espèces (environ 25 nm). Les collagènes de type III et XII seraient spécifiques du développement et sont en cours d'étude (Samuelson, 2007 ; Brooks et al., 2017).

Les fibrilles de collagène, les protéoglycanes, les glycosaminoglycanes (GAG) et les glycoprotéines représentent 15 à 25 % du stroma, et constituent le principal support structural de la cornée. Les GAG de la cornée sont, par ordre d'importance, des kératanes sulfates, des dermatanes sulfates, mais également des héparanes sulfates, des acides hyaluroniques et des chondroïtines sulfates, et de façon plus anecdotique des laminines et fibronectines (Hassell et Birk, 2010). Les kératanes sulfates sont quasi tous produits par les kératinocytes tandis que les héparanes sulfates sont en majorité issus de l'épithélium cornéen. Les acides hyaluroniques sont produits en partie par l'endothélium. En somme, chaque groupe cellulaire cornéen produit son propre type de GAG ainsi

que d'autres composants glycoconjugués intervenant dans la matrice extracellulaire cornéenne (Samuelson, 2007 ; Brooks et al., 2017).

De même que pour la base de l'épithélium cornéen, des cellules présentatrices d'antigènes sont présentes au sein de la couche supérieure stromale de la cornée des chevaux. Ces DC suivent le même profil de densité de répartition que les cellules de Langherans de l'épithélium avec une densification du centre vers la périphérie de la cornée (Brooks *et al.*, 2017). De plus, la microscopie confocale *in vivo* a mis en évidence un caractère mature des DC périphériques opposé à un caractère immature de celles situées au centre de la cornée (Ledbetter et Scarlett, 2009). Quelques macrophages sont également retrouvés physiologiquement au sein du stroma (Brooks *et al.*, 2017).

- *Membrane de Descemet*

La membrane de Descemet est une membrane basale acellulaire et homogène formant une limite protectrice interne de la cornée. Il s'agit d'un épaissement de la membrane basale de l'endothélium cornéen (Figure 6). Une étude de la membrane de Descemet chez le cheval a montré une corrélation positive de son épaisseur avec l'âge de l'animal, le gain annuel en épaisseur étant en moyenne de 2 μm (Pirie et al., 2014) ; en effet, celle-ci est produite de façon continue au cours de la vie par l'endothélium. Cliniquement, la membrane est élastique et ne comporte que de fines fibrilles de collagène et des protéoglycanes (Samuelson, 2007 ; Brooks *et al.*, 2017). La membrane de Descemet est normalement en tension permanente, et, si elle est rompue, elle a tendance à s'enrouler. Elle prend fin à l'apex du réseau trabéculaire limbique. D'ailleurs, dans une certaine mesure, sa composition est comparable à celle des trabécules de l'angle irido-cornéen. Cette membrane contient en effet un grand nombre de collagènes de types différents dont le collagène de type VIII qui est présent au sein de l'angle irido-cornéen et nulle part ailleurs dans l'œil (Samuelson, 2007).

- *Endothélium cornéen*

La densité des cellules endothéliales cornéenne chez le cheval a été mesurée par microscopie spéculaire sans contact, donnant une valeur moyenne de 3155 cellules/ mm^2 (± 765 cellules/ mm^2) (Andrew et al., 2001). La mesure réalisée par microscopie confocale donne une valeur moyenne de 3002 cellules/ mm^2 (2473-3581 cellules/ mm^2) (Ledbetter et Scarlett, 2009).

L'endothélium cornéen constitue une simple couche de cellules aplaties tapissant la cornée interne (Figure 6). La capacité de régénération de ces cellules est controversée, il semblerait qu'elle soit fonction de l'âge et de l'espèce. Cependant, en général, les mitoses n'ont lieu que chez l'animal immature. Les cellules sont en général de forme hexagonale. La microscopie électronique chez le chien a permis de visualiser la présence de pores et de microvillosités permettant une imbrication des membranes cellulaires adjacentes qui développent des complexes de jonction responsable de la fonction de barrière entre le stroma et l'humeur aqueuse. Ce sont des cellules actives métaboliquement qui sont riches en mitochondries, réticulum endoplasmique granuleux et vésicules variées dont des vésicules de pinocytose (Samuelson, 2007). Andrew (2001) a montré une corrélation négative entre l'âge et la densité cellulaire de l'endothélium de chevaux, cette corrélation n'ayant pas été présente dans l'étude par microscopie confocale de Ledbetter (2009) sans doute à cause d'un manque de puissance statistique causé par une population d'étude trop petite (Andrew et al., 2001 ; Ledbetter et Scarlett, 2009). Cette diminution de densité cellulaire entraîne un changement graduel de la forme des cellules qui s'étalent. De plus, pour compenser leur diminution en nombre, elles acquièrent des pompes supplémentaires. Ces changements sont accompagnés

d'une tendance à la diminution d'épaisseur de l'endothélium jusqu'au point où les cellules, trop aplaties, n'ont plus assez de pompes intercellulaires actives : on parle de décompensation cornéenne endothéliale. Ce phénomène apparaît pour des densités en cellules endothéliales inférieures à 800 (voire 500) cellules/mm² (Samuelson, 2007).

c. Physiologie

- *Nutrition et métabolisme*

L'oxygène nécessaire au métabolisme cornéen provient principalement du film lacrymal précornéen au travers duquel il diffuse. Une part de l'oxygène utilisé par la cornée est également issue de l'humeur aqueuse, et d'un apport par les vaisseaux sanguins limbiques. Par ailleurs, lorsque les paupières sont fermées, la conjonctive palpébrale permet un apport de très petites quantités d'oxygène (Tasman *et al.*, 2009).

Le glucose, les acides-aminés et les vitamines utilisées par la cornée sont essentiellement issus de l'humeur aqueuse. Le film lacrymal précornéen et la vascularisation limbique ne constituent qu'une source secondaire en nutriments pour la cornée. En période de besoins accrus en glucose, comme c'est le cas lors de la cicatrisation d'un ulcère cornéen, un métabolisme intracornéen aérobie ou anaérobie permet une production de glucose supplémentaire à partir de la transformation de réserves de glycogène sous-épithélial (Tasman *et al.*, 2009).

Les déchets du métabolisme cornéen tels que le dioxyde de carbone sont éliminés au travers de l'endothélium vers l'humeur aqueuse, mais également par le film lacrymal et via les capillaires limbiques (Edelhauser, 2006 ; Tasman *et al.*, 2009).

- *Déturgescence cornéenne*

La cornée, constituée de 75 à 85 % d'eau, est relativement déshydratée comparée à d'autres tissus. Cet état de déshydratation est appelé déturgescence et est permis par l'épithélium et l'endothélium cornéens. Leurs cellules font sortir l'eau du stroma de façon active grâce à un gradient osmotique instauré par des pompes ioniques transmembranaires tandis que le caractère particulièrement hydrophile du stroma crée une pression d'imbibition (Launois, 2016). Les pompes impliquées sont essentiellement des pompes à sodium et potassium dépendantes de l'ATP-ase qui font sortir le sodium des cellules, elles sont plus actives dans l'endothélium où elles sont placées sur les faces cellulaires latérales, c'est à dire entre les cellules. D'autres types de pompes participent à la déturgescence comme les pompes dépendantes de l'anhydrase carbonique localisées sur la face apicale des cellules endothéliales (Figure 7). Ces pompes libèrent des ions calciques ou sodiques dans l'humeur aqueuse ou le film lacrymal précornéen, l'eau suivant le mouvement de ces ions (Edelhauser, 2006 ; Brooks *et al.*, 2017).

Les jonctions serrées entre les cellules endothéliales, situées apicalement le long des faces latérales et à proximité de l'humeur aqueuse, garantissent une restriction sélective de la diffusion extracellulaire d'ions et de macromolécules. Néanmoins, ce système admet une certaine perméabilité avantageuse permettant la diffusion de la plupart des nutriments vers le stroma. Globalement, ce système associant une dynamique de pompes et de perméabilité contrôlée, maintient la déturgescence cornéenne tout en permettant les apports nutritifs vers le stroma et l'épithélium cornéen (Samuelson, 2007 ; Samuelson, 2007).

En cas de rupture de l'endothélium cornéen, la défaillance de ce système dynamique résulte en une entrée d'eau au sein de la cornée se soldant par un œdème cornéen caractérisé

macroscopiquement par un épaissement et opacification de la cornée (Edelhauser, 2006). Expérimentalement, le retrait de l'épithélium cornéen provoque une augmentation de l'épaisseur cornéenne de 200 % en 24 heures, et le retrait de l'endothélium cornéen provoque une augmentation de 500 % de cette épaisseur cornéenne par appel d'eau. Ainsi il apparaît que l'endothélium est d'avantage impliqué dans le maintien de la déturgescence de la cornée que ne l'est l'épithélium. Les jonctions serrées sont très sensibles au calcium environnant et ne fonctionnent plus lorsque trop de calcium est présent dans la chambre antérieure. La défaillance des pompes et des jonctions serrées conduit à une fuite d'eau depuis l'humeur aqueuse vers le stroma particulièrement hydrophile (Samuelson, 2007).

- *Innervation*

La cornée est connue comme étant le tissu le plus densément innervé du corps humain (Cruzat *et al.*, 2010). La cornée des Mammifères reçoit la plupart de son innervation des branches terminales des nerfs ciliaires qui sont issus du contingent ophtalmique du nerf crânien V. Des fibres sensibles non myélinisées rejoignent la cornée selon un schéma radial centripète à partir du limbe au sein du stroma moyen. Au cours de leur cheminement, ces nerfs se rapprochent de la surface de la cornée où ils forment deux types de plexus : les plexus sub-épithéliaux au niveau stromal antérieur et les plexus sub-basaux après avoir traversé la membrane basale de l'épithélium cornéen. Enfin, des fibres nerveuses ramifiées émanent de ces plexus pour s'étendre verticalement et horizontalement et terminer leur course entre les cellules épithéliales. La partie antérieure de la cornée est plus sensible que la partie postérieure, il n'y a d'ailleurs pas de fibres nerveuses près de la membrane de Descemet. Les récepteurs nerveux mis en jeu dans la cornée sont des nocicepteurs polymodaux, des récepteurs thermiques, mécaniques et chimiques.(Brooks *et al.*, 2017)

L'innervation cornéenne est un bras afférent des réflexes lacrymal et de clignement palpébral. Elle joue également un rôle trophique dans la régénération et la réparation épithéliale grâce à des fibres du système autonome sympathique (Cruzat *et al.*, 2010).

Figure 7 : Pompes ioniques membranaires (à gauche) et complexes de jonction (à droite) des cellules de l'endothélium cornéen (Samuelson, 2007)

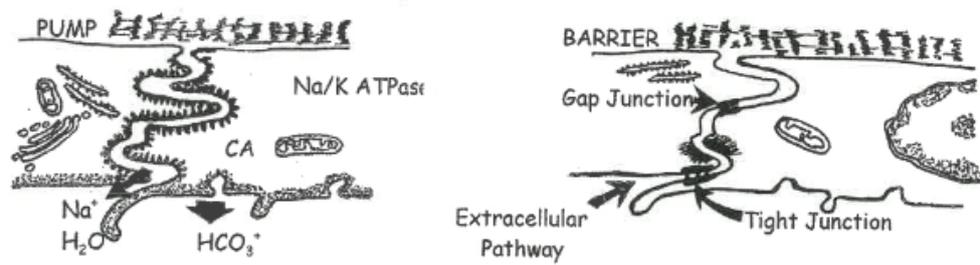
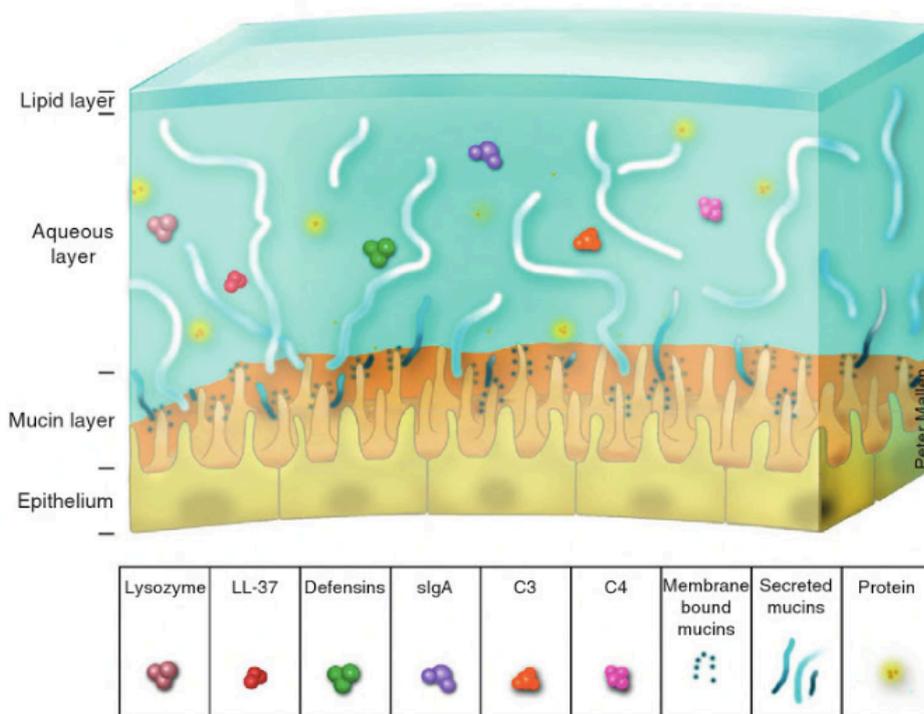


Figure 8 : Le film lacrymal précornéen (Gregory, 2010)



Le film lacrymal est composé de trois couches : la plus externe est la couche lipidique (*lipid layer*), la plus interne est la couche mucinique (*mucin layer*) et la couche majeure est la couche aqueuse centrale (*aqueous layer*). La couche aqueuse contient des protéines antimicrobiennes : lysozyme, cathelicidin (LL-37), défensines, IgA « sécrétoires » (sIgA) et molécules du complément (C3 et C4). La couche mucinique est composée de mucines libres (*secreted mucins*) et de mucines attachées aux membranes des cellules épithéliales (*membrane bound mucins*).

C. Mécanismes de défense de l'intégrité cornéenne

Les connaissances actuelles en terme d'immunologie de l'œil chez les Mammifères concernent essentiellement les modèles humains et murins. L'existence de nombreuses particularités immunobiologiques de l'œil inhérentes à chaque espèce est très probable. Néanmoins, on peut considérer les mécanismes de défense de la surface cornéenne comme relativement conservés chez les Mammifères (Matthews, 2008). Ainsi, cette synthèse sur les mécanismes de défense de l'intégrité cornéenne est obtenue par extrapolation de connaissances interspécifiques. De récentes études apportent des précisions dans le domaine de l'ophtalmologie équine.

a. *Immunité innée et mécanismes de défense « non spécifiques »*

Le système immunitaire inné de l'œil est comparable à celui des autres surfaces muqueuses. Ce système de défense est constitué de deux niveaux : le premier, passif, le second, actif. Les mécanismes actifs ne s'activent que lorsque les barrières passives ont été franchies par un agent potentiellement pathogène. Cette organisation participe à prévenir toute inflammation inutile représentant une menace à l'intégrité fonctionnelle de la cornée. En effet, la cornée, mais également le cristallin et la rétine, ont une très faible tolérance à l'inflammation (Gregory, 2010).

- *Les systèmes de défense innés passifs*

Ces systèmes de barrières participent à empêcher l'infection sans induire de processus inflammatoire.

- Des barrières anatomiques et physiques (Gregory, 2010)

La cornée est directement exposée à l'environnement extérieur, elle est donc vulnérable et en proie à l'invasion par les micro-organismes pathogènes. Cependant, il existe plusieurs niveaux de protection physique de la cornée, qui ont déjà été évoqués dans l'étude de l'environnement cornéen.

Les paupières et les cils constituent une barrière anatomique aux poussières et autres corps étrangers. Le clignement palpébral en réponse aux stimuli de différentes natures parvenant à proximité de l'œil (cil, contour de l'orbite, champ visuel proche) ou directement au contact du globe oculaire, constitue le premier mécanisme de protection de l'œil.

Le film lacrymal représente une barrière physique à certains corps étrangers, aux poussières et aux micro-organismes. L'arrivée d'un corps étranger ou de poussières sur la surface oculaire est suivie d'une production réflexe de larmes qui les diluent et permettent, soit leur évacuation par les points lacrymaux ou par débordement à travers de la fente palpébrale, soit leur déplacement vers le cul de sac conjonctival inférieur. A l'échelle moléculaire, les mucines portées par la membrane apicale des cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales agissent elles-aussi comme une barrière physique vis à vis des micro-organismes, et les mucines libres dans la phase lacrymale mucinique se lient aux pathogènes et facilitent leur évacuation de la surface oculaire.

L'épithélium cornéen est la dernière barrière physique, d'une part grâce aux jonctions serrées établies entre ses cellules, d'autre part grâce à son renouvellement rapide permettant une élimination des cellules de surface susceptibles d'être infectées.

- Des barrières chimiques (Gregory, 2010 ; McDermott, 2011)

Il existe, principalement dans le film lacrymal, un ensemble de facteurs solubles qui inhibent la croissance microbienne, et participent à lutter contre l'installation et la survie des micro-organismes

pathogènes sur la surface oculaire. Parmi ces facteurs, certains sont produits de façon constitutive à un faible niveau, permettant ainsi une protection basale contre divers pathogènes. Par ailleurs, certains facteurs peuvent voir leur production amplifiée en réponse à une menace pathogène et/ou à une inflammation. Comme cela a été vu en amont avec la production induite de mucines, le contingent actif de l'immunité innée de la surface oculaire est engagé dès lors qu'il existe une stimulation de la production de ces facteurs antimicrobiens.

Les principaux éléments rencontrés dans le film lacrymal et jouant un rôle de barrière chimique pour la cornée sont listés ci-dessous (Figure 8):

- Les lysozymes représentent 20 % à 40 % des protéines constituant la phase aqueuse du film lacrymal. Ces enzymes se lient aux parois cellulaires et y forment des pores, provoquant une lyse osmotique des bactéries Gram-positives et de certains agents fongiques. Leur action bactéricide s'exerce également par digestion enzymatique des membranes cellulaires bactériennes.
- Les lactoferrines représentent 20 % des protéines de la phase aqueuse du film lacrymal. Elles ont une activité bactériostatique en se liant aux cations bivalents comme l'ion ferreux, élément essentiel au métabolisme et à la croissance des agents microbiens. Leur action bactériostatique s'exerce également par la lyse des membranes des bactéries Gram-positives et Gram-négatives.
- Les lipocalines, représentant 25 % des protéines de la phase aqueuse du film lacrymal, agissent, empêchent également la croissance bactérienne et fongique par blocage de l'apport nutritif en Fer. Elles bloquent le fonctionnement des sidérophores qui permettent l'entrée du Fer dans les cellules microbiennes.
- La phospholipase A2 « sécrétoire » est une enzyme minoritaire de la phase lacrymale aqueuse (50 fois moins présente que les lysozymes). Elle a cependant une puissante activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positives en réalisant une hydrolyse du phosphatidylglycérol, principal phospholipide des membranes cellulaires bactériennes.
- Les peptides antimicrobiens cationiques sont variés. Les α -défensines, produites par les polynucléaires neutrophiles, se lient aux membranes cellulaires microbiennes chargées négativement, induisent des perturbations de l'homéostasie membranaire résultant en une mort cellulaire. La cathelicidine (LL-37) a une puissante activité anti-microbienne vis à vis des bactéries Gram-positives et Gram-négatives ainsi que certains virus. Son mode d'action présumé passerait par une perturbation des membranes microbiennes et des enveloppes virales. Les défensines et en particulier les β -défensines sont exprimées par les cellules épithéliales qui recouvrent les surfaces muqueuses comme la cornée. Elles sont similaires aux LL-37 de par leur large spectre d'activité antimicrobienne. En effet elles agissent contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les agents fongiques et les virus enveloppés. Elles ont par ailleurs un pouvoir régulateur sur différentes activités cellulaires comprenant le chimiotactisme de cellules immunitaires, la prolifération épithéliale, la sécrétion de cytokines, la stimulation de libération d'histamines par les mastocytes. Les protéines surfactantes A et D sont des lectines de type C produites par la glande lacrymale et par les cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales. Elles se lient aux fragments glucidiques de surface des cellules phagocytaires et des bactéries et favorisent ainsi la phagocytose tout en inhibant la croissance des bactéries Gram-négatives et leur adhésion

aux cellules cible. La protéine surfactante D prévient l'invasion de la cornée par *Pseudomonas aeruginosa*.

- Des Immunoglobulines A « sécrétoires » (sIgA) sont une forme dimérique issue de l'attachement d'une immunoglobuline de type A (IgA) avec un composant sécrétoire dérivé du récepteur aux IgA des cellules épithéliales. Les IgA sont produites par les cellules plasmiques dans la glande lacrymale et dans le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (CALT). Les sIgA ont un faible rôle d'activation du complément et d'opsonisation pour la phagocytose. Elles semblent agir en empêchant l'attachement d'un micro-organisme à la cellule hôte et en se liant à des molécules d'adhésion des agents pathogènes microbiens, provoquant alors leur agrégation et leur emprisonnement physique au sein du film lacrymal.
- Les protéines du complément et les protéines régulatrices du complément sont présentes de façon constitutive en petite quantité dans le film lacrymal. Elles sont issues du plasma, des polynucléaires neutrophiles et des cellules épithéliales de surface. L'activation du complément se fait principalement par la voie alterne, et permet la formation de complexes ciblant les membranes et capables de lyser les agents pathogènes et les cellules hôtes. Des protéines locales de régulation du complément, telles que les lactoferrines et les CD55 et CD59 membranaires portés par les cellules épithéliales, contrôlent l'activation inutile du complément afin d'éviter les dommages tissulaires qui peuvent y être associés. L'expression du complément est significativement augmentée dans le phénotype de l'œil fermé.
 - *Les systèmes de défense innés actifs*
 - Le rôle majeur des Toll-like receptors

Les *Toll-like receptors* (TLR) appartiennent au groupe des *Pattern recognition receptors* (PRR), des récepteurs qui reconnaissent des motifs moléculaires définis de pathogènes microbiens : les *Pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Les TLR sont exprimés par les granulocytes neutrophiles et les cellules présentatrices d'antigène telles que les macrophages et les DC (Matthews, 2008). Ils sont également exprimés par les cellules de l'endothélium cornéen, les kératocytes et les cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales (Brooks *et al.*, 2017). Ils constituent un répertoire hautement conservé entre espèces de Mammifères et sont numérotés de 1 à 10-15 selon le nombre de TLR identifiés dans l'espèce en question. Les TLR 2, 3, 4, 6, 9 et le PRR MD-2 ont été identifiés au sein de la cornée du cheval (Gornik *et al.*, 2011). Les PAMPs, molécules marqueurs d'une menace pour l'hôte, sont généralement des déterminants critiques de la fonction de l'agent pathogène (bactérie, virus, champignon, protozoaire). Les TLR détectent également des ligands endogènes associés aux troubles cellulaires (protéines produites lors de coup de chaleur, acides nucléiques...) et aux dommages des matrices extracellulaires (fibrinogène, fragments d'acides hyaluroniques...) (Redfern et McDermott, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017). Ils sont positionnés au sein de la membrane plasmique et/ou sur la membrane des endosomes en fonction de la nature de leurs ligands. La fixation du ligand sur le TLR entraîne l'activation d'une cascade d'événements intracellulaires. Ces événements se soldent par la transcription de gènes et la synthèse locale de différents types de molécules de défense et de communication intercellulaire : des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α), des chimiokines intervenant dans l'attraction de macrophages et de polynucléaires neutrophiles (IL-8, MIP-3 α), et des protéines antimicrobiennes telles que les β -défensines (Brooks *et al.*, 2017). La Figure 9 schématise de manière simplifiée les mécanismes d'activation des TLR et de transmission d'un signal de menace

microbienne au niveau de la surface oculaire. Les mucines du film lacrymal, produites à un niveau basal physiologique par les cellules épithéliales et les cellules à gobelet, peuvent voir leur production amplifiée par les récepteurs TLR ou par certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) (Gregory, 2010).

La spécificité de ligand des TLR est augmentée par la combinaison de ceux-ci en hétérodimères fonctionnels, mais également par la présence nécessaire de cofacteurs additionnels. Ces éléments en faveur de la spécificité de la défense, ajoutés à l'existence de mécanismes de régulation négative, permettent d'éviter une réponse inflammatoire innée non contrôlée, et donc de garantir une certaine tolérance immunitaire vis à vis de la flore cornéenne commensale et des autoantigènes (Matthews, 2008).

Enfin, le répertoire de TLR d'un individu est influencé en grande partie par son génotype mais également par son phénotype. Des anomalies ou des lacunes dans ce répertoire peuvent altérer les défenses immunes innées en augmentant la susceptibilité à l'infection cornéenne ou à l'inflammation excessive en réponse à une menace normalement inoffensive (Matthews, 2008 ; Brooks *et al.*, 2017).

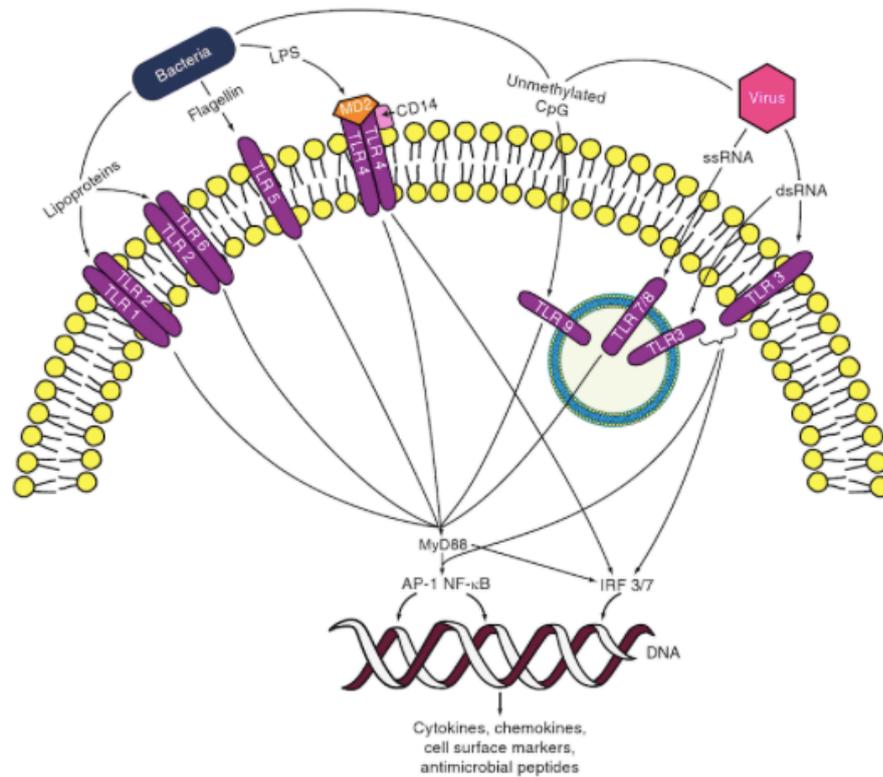
□ De l'initiation à l'amplification de l'immunité antimicrobienne innée

Les cytokines produites suite à l'identification d'une menace par les TLR permettent le recrutement et la séquestration de polynucléaires neutrophiles et de macrophages sur le site cornéen concerné. Le recrutement des neutrophiles est principalement contrôlé par deux chimiokines (MIP-2 et KC). Plusieurs modalités d'élimination des bactéries sont rencontrées : la phagocytose par ces cellules effectrices de l'immunité innée ; la production par ces cellules de dérivés actifs de l'oxygène ou la libération d'enzymes (cathepsine G, myelopéroxydase, lactoferrine, élastase). Ces cellules produisent alors des protéases lysosomales (*matrix metalloprotease*, protéases à sérine) permettant d'éliminer la menace. Les macrophages mis en jeu sont également des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et à ce titre des acteurs de l'immunité adaptative. L'élimination des virus est effectuée par les *Natural Killer* (NK), par des mécanismes qui ne dépendent pas de l'antigène en question. Les NK tuent les cellules infectées par un virus en libérant des perforines et des granzymes ou en se liant aux récepteurs inducteurs de mort cellulaire (Fas et TRAIL). L'enzymolyse mise en jeu constitue une potentielle menace pour l'hôte lui-même, et doit donc être régulée et freinée par des molécules inhibitrices des protéases présentes au sein de la cornée et dans le film lacrymal (Gregory, 2010).

□ De l'immunité innée à l'immunité acquise

La fixation des ligands aux TLR des DC induit leur maturation en amplifiant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des molécules de costimulation associées à ces cellules. Cette maturation facilite leur migration aux nœuds lymphatiques locaux où elles interagissent avec les lymphocytes T (LT) naïfs, permettant ainsi une activation de l'immunité adaptative (Brooks *et al.*, 2017).

Figure 9 : L'activation de l'immunité innée par la reconnaissance microbienne par les TLRs au niveau des cellules épithéliales cornéenne (schéma simplifié des mécanismes connus en ophtalmologie humaine) (McDermott, 2011)



Les TLR font le lien entre l'extracellulaire et l'intracellulaire. Ce schéma illustre les principaux TLR exprimés par les cellules épithéliales de la surface cornéenne humaine ainsi que les types de ligands exogènes (bactériens et viraux) auxquels ils se rapportent. Les voies de signalisation intracellulaires sont présentées sans leurs détails moléculaires.

ssRNA : ARN simple brin ; dsRNA : ARN double brin ; MyD88 : *myeloide differentiation protein 88* ; IRF 3/7 : *interferon regulatory factor 3/7* ; AP-1 : *activating protein 1* ; NF-κB : *nuclear factor κB*

b. Immunité acquise et mécanismes de défense spécifiques

- *Le rôle de la conjonctive*

La conjonctive, et en particulier le tissu lymphoïde qui lui est associé (CALT), joue un rôle essentiel dans la surveillance immunitaire acquise de la surface oculaire. Le CALT est composé d'un tissu lymphoïde diffus constitué essentiellement de LT CD8+ cytotoxiques intraépithéliaux, ainsi que de LT CD4+ auxiliaires accompagnés de rares lymphocytes B (LB) au niveau de la *lamina propria*. Des follicules lymphoïdes sont également présents dans le CALT, ils regroupent des LB entourés de LT parafolliculaires et sont proche du réseau vasculaire sanguin (Matthews, 2008).

Lors d'exposition de la surface oculaire à des antigènes étrangers solubles, particulières ou microbiens, les TLR de DC et macrophages localisés en région conjonctivale épithéliale ou sous-épithéliales vont se lier aux ligands présents. Ces cellules vont alors présenter les peptides antigéniques issus de l'internalisation puis de la dégradation de ces antigènes via le CMH de classe I ou II, et activer l'expression de molécules de costimulation. Ces CPA conjonctivales vont migrer vers la zone conjonctivale sous-muqueuse où des LT naïfs, ainsi que quelques LB, sont présents de façon diffuse. Lors d'agression par un pathogène intracellulaire, c'est la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui domine, permise par la voie dite « Th1 ». Il se produit une expansion clonale des LT CD8+ suivie de leur différenciation en LT CD8+ cytotoxiques. La présentation des peptides antigéniques par les CPA via le CMH de classe I permet à ces LT d'orienter leur cytotoxicité vers les cellules infectées exprimant alors ce même complexe à leur surface membranaire. Lorsque le CALT fait face à un agent pathogène extracellulaire c'est, cette fois-ci, la réponse immunitaire à médiation humorale qui est favorisée. Pour cela, les peptides antigéniques sont présentés par les CPA aux LT CD4+ via le CMH de classe II, induisant leur orientation dans la voie dite « Th2 ». Ainsi, ces LT produiront des cytokines permettant l'activation des LB et donc une production d'anticorps. Les LT de la voie Th1 interviennent dans l'activation des macrophages et dans l'hypersensibilité retardée. Ceux de la voie Th2 interagissent avec les LB, promulguant alors la production d'anticorps neutralisants et d'IgE. Enfin les LT de type Th17 sont impliquées dans le recrutement de neutrophiles et de LT régulateurs (Treg). De plus, la permissivité propre de l'hôte envers les réponses Th1 et Th2 pourrait également influencer l'orientation de la réponse immune adaptative (Brooks *et al.*, 2017). La Figure 10 illustre les voies d'activation des LB et LT au sein du CALT.

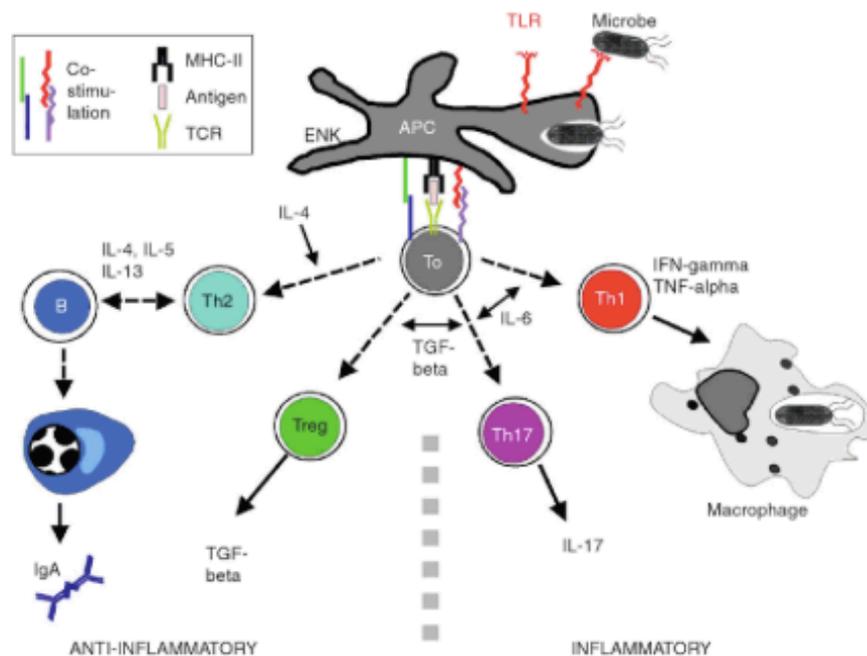
L'épithélium conjonctival associé aux follicules contient uniquement des CPA spécialisées, les cellules M, qui captent et transportent l'antigène jusqu'aux cellules lymphoïdes folliculaires naïves. Il y a alors activation de la réplication des LB et initiation de la commutation isotypique des chaînes lourdes des IgM en IgG et IgE ou en IgA dimériques. Le type d'immunoglobulines produites est notamment influencé par le type d'expansion clonale T. L'intervention des cellules M garantit une réponse tolérogène fondamentale pour l'homéostasie microbienne de la surface oculaire saine (Brooks *et al.*, 2017).

- *Activations cellulaires et migrations au sein de la cornée*

Des DC sont présentes au sein de l'épithélium cornéen et du stroma antérieur. Les cellules localisées à proximité du limbe sont matures, c'est-à-dire qu'elles sont capables d'exprimer le CMH de classe II. En l'absence de menace pathogène, les DC localisées au centre de la cornée sont, elles, immatures. Lors de menace ou d'atteinte de l'intégrité cornéenne, les cytokines pro-inflammatoires libérées dans le film lacrymal vont induire une activation du CMH II et des molécules de costimulation des DC de la cornée centrale ainsi qu'une migration des DC matures du limbe vers

le centre de la cornée. La cornée acquiert alors un profil immunoréactif (Brooks *et al.*, 2017). Lors d'inflammation de la cornée, les DC matures porteuses d'antigène vont migrer vers les nœuds lymphatiques grâce à des molécules d'adhésion cellulaire et à des chimiokines. Elles y présenteront les épitopes aux LT (Hamrah et Dana, 2011).

Figure 10 : La mise en place de l'immunité adaptative au niveau du CALT (Knop et Knop, 2011)



Ce schéma illustre les modes d'activation des cellules effectrices B et T au sein du CALT chez l'Homme. Les CPA présentent les antigènes par le CMH de type II. Les cellules T CD4+ naïves (To), interagissent avec l'antigène porté par ce CMH via leur TCR. Cette interaction est assistée et modulée par des molécules de costimulation et l'activation lymphocytaire induite est influencée par l'environnement cytokinique et microbien. Plusieurs types de cellules T CD4+ auxiliaires peuvent être favorisés. Ces cellules diffèrent par leur fonction et les cytokines qu'elles synthétisent. Par défaut, le CALT s'oriente davantage vers une réponse anti-inflammatoire. La présence d'IL-4 induit une orientation des To vers la voie Th2 dont le message cytokinique (IL-4, IL-5, IL-13) donne le signal d'une conversion des cellules B en plasmocytes sécréteurs d'IgA. Il favorise également l'activation des cellules To en cellules T régulatrices (Treg) qui produisent le facteur anti-inflammatoire TGF- β . Lorsqu'une menace microbienne est détectée par l'intermédiaire des TLR et que l'environnement cytokinique en IL-6 est amplifié, l'activité du CALT bascule vers l'inflammation. Les cellules To s'activent alors en cellules T CD4+ auxiliaires des voies Th17 et Th1. Les cellules de la voie Th1 contribuent à l'élimination de la menace microbienne par les macrophages.

c. Le privilège immunitaire de la cornée

L'anatomie fonctionnelle de la cornée est délicate et menacée par l'inflammation excessive. Le statut immunitaire privilégié de la cornée et de son microenvironnement permet d'adapter et de réguler les mécanismes immuns. Les caractéristiques anatomiques et mécanismes participant au privilège immunitaire sont intracornéens et extracornéens, ils ont été pour partie évoqués en amont et sont regroupés ici.

- *Le privilège angiogénique de la cornée*

Toute cornée normale ne comporte ni vaisseaux sanguins ni vaisseaux lymphatiques, particularité déterminante pour le maintien de la transparence cornéenne et du privilège immun. Le privilège angiogénique limite la présentation des antigènes au système immunitaire. Lors de kératite, des modifications dans l'équilibre physiologique dynamique entre procédés pro-angiogéniques et anti-angiogéniques en faveur de ces derniers peut conduire à une néovascularisation cornéenne. Lors d'atteinte de la cornée avec perte de substance, cette néovascularisation constitue une étape normale des mécanismes de cicatrisation. Une fois que l'inflammation est levée, la néovascularisation est généralement réversible, mais il peut arriver lors de longues évolutions que cette néovascularisation soit à l'origine d'une opacification de la cornée persistante. Des molécules anti-angiogéniques ont une expression constitutive dans l'épithélium et le stroma cornéen (VEGFR-3 et TSP-1,2) (Brooks *et al.*, 2017), de plus, des peptides tels que l'angiostatine, la thrombospondine et le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire, mais aussi l'antagoniste au récepteur de l'IL-1 sont exprimées aux niveaux épithélial et endothélial (Matthews, 2008).

- *Le contingent intra-cornéen du privilège immunitaire*

Au delà du privilège angiogénique, un état de veille immunitaire atténuée et à tendance tolérogène est présent au sein de la cornée. Les CPA présentes au sein de la cornée constituent une population principalement immature c'est à dire sans CMH de classe II et molécules de costimulation nécessaires à la stimulation des LT. Les rares CPA matures sont localisées au niveau de l'épithélium et du stroma superficiel en région périlimbique, perdant ensuite de façon centripète l'expression de leurs molécules de costimulation (Matthews, 2008). Ces CPA immatures (qui sont en fait des DC et plus précisément des cellules de Langerhans dans l'épithélium) génèrent une anergie ou une délétion des LT et permettent ainsi une tolérance locale vis-à-vis des antigènes endogènes et exogènes (Hamrah et Dana, 2011).

Les LT activés et les neutrophiles (Matthews, 2008) sont exclus de la cornée grâce à l'expression de Fas ligand (CD95L) à la surface des cellules de l'épithélium et de l'endothélium cornéen. En effet, ces ligands se lient aux cellules Fas⁺ telles que les neutrophiles et les LT activés et induisent leur apoptose. L'induction de l'apoptose est cependant dépendante du microenvironnement moléculaire, en effet un contexte pro-inflammatoire avec l'expression de TNF favorisera l'apoptose tandis que la présence de TGB- β 2 dans la phase lacrymale aqueuse empêchera cette apoptose lors de greffe cornéenne. Le ligand Fas aura également un effet inhibiteur sur la néovascularisation car les cellules endothéliales vasculaires sont Fas⁺. Les cellules de l'endothélium cornéen expriment à la fois Fas et son ligand mais sont protégées par la protéine anti-apoptotique Bcl-2. D'autres ligands inducteurs d'apoptose liés aux cytokines sont exprimés et peuvent avoir des fonctions comparables (TRAIL) (Brooks *et al.*, 2017).

Les cellules de l'endothélium cornéen sont également singulières par leur capacité de protection vis-à-vis des atteintes à médiation immune. En effet, elles expriment peu le CMH de classe I et échappent ainsi à l'action des LT cytotoxiques. De plus, elles sont capables d'échapper à leur destruction par les cellules NK qui devraient alors les considérer comme du « non soi ». Il a été montré, chez la souris et l'Homme, que c'est l'expression de molécules inhabituelles s'apparentant au CMH de classe I qui empêche l'intervention des cellules NK et leur passage au travers de l'endothélium. Ces molécules auraient également un effet inhibiteur sur la prolifération locale des LT CD4+ et déviaient la réponse immune vers la voie Th2 (Matthews, 2008).

- *Contingent extra-cornéen du privilège immunitaire*

Le film lacrymal contient des cytokines pro- mais également anti-inflammatoires ainsi que des inhibiteurs des métalloprotéases, qui sont sécrétés par les glandes lacrymales, les cellules épithéliales cornéennes ainsi que le tissu lymphoïde associé à la conjonctive. Des peptides immunosuppresseurs et anti-angiogéniques sont présents dans le film lacrymal (TGF β , α MSH, *vasoactive intestinal polypeptide*). Les IgA présentes par défaut dans le film lacrymal ont un effet direct antimicrobien sans fixation au complément. Elles interagissent également avec d'autres composants du film lacrymal et ont alors un effet stabilisateur des cellules polymorphonucléées et protègent par conséquent la cornée d'une lyse amplifiée.

On retrouve également de nombreux acteurs du privilège immunitaire au sein de l'humeur aqueuse, il s'agit de peptides et neuropeptides immunomodulateurs (TGF- β , α -MSH, VIP, somatostatine...). Ils ont une activité inhibitrice sur l'activité des macrophages. Le neuropeptide α -MSH et la cytokine immunosuppressive TGF- β activée exercent l'essentiel de l'activité de suppression de l'activité des cellules T au sein de l'humeur aqueuse, et ils agissent en synergie pour convertir les cellules CD4+ Th1 de la chambre antérieure en cellules Treg. Ces cellules Treg vont elles-mêmes dévier de manière autocrine les cellules Th1 environnantes vers la voie « régulatrice ». Le rôle des cellules Treg est essentiel à la tolérance aux autoantigènes. La voie Th1 est également limitée par l' α -MSH et la TGF- β en agissant directement sur les CPA, et la TGF- β joue un rôle important pour le maintien du statut immature des DC du centre de la cornée.

La déviation immunitaire de la chambre antérieure (ACAID) est un mécanisme complexe mettant en jeu plusieurs types de cellules, le système nerveux sympathiques et différents organes dont le thymus et la rate. Elle permet une régulation négative spécifique d'antigène des réponses induites par les LT lorsque des antigènes atteignent la chambre antérieure. Ce mécanisme participe à diminuer le risque de maladies immunoinflammatoires de la chambre antérieure et cela protège donc la cornée des lésions potentiellement induites par proximité.

2. Kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval

A. Epidémiologie

Les kératites à médiation immune (KMI) ont été décrites chez le cheval adulte à l'échelle mondiale, et de façon documentée aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et plus récemment en France. Des particularités de présentation clinique ont été décrites par les vétérinaires de ces différents pays. Sur le terrain, certains vétérinaires observent une sensibilité accrue de certains morphotypes équins, ou certaines races, à des présentations cliniques particulières. Cependant, les rares études portant sur les KMI ne montrent pas de prédisposition sexuelle ou raciale (Brooks *et al.*, 2017). Dans une étude rétrospective menée par Gilger *et al.* (2005), l'âge moyen des chevaux lors du diagnostic de KMI était de 11,8 ±3,6 ans aux Etats-Unis, toutes présentations cliniques confondues.

B. Étiopathogénie

L'étiologie et la pathogénie exactes des KMI demeurent inconnues et les publications traitant ces sujets sont rares.

a. Étiologie

Plusieurs hypothèses sont soulevées au sujet de l'étiopathogénie et des facteurs susceptibles d'influencer l'expression clinique de la réponse immunoinflammatoire dans les cas de KMI. En premier lieu, des antigènes viraux ou bactériens ou des épitopes microbiens séquestrés dans la cornée, pourraient être directement responsables des KMI, ou indirectement en agissant par imitation moléculaire de protéines cornéennes. Des réactions immunologiques croisées entre des protéines cornéennes et des leptospires ou des épitopes de nature nucléotidique sont possibles (Parma *et al.*, 1985 ; Parma *et al.*, 1997 ; Lucchesi et Parma, 1999 ; Lucchesi *et al.*, 2002). Il semblerait qu'un intérêt croissant soit porté sur le rôle des interactions entre ligands endogènes et TLR dans les maladies auto-immunes et inflammatoires non infectieuses (Matthews, 2008). Comme cela a été montré dans le cas de kératites auto-immunes expérimentales chez la souris, le démasquage d'auto-antigènes cornéens et la propagation alors induite d'épitopes pourrait également être impliqués (Parma *et al.*, 1985 ; Parma *et al.*, 1997 ; Lucchesi et Parma, 1999 ; Lucchesi *et al.*, 2002).

Certains vétérinaires soupçonnent très fortement une origine virale de certaines KMI qualifiées de kératopathies ponctuées. Cette théorie est appuyée notamment par la réponse favorable au traitement antiviral alors que le traitement anti-inflammatoire seul par voie générale et locale n'est pas efficace. Lors d'une infection par les virus herpétiques équins de type 2 (EHV-2) ou de type 5 (EHV-5), les cellules épithéliales respiratoires et oculaires sont lysées et le virus pénètre alors les cellules endothéliales, lymphocytes et les nœuds lymphatiques afférents. Puis, le virus persiste dans l'organisme en alternant des phases de latence et des phases de réactivation dites « lytiques » apparaissant à la faveur d'un stress immunitaire (Slater, 2016). Cette pathogénie avec des phases d'expression antigénique, si on l'applique à la cornée, pourrait en partie expliquer l'immunocompétence acquise par l'œil dans certaines situations. En prenant en compte cette théorie, le rappel vaccinal contre les herpesvirus pourrait être discuté chez les chevaux atteints de KMI, notamment dans le cas de kératopathies ponctuées (Launois, 2016).

b. Pathogénie

Une étude portant sur des KMI stromales superficielles a mis en évidence par immunohistochimie une pathogénie impliquant majoritairement les LT avec mise en jeu aussi bien des LT cytotoxiques que des LT auxiliaires. Par ailleurs, les immunoglobulines mises en évidence au sein des prélèvements de cornées n'ont pas été retrouvées dans le sérum et dans l'humeur aqueuse des chevaux de cette étude, mettant alors en doute l'implication de l'immunité humorale dans la pathogénie de ces KMI (Pate *et al.*, 2012). Une étude récente visant à mettre en évidence et identifier des autoantigènes dans la cornée de chevaux atteints de KMI a montré la présence, chez certains d'entre eux, d'une auto-immunité humorale envers la maspine cornéenne équine, une protéine de la famille des inhibiteurs des protéases à sérine. Cette molécule régule l'adhérence des fibroblastes stromaux cornéens et inhibe l'angiogenèse lors de la cicatrisation de la cornée. Une attaque auto-immune contre la maspine pourrait expliquer les symptômes oculaires observés dans les cas de KMI : néovascularisation cornéenne, l'infiltrat cellulaire et l'œdème cornéen. Cependant, malgré ces résultats, cette étude n'a pas permis de montrer que la KMI était une affection auto-immune associée à la présence d'auto-anticorps sériques (Braus *et al.*, 2017). De plus, il ne faut pas omettre que la KMI demeure une présentation clinique qui peut éventuellement être associée à des causes variées.

Vraisemblablement, les événements cellulaires et moléculaires menant aux différents phénotypes de KMI sont complexes. Dans la cornée immunologiquement instable, le privilège immunologique serait dépassé laissant se former des synapses entre LT et CPA inductrices de cascades croisées de cytokines. Ces événements entraîneraient une réponse pro-inflammatoire amplifiée favorisant l'angiogenèse et le chimiotactisme d'autres cellules de l'immunité. La néovascularisation associée à une atteinte ou une chirurgie cornéenne est une cause possible d'atteinte du privilège immunologique de la cornée et du segment antérieur. Cependant, seulement peu de chevaux développent une KMI suite à un traumatisme cornéen. Ce constat, ajouté à la variabilité des présentations cliniques des KMI sans historique de trauma cornéen, concourt à envisager des processus étiopathogéniques sous jacents complexes (Brooks *et al.*, 2017).

L'une des principales caractéristiques cliniques des KMI est l'absence d'uvéite antérieure et cela même dans les cas d'atteinte profonde d'apparence agressive (Matthews, 2008). Cette caractéristique amène à penser que la déviation immunitaire associée à la chambre antérieure (ACAID) ne serait pas atteinte lors de KMI.

Des facteurs susceptibles d'influencer l'intensité de la réponse immunitaire et son expression clinique dans les cas de KMI sont proposés. La quantité et le type d'antigène impliqué ainsi que sa localisation et ses moyens de présentation pourraient expliquer la variabilité des présentations cliniques de KMI (Gilger *et al.*, 2005 ; Brooks *et al.*, 2017). D'autre part, l'environnement immun cornéen et péri-cornéen au moment de la présentation antigénique, notamment, l'étendue d'une éventuelle néovascularisation, le profil cytokinique de la matrice extracellulaire cornéenne et de l'humeur aqueuse, ainsi que le degré d'efficacité des mécanismes d'apoptoses contrôlant l'exclusion cornéenne des LT, sont autant d'éléments pouvant potentiellement peser sur le dérèglement du privilège immun et angiogénique cornéen lors de KMI (Mo *et al.*, 2007 ; Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017). Enfin, le rôle d'éventuels facteurs génétiques, aujourd'hui inconnus, pourrait être déterminant dans cette affection (Matthews et Gilger, 2010). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiopathogénie des KMI et déterminer ce qui fait que l'espèce équine soit davantage sujette, voire sensible, aux affections oculaires à médiation immune par rapport aux autres espèces (Gilger *et al.*, 2005 ; Matthews, 2008).

C. Critères de diagnostic

Pour diagnostiquer une KMI, les critères suivants doivent être vérifiés (Matthews, 2000 ; Gilger *et al.*, 2005):

- Présence d'une opacité cornéenne chronique (plus de trois mois d'évolution) ou récurrente ;
- Présence d'une lésion cornéenne compatible avec un infiltrat d'origine inflammatoire, d'une néovascularisation cornéenne et/ou d'œdème cornéen ;
- Absence d'ulcère cornéen.
- Absence d'uvéite antérieure ;
- Signes d'inconfort oculaire modérés à absents ;
- Absence de microorganismes détectés par cytologie, histopathologie ou culture ;
- Amélioration clinique objectivée sous traitement anti-inflammatoire.

Lors de suspicion de KMI, un prélèvement devrait être effectué en vue d'une cytologie et d'une culture bactérienne pour exclure une étiologie infectieuse. Si le doute subsiste, une kératectomie superficielle peut être réalisée en vue d'un examen d'histopathologie avec coloration spécifique et si possible immunomarquage et PCR (*Polymerase chain reaction*) pour détecter l'éventuelle présence d'ADN viral ou microbien (Matthews et Gilger, 2010). Cependant, le diagnostic d'herpesvirose par PCR peut donner un résultat positif dans des cas non viraux de kératopathie stromale superficielle ou profonde. En effet les virus herpétiques équins de type 2 et 5 sont retrouvés chez de nombreux chevaux sains (Launois, 2016).

D'autres types de lésions oculaires peuvent être observés dans certaines KMI (Brooks *et al.*, 2017) :

- Une bulle épithéliale transitoire dont la présence est souvent accompagnée de signes d'inconfort oculaire ;
- Une hyperhémie conjonctivale ;
- Une pigmentation superficielle et stromale ;
- Une minéralisation sous-épithéliale et stromale ;
- Une fibrose stromale dans les cas de KMI stromale chronique ;
- Une hémorragie stromale ;
- Des vaisseaux cornéens « fantômes ».

D. Diagnostic différentiel

Un large panel de lésions non spécifiques peut être observé lors de KMI. Ainsi, la démarche diagnostique devra mener à considérer un diagnostic différentiel comprenant d'autres affections cornéennes ulcératives ou non ulcératives.

a. Autres kératopathies non ulcératives

- *Les kératites éosinophiliques*

Les kératites éosinophiliques font partie du syndrome des kératites à médiation immune. En effet, elles présentent de grandes similitudes en terme de lésions avec les autres présentations de kératites à médiation immune, et leur pathogenèse est probablement dysimmunitaire malgré leur origine primitive ulcérate connue (Matthews et Gilger, 2010). La réaction inflammatoire éosinophilique constituerait une réaction d'hypersensibilité retardée à des allergènes environnementaux ou parasitaires, d'où une occurrence plus marquée en période estivale. Cette affection est généralement bilatérale avec initialement la présence d'un blépharospasme modéré à sévère, d'un chémosis, d'une hyperhémie conjonctivale et d'un épiphora faisant état d'un inconfort oculaire avéré, pouvant néanmoins être d'intensité différente en fonction des cas. Un écoulement caséux et muqueux est caractéristique de cette affection. La cornée présente des plaques nécrotiques et caséuses de couleur grise à rose-blanchâtre recouvrant fréquemment un ulcère cornéen superficiel et associé à un œdème périlésionnel. Ces plaques peuvent, plus rarement, se présenter sous forme d'un infiltrat jaunâtre périlimbique stromal profond dense et bien délimité, ou bien sous la forme de petits foyers caséux superficiels multiples. Le processus commence typiquement au niveau de la cornée ventro-nasale ou ventrale périphérique pour s'étendre vers la cornée axiale (Ramsey *et al.*, 1994 ; Yamagata *et al.*, 1996 ; Cutler, 2004 ; Lassaline-Utter *et al.*, 2013). Les lésions sont donc souvent cachées initialement sous la membrane nictitante. Une néovascularisation peut être observée, pouvant être fortement développée en région périlésionnelle. Des excréments jaunes (granules de soufre) peuvent être observées (Brooks *et al.*, 2017). Certaines kératites éosinophiliques s'autorégulent et, le plus souvent, se résolvent après huit à 12 semaines, mais un tiers environ des cas récidivent les années suivantes (Lassaline-Utter *et al.*, 2013).

- *Kératopathie bulleuse*

La kératopathie bulleuse consiste en un dysfonctionnement de l'endothélium cornéen aboutissant en un œdème cornéen dû à une entrée d'eau non régulée dans le stroma. L'apparition de cet œdème dense est généralement rapide, d'abord en région cornéenne ventrale moyenne puis s'élargissant à toute la cornée. L'hyperhydratation du stroma peut entraîner une dissection hydrique de l'interface entre stroma et épithélium et la formation d'une bulle. Ces bulles peuvent éclater spontanément ou être érodées par la friction palpébrale, donnant lieu à une érosion superficielle génératrice d'un inconfort oculaire léger. Une néovascularisation périlimbique stromale moyenne peut se mettre en place (Launois, 2016 ; Brooks *et al.*, 2017).

- *Les dégénérescences cornéennes*

Les affections dégénératives de la cornée se développent à la suite d'une atteinte du segment antérieur de type traumatique ou inflammatoire.

La minéralisation cornéenne superficielle ou stromale est souvent associée à une maladie inflammatoire du segment antérieur. Il s'agit notamment d'une complication des uvéites chroniques sévères chez le cheval (Brooks, 2005 ; Launois, 2016). Lors de minéralisation superficielle, les dépôts se situent sous la membrane basale de l'épithélium cornéen. Ce type de dégénérescence est retrouvée lors de kératites non ulcératives et lors d'uvéites endogènes. Les dépôts de sels de calcium suivent généralement un patron dessiné par la fente palpébrale, la cornée périphérique demeurant généralement sans minéralisation. Des dépôts de grand format peuvent induire une

surélévation de la surface cornéenne favorisant la perte de substance épithéliale pouvant aller jusqu'à l'ulcération superficielle. Les kératites chroniques ou récurrentes et les uvéites récurrentes peuvent avoir pour séquelles une minéralisation du stroma cornéen antérieur ou central. Ces minéralisations produisent une opacification dense au niveau de la fente palpébrale quand elles sont associées à une uvéite, ou localisée en regard de la zone inflammatoire dans le cas de kératite.

La kératopathie linéaire est une dégénérescence cornéenne d'étiopathogénie non déterminée. Il s'agit d'une opacité cornéenne linéaire et réfractile correspondant à un amincissement de la membrane de Descemet. Cette lésion est observée sur des yeux par ailleurs sans anomalie (Brooks *et al.*, 2017), mais aussi chez des chevaux avec glaucome ou à risque d'en développer (Brooks, 2005). L'opacité est sans œdème associé et garde une largeur de moins de 1 à 2 mm avec de très rares ramifications.

- *Abcès stromal*

L'abcès stromal peut apparaître à tout niveau de l'épaisseur stromale, de la zone superficielle jusqu'à la région adjacente à la membrane de Descemet, aussi bien en région cornéenne centrale que plus périphérique. Il est caractérisé par la présence d'un infiltrat cellulaire stromal blanchâtre à jaune pouvant être focal et bien délimité, ou bien avoir des bords flous et diffus avec d'éventuelles extensions dans le stroma adjacent (Launois, 2016). Bien souvent, les stades précoces donnent l'impression d'un processus de gravité atténuée, l'examen oculaire ne permettant de constater qu'un traumatisme cornéen mineur avec une discrète uvéite antérieure. Mais avec l'évolution et la progression de l'abcès, une iridocyclite secondaire apparaît, pouvant être légère à fulminante avec amplification des signes de douleur oculaire jusqu'à une possible perte de vision. Un œdème cornéen est également présent. Une néovascularisation le plus souvent profonde se met en place à partir d'un secteur limbique délimité adjacent à l'abcès. Dans le cas d'abcès stromal localisé en région cornéenne centrale cette néovascularisation est localisée à un secteur limbique, à la différence de la néovascularisation parvenant de tout le limbe lors d'ulcère central. Des cas d'abcès stromaux uniques ou multiples sont recensés. Le test de coloration à la fluorescéine donne généralement un résultat négatif, mais une fixation très focale du colorant est parfois obtenue, signe d'une probable microponction épithéliale. En effet, les abcès stromaux peuvent se former à la faveur d'un étroit défaut épithélial qui entraîne une multiplication des cellules épithéliales et leur migration anormale dans la lacune entraînant avec elles des agents infectieux ou des corps étrangers au sein du stroma. Cependant, les présentations et évolutions variées sont le reflet de processus étiopathogéniques en réalité plus complexes et qui demeurent en partie à l'étude. Les abcès stromaux profonds, adjacents à l'endothélium cornéen, peuvent se rompre dans la chambre antérieure, générant alors une amplification de la douleur oculaire et des signes d'uvéite antérieure (Hendrix *et al.*, 1995 ; Brooks, 2005 ; Henriksen *et al.*, 2013 ; Brooks *et al.*, 2017).

Une caractéristique de certains abcès stromaux est leur évolution clinique avec alternance de période de douleur oculaire aiguë avec opacification de la cornée et uvéite antérieure, et de périodes où les signes cliniques sont beaucoup plus discrets. Dans les cas de récurrence d'abcès stromal, les lésions apparaissent souvent de couleur orangée (Brooks *et al.*, 2017).

- *Onchocercose*

Elle se manifeste cliniquement par une conjonctivite marquée par des nodules limbiques et un vitiligo conjonctival en région temporale. Dans les cas de kératite, on note des opacités stromales blanchâtres à proximité du limbe ainsi qu'un œdème cornéen diffus et une néovascularisation.

L'ulcération cornéenne semble être un constat très peu fréquent. Une fibrose stromale et une néovascularisation peuvent apparaître lors d'évolution chronique. Une uvéite antérieure peut également être présente, souvent associée à un inconfort oculaire augmenté (Launois, 2016 ; Brooks *et al.*, 2017).

b. Kératopathies ulcératives

- *Kératite ulcéreuse bactérienne ou fongique*

De manière générale, les kératites ulcéreuses bactériennes produisent un inconfort oculaire avec présence d'un blépharospasme, d'un épiphora et d'une photophobie. Un écoulement muqueux à purulent est également observé. La kératite ulcéreuse bactérienne peut débuter par de légères érosions cornéennes ou un ulcère superficiel, observables en transillumination oblique et via la rétention de la fluorescéine. Lors de kératite ulcéreuse bactérienne aiguë, il peut arriver qu'il n'y ait ni néovascularisation, ni uvéite associées. Cette apparence alors bénigne associée à l'évolution lente et parfois indolore masque la gravité réelle de l'affection. La progression bactérienne dans l'épaisseur cornéenne peut néanmoins être évidente avec l'apparition d'un œdème cornéen, d'une néovascularisation cornéenne superficielle et profonde, et d'une uvéite réflexe. Une kératomalacie peut apparaître. L'évolution en profondeur peut atteindre la membrane de Descemet et donner lieu à une descémétocèle voire même une perforation cornéenne (Brooks *et al.*, 2017).

Les kératomycozes ulcératives varient en fonction de la profondeur de l'atteinte cornéenne : de l'ulcère stromal superficiel à moyen jusqu'à la kératomalacie profonde. Certains préalables cliniques avant l'apparition d'un tel ulcère sont parfois observés tels que l'instabilité du film lacrymal induite par un champignon, ou encore des kératomycozes épithéliales ou subépithéliales. La douleur oculaire et l'uvéite antérieure induites par la réaction inflammatoire sont sévères. Les signes cliniques regroupent une rétention de la fluorescéine, une kératomalacie, un myosis, un hypopyon, la formation de fibrine dans la chambre antérieure, un blépharospasme, un épiphora et une photophobie. On distingue deux formes cliniques principales avec soit un ulcère plutôt superficiel entouré d'un infiltrat cellulaire lui-même délimité par une zone curviligne sans stroma qualifiée de sillon, soit un ulcère plus profond avec ou sans prolapsus iridien. Le sillon serait un mécanisme de l'immunité innée, il apparaît souvent relativement rapidement et, en général, n'entoure pas entièrement l'infiltrat (Brooks *et al.*, 2017).

- *Kératites supposées virales*

Les kératites soupçonnées d'être d'origine virale sont unilatérales et associées à une douleur oculaire marquée, un épiphora, une hyperhémie conjonctivale et un myosis. Il existe deux présentations cliniques différentes. Dans la première, de fines fissures épithéliales retiennent la fluorescéine. Ces fissures peuvent éventuellement se rejoindre et même conduire à la formation d'un ulcère superficiel « en carte de géographie ». Dans la seconde présentation, les érosions épithéliales, voire ulcères superficiels, sont multiples et focaux, mesurant moins d'un demi millimètre de diamètre. Un œdème périlésionnel stromal antérieur est présent et une néovascularisation peut apparaître dans les cas évoluant de façon chronique. Lors de kératites attribuées à EHV-2 ou EHV-5, des opacités multifocales subépithéliales ou épithéliales basales apparaissent sur la cornée centrale. Ces lésions sont généralement positives à la fluorescéine et au rose Bengale et peuvent être accompagnées d'une néovascularisation superficielle. La réalisation de PCR (quantitative ou non) pour la recherche de virus sur frottis conjonctival est souvent décevante. Enfin, une uvéite peut

être présente dans les cas aigus de kératite supposée virale, mais il se pourrait également que les lésions cornéennes soient secondaires à une uvéite antérieure réfractaire (Brooks *et al.*, 2017).

- *Kératopathie ulcéreuse chronique*

L'ulcère cornéen indolent, ou kératopathie ulcéreuse chronique, correspond à un défaut de cicatrisation totale d'un ulcère cornéen superficiel. Il s'agit d'un ulcère qui n'a toujours pas cicatrisé après un laps de temps normalement suffisant (sept à 10 jours au minimum en fonction de la taille de l'ulcère) (Cutler, 2004). On qualifie cet ulcère d'ulcère « à bords décollés ». Un inconfort oculaire est observé, le cheval présentant couramment un blépharospasme, un épiphora, une hyperhémie et un œdème de la conjonctive palpébrale. La zone de perte de substance cornéenne retient la fluorescéine, et, de façon caractéristique, les marges de l'ulcère révèlent un passage du colorant sous le front de réépithélialisation. Le stroma antérieur est moyennement à fortement voilé et une néovascularisation est présente. Parfois, lors d'érosion sans complication, un infiltrat cellulaire stromal antérieur est observé sous la forme d'une opacification jaunâtre de la lésion. Enfin, dans certains cas, un myosis, un effet Tyndall et/ou une hypotonie sont présents, signes d'une uvéite antérieure secondaire (Brooks *et al.*, 2017).

- *Les carcinomes cornéens à cellules squameuses*

Le carcinome cornéen à cellules squameuses prend origine le plus souvent au niveau du limbe latéral, mais peut également apparaître initialement en région strictement cornéenne ou conjonctivale. Les lésions initiales sont communément nodulaires, roses à blanches, charnues et plus ou moins élevées. Une infection secondaire ou une nécrose peuvent se surajouter et fragiliser la tumeur. Le cheval ne montre que de faibles signes d'inconfort oculaire et peut éventuellement présenter une uvéite antérieure minime (Brooks *et al.*, 2017).

Le carcinome *in situ* de la conjonctive, de la cornée ou du limbe se limite à une atteinte de l'épithélium, il est souvent asymptomatique dans les stades précoces. La seule observation éventuellement réalisée au début est la présence d'une petite masse irrégulière blanche à rose. Le tissu tumoral retient le rose Bengale, ce qui permet une évaluation précise de l'étendue du processus qui dépasse généralement les limites lésionnelles devinées à l'œil nu. L'évolution de la tumeur lui donne un aspect de plaque épaisse superficielle, de texture granuleuse et de couleur blanchâtre à grisâtre. Une vascularisation tumorale est présente (Brooks *et al.*, 2017).

E. Classification des différentes présentations cliniques

Les kératites à médiation immune non éosinophiliques constituent un groupe relativement hétérogène d'affections cornéennes non ulcératives et idiopathiques, qui semblent être causées par un dérèglement de la réponse immunitaire, notamment la réponse adaptative. Le large panel de présentations cliniques répondant à cette définition laisse supposer que ce syndrome admet plusieurs processus étiopathogéniques (Brooks *et al.*, 2017).

Les kératites à médiation immune non éosinophiliques regroupent, en premier lieu, des présentations cliniques qui sont classées suivant le type et la profondeur des lésions observées, mais également suivant l'évolution de ces lésions et la réponse au traitement anti-inflammatoire ou immunomodulateur. De plus, le pannus et l'épisclérokératite sont inclus également dans les kératites à médiation immune. Il s'agit d'entités cliniques observées beaucoup plus rarement et qui seraient

comparables à des présentations cliniques observées dans d'autres espèces que les Equidés. Enfin, on y classe également les kératites ponctuées subépithéliales sans doute liées à une infection latente EHV-2 ou EHV-5 (Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017).

Les vétérinaires équins américains et ceux du Royaume-Uni ont établi de manière empirique deux classifications des principales présentations cliniques. Ces classifications sont établies en fonction de la profondeur cornéenne des lésions et de leur évolution (Matthews et Gilger, 2010). Les caractéristiques descriptives de ces classifications sont présentées ci-dessous ; elles révèlent de nombreux points communs des présentations observées dans les deux zones géographiques, mais également des différences à la fois en terme de lésion et de réponse thérapeutique.

a. Atteinte de l'épithélium cornéen

- *Aux Etats-Unis : les KMI épithéliales*

Elles se caractérisent par des opacités épithéliales en ponctuations multifocales, en région cornéenne ventrale et paracentrale-ventrale. Ces lésions ne sont pas ulcérées mais peuvent être entourées d'un très faible infiltrat cellulaire. Généralement, il n'y a pas de néovascularisation cornéenne et aucun signe d'inconfort oculaire. Cette présentation clinique est la moins fréquente aux Etats-Unis, et doit être différenciée des kératites herpétiques avec lesquelles on pourrait facilement la confondre (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *Au Royaume-Uni : les kératopathies épithéliales*

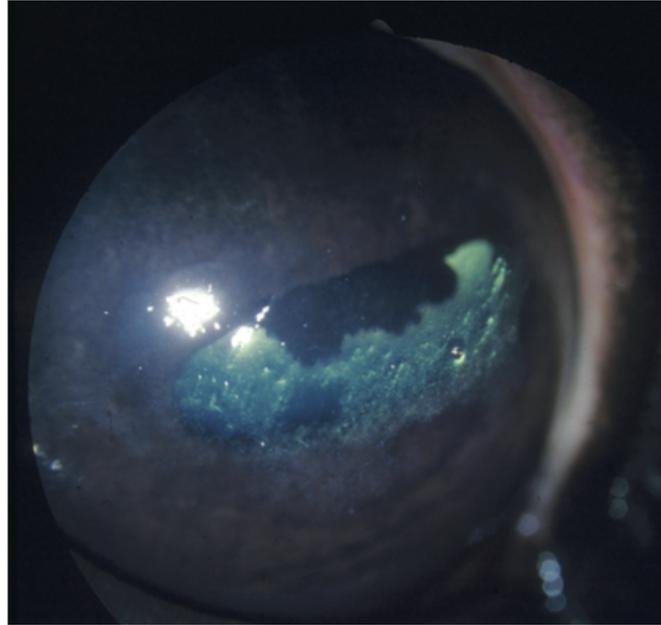
Elles sont sporadiques, unilatérales et touchent des chevaux de tout âge. Elles se caractérisent par une opacité diffuse et centrale de l'épithélium issue du rapprochement d'îlots épithéliaux épaissis et élevés. Un léger blépharospasme est souvent noté, signe d'un inconfort oculaire modéré. Une hyperhémie conjonctivale et un chémosis peuvent être présents. Il n'y a pas de néovascularisation cornéenne et pas d'implication lésionnelle du stroma (Figure 11). La fluorescéine ainsi que le rose Bengale, sont retenus de façon transitoire dans les interstices entre les îlots surélevés en région épithéliale anormale (Matthews, 2000 ; Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *En France : cas cliniques de Launois (2016)*

Un retour d'expérience de Launois (2016) sur le traitement empirique de kératopathies épithéliales ou ponctuées rencontrées en France a semblé nécessiter une distinction de cette présentation en trois formes.

Une première forme, d'apparition aiguë avec des signes de douleur oculaire, est fortement suspectée d'être d'origine virale. Une autre forme clinique est dite « cicatricielle », elle associe un œil calme non inflammatoire et des lésions cornéennes ponctuées cicatricielles. Cette forme, souvent rencontrée chez les pur-sangs, serait une découverte au cours de l'examen ophtalmologique de l'œil controlatéral atteint également de KMI. Enfin, il distingue également une forme dite « mixte » car elle ajoute une atteinte épithéliale à une forme stromale profonde ou superficielle de KMI.

Figure 11 : Kératopathie épithéliale (UK) (Matthews et Gilger, 2010)



Lésions de kératopathie épithéliale chez un cheval du Royaume-Uni. La cornée présente une opacité centrale superficielle diffuse sans néovascularisation.

b. Atteinte du stroma cornéen superficiel

- *Aux Etats-Unis : les KMI stromales superficielles*

Elles représentent 45% des présentations cliniques de KMI observées aux Etats-Unis. Elles se caractérisent par une opacité cornéenne chronique qui apparaît puis régresse sans aucun signe de douleur oculaire associé. Cette opacité correspond à un infiltrat cellulaire stromal superficiel sous-épithélial de couleur blanchâtre à jaunâtre, entouré d'une néovascularisation superficielle et ramifiée (Figure 12). Dans la plupart des cas, les couches profondes de la cornée restent sans anomalie. Les localisations préférentielles des lésions sont d'abord la région cornéenne paracentrale-ventrale, puis la région périlimbique ventrale, et enfin la cornée centrale (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *Au Royaume-Uni : les kératites superficielles chroniques*

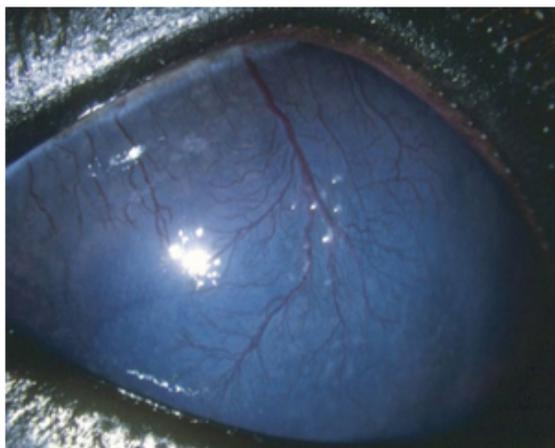
Elles se caractérisent par une apparition insidieuse. Initialement unilatérales, elles peuvent devenir bilatérales après sept à 12 mois. Des signes d'inconfort minime à modéré sont observés. Une néovascularisation arborescente importante se met en place à partir du limbe, et reste sous-épithéliale (Figure 13). Elle est associée à un œdème périvasculaire qui donne à l'ensemble un aspect pointillé en « écorce d'orange » comme la Figure 14 l'illustre. Un infiltrat cellulaire stromal superficiel est présent. Les lésions sont souvent limitées à la zone cornéenne recouverte par la paupière supérieure. Cependant la cornée se situant sous la paupière inférieure et sous la membrane nictitante est également occasionnellement impliquée. D'ailleurs, la conjonctive palpébrale en regard des lésions cornéennes est modérément hyperhémique. La cornée ne retient pas la fluorescéine (Matthews, 2000 ; Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010). La description de ce type de KMI faite en France par Launois (2016) est similaire.

Figure 12 : KMI stromale superficielle (USA) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010)



Lésions de KMI stromale superficielle chez deux chevaux des Etats-Unis. Chaque cornée présente une opacité sous-épithéliale due à un infiltrat cellulaire de couleur blanche à jaunâtre auquel se mêle une néovascularisation cornéenne superficielle et ramifiée.

Figure 13 : KMI superficielle chronique (UK) (Brooks *et al.*, 2017)



Lésions de KMI superficielle chronique chez un cheval du Royaume-Uni. La cornée présente un œdème diffus et des bulles épithéliales. La néovascularisation est superficielle et couvre essentiellement le quadrant dorsal.

Figure 14 : KMI superficielle (UK) (Brooks et al., 2017)



Lésions de KMI superficielle chez un cheval du Royaume-Uni. La cornée sous-jacente à la paupière supérieure présente une néovascularisation fine et ramifiée avec un œdème épithélial périvasculaire.

c. Atteinte du stroma cornéen moyen à profond

- *Aux Etats-Unis : Les KMI stromales moyennes*

Elles représentent 27 % des KMI observées aux Etats-Unis. Cette présentation clinique est similaire à celle des KMI stromales superficielles, à la différence que la néovascularisation et l'infiltration cellulaire touchent la zone centrale de l'épaisseur stromale cornéenne. De plus, dans cette présentation clinique, l'opacité cornéenne apparaît plus intense en raison de la présence d'infiltrats cellulaires plus denses que dans les KMI stromales superficielles. Enfin, la néovascularisation suit un schéma beaucoup plus rectiligne que ne l'est celle des KMI stromales superficielles. Ces caractéristiques sont visibles sur la Figure 15. Les localisations lésionnelles les plus souvent relevées sont les régions paracentrales-latérales, la cornée ventrale et la cornée centrale (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

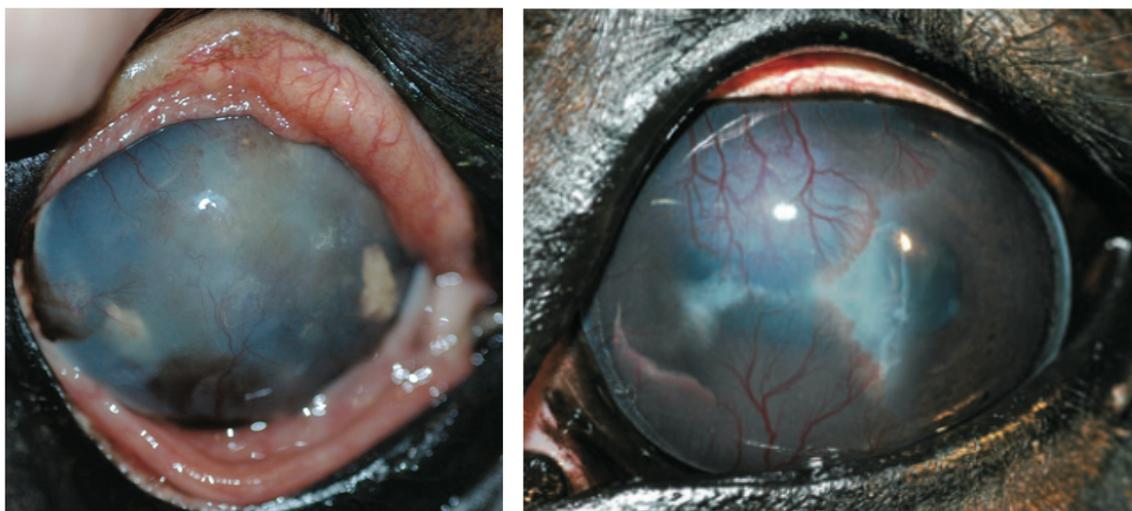
- *Au Royaume-Uni : les kératites profondes récurrentes chroniques*

C'est une kératite épisodique qui réapparaît à intervalles pouvant aller jusqu'à plusieurs années. Un historique de trauma oculaire précède généralement la première installation de la kératite (Figure 18). La phase active de la kératite se caractérise par une réaction fibrovasculaire profonde et extensive de la cornée (Figure 17). Il n'y a pas d'inconfort oculaire malgré l'apparence souvent alarmante de la cornée. Cependant, des bulles sous-épithéliales peuvent se former, et peuvent se rompre soudainement causant alors des érosions cornéennes à l'origine d'un inconfort oculaire transitoire. Certaines cornées affectées peuvent développer des lacunes au sein du stroma moyen contenant un fluide verdâtre (Figure 19), et des lésions de minéralisation calciques sous-épithéliales peuvent apparaître. L'intensité des transformations stromales varie d'un individu à l'autre et d'un épisode actif au suivant. Au cours de la phase de quiescence de la maladie, on note une fibrose stromale diffuse modérée et variable avec des néovascularisations superficielles isolées (Figure 17) (Matthews, 2000 ; Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *En France : expérience de Launois sur les kératites chroniques stromales moyennes*

L'expérience de Launois en France conduit à distinguer deux situations cliniques de KMI stromale moyenne, avec une réponse variable au traitement médical. La première, souvent rencontrée chez les chevaux de selle, est difficile à traiter médicalement. Pour cette KMI, qui se caractérise par une infiltration de la cornée plus ou moins importante lui donnant une couleur jaune, le recours à une kératectomie lamellaire est souvent nécessaire pour éviter une expansion avec atteinte du stroma profond. L'histologie du fragment révèle souvent la présence d'une infection fongique ou bactérienne avec parfois des bactéries visibles dans les cas de récurrences accompagnées d'ulcères. La seconde, plus fréquemment rencontrée chez le pur-sang anglais et caractérisées par une coloration jaune-verdâtre et des micro-hémorragies de la cornée, répond aux traitements topiques immunomodulateurs comme la ciclosporine à 2 % (Launois, 2016).

Figure 15 : KMI stromale moyenne (USA) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010)



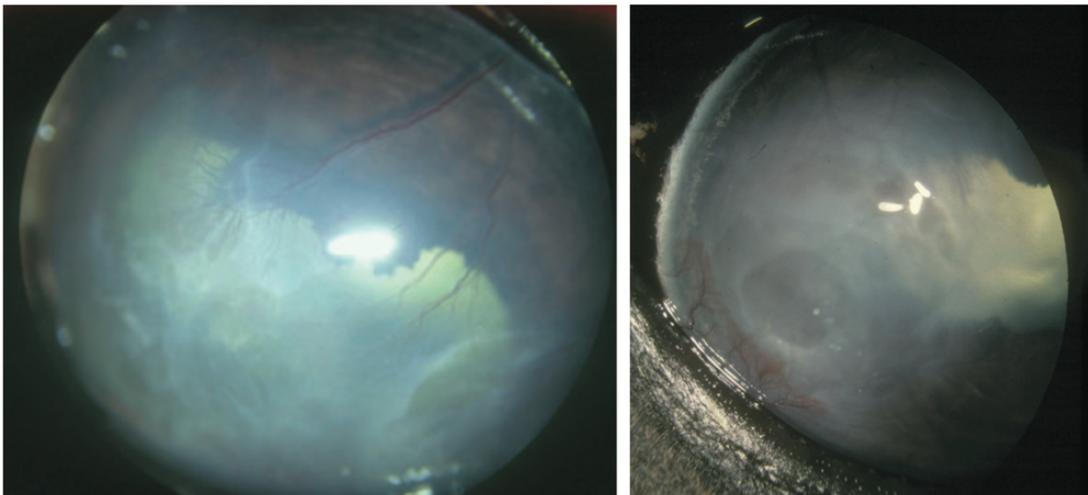
Lésions de KMI stromale moyennes chez deux chevaux des Etats-Unis. Chaque cornée présente une opacité sévère due à un infiltrat cellulaire relativement dense. La néovascularisation cornéenne est principalement rectiligne.

Figure 16 : KMI profonde chronique en phase de quiescence (USA) (Brooks *et al.*, 2017)



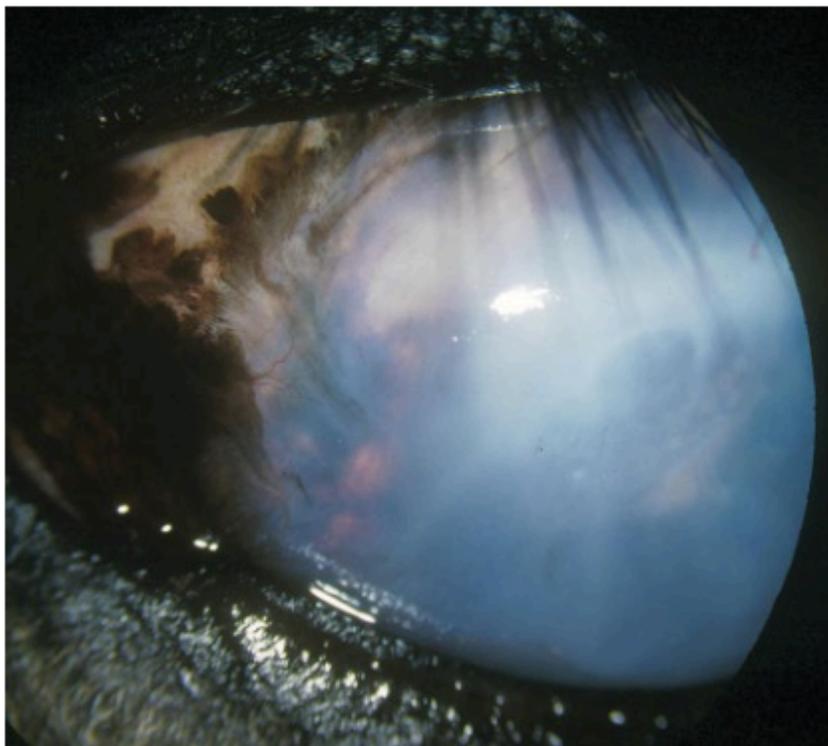
Lésions de kératite chronique profonde en phase de quiescence chez un cheval des Etats-Unis. Le quadrant cornéen ventro-temporal présente une fibrose et une néovascularisation stromales.

Figure 17 : KMI profonde chronique récurrente en phase active (UK) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010)



Lésions de KMI profonde chronique récurrente en phase active chez deux chevaux du Royaume-Uni. Cette phase active est marquée par la formation extensive d'un œdème extensif et dense et d'une réaction fibrovasculaire en région stromale moyenne à profonde.

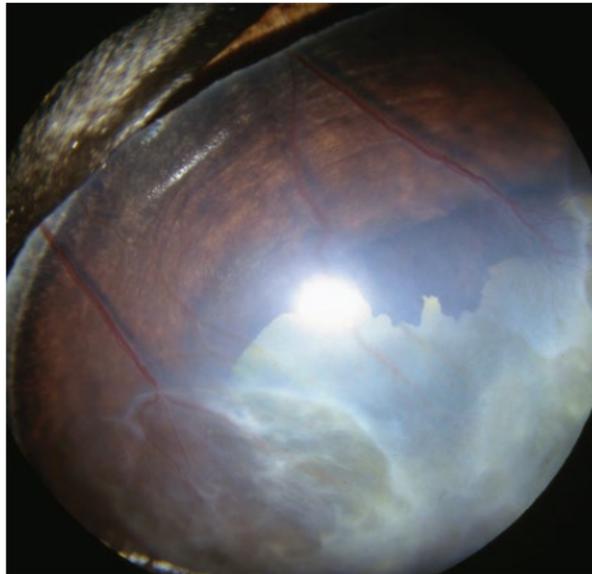
Figure 18 : KMI profonde (stromale moyenne) chronique (UK) (Brooks et al., 2017)



Lésions de KMI profonde chronique chez un poney de 12 ans du Royaume-Uni. Une KMI récurrente est apparue à la suite d'un traumatisme quatre ans auparavant. La cornée présente un œdème intense généralisé. La néovascularisation stromale n'est visible qu'au niveau du cantus externe, étant sans doute

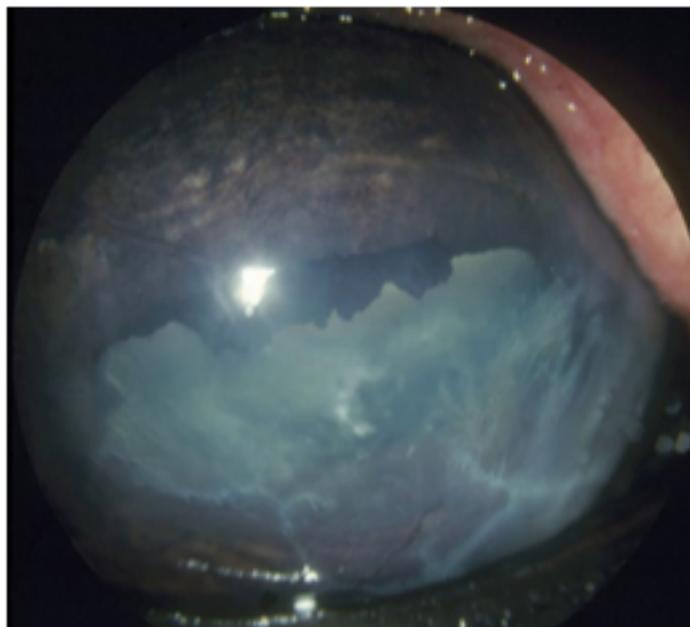
masquée par l'œdème autrement. La présence d'une pigmentation superficielle doit être le reflet de la chronicité de la KMI ou une séquelle du traumatisme.

Figure 19 : KMI profonde (stromale moyenne) chronique (UK) (Brooks *et al.*, 2017)



Lésions de KMI profonde chronique chez un cheval du Royaume-Uni. La cornée présente des lacunes stromales verdâtres et des vaisseaux sanguins particulièrement larges. L'œil est confortable et ne présente pas d'uvéïte.

Figure 20 : KMI profonde (stromale moyenne) chronique (Brooks *et al.*, 2017)



Lésions de KMI profonde (stromale moyenne) chronique chez un cheval. La cornée présente une vascularisation étendue, un œdème profond, des lacunes verdâtres, et une infiltration cellulaire diffuse de sa région centrale.

d. Atteinte de l'endothélium cornéen

- *Aux Etats-Unis : les KMI endothéliales*

Ces endothélites représentent 23 % des KMI aux Etats-Unis. Elles se caractérisent par un œdème cornéen diffus en zone ventrale et ventro-latérale de pleine épaisseur, sans douleur oculaire, avec une évolution lente et chronique (Figure 21). Un infiltrat cellulaire sombre peut souvent être observé à la lampe à fente au niveau des cellules endothéliales, à l'extrémité de l'œdème cornéen. De façon occasionnelle et dans le cas d'une évolution chronique, une kératopathie bulleuse se développe et provoque des ulcères superficiels focaux ou multifocaux. Cette présentation doit être différenciée de celle des abcès cornéens profonds pour lesquels la douleur oculaire est présente et des signes d'uvéite secondaire sont généralement présents (Matthews, 2000 ; Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *Au Royaume-Uni : les endothélites*

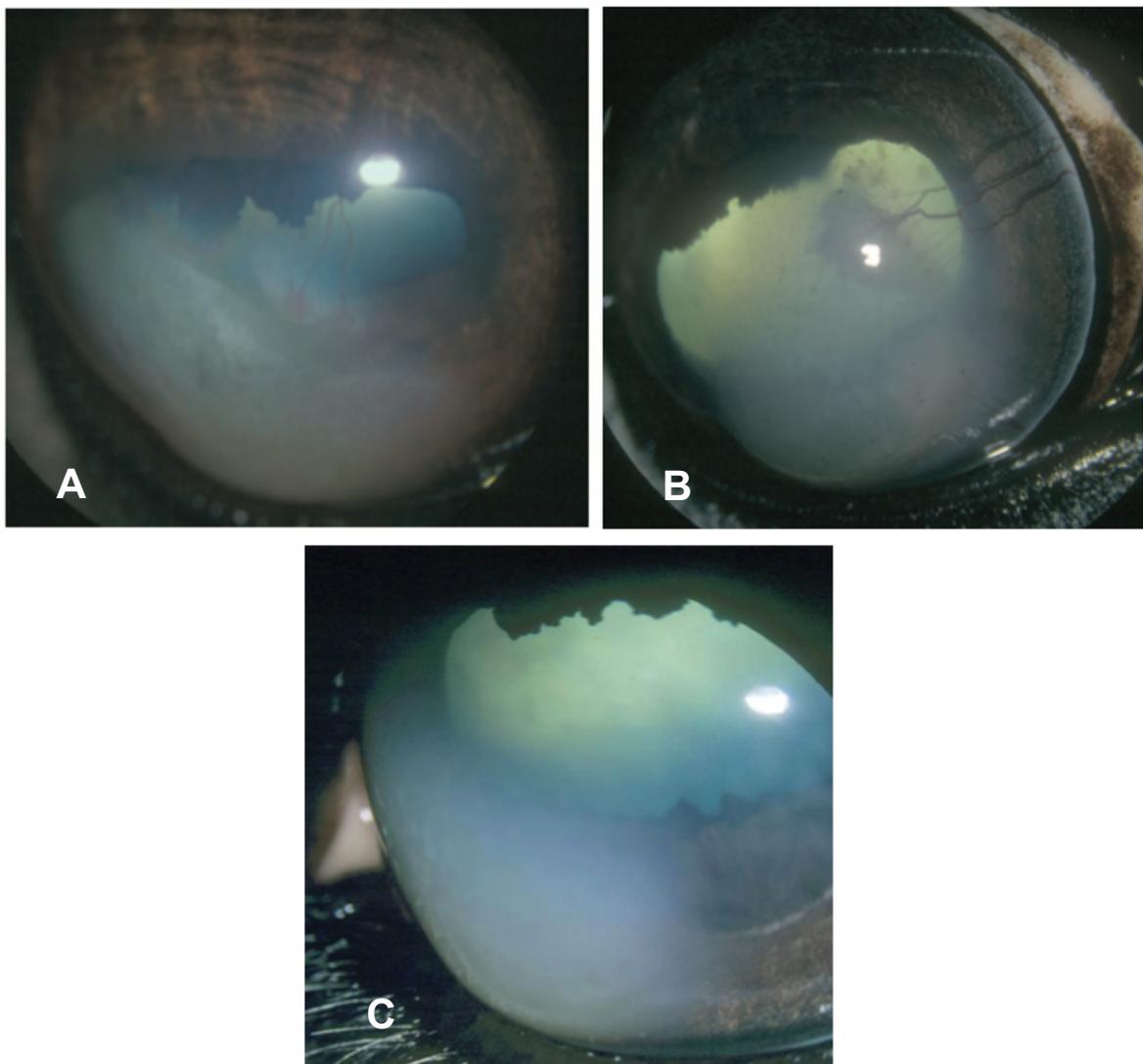
Elles sont unilatérales et d'apparition aiguë. Elles se caractérisent par un œdème central et une néovascularisation stromale profonde. L'œil du cheval ne présente pas de signes de douleur. Une opacité fibrocellulaire diffuse profonde est présente, ainsi qu'un œdème stromal en région cornéenne centrale. Cet œdème peut rapidement évoluer en un hydrops cornéen (kératocone aigu) qui correspond à une rupture endothéliale (Figure 22). La néovascularisation arborescente envahit la zone lésée profonde au niveau du stroma postérieur et de l'endothélium de la cornée centrale. Dans certains cas, des massifs denses de cellules peuvent adhérer à l'endothélium aux extrémités des vaisseaux sanguins (Figure 23). La chambre antérieure ne présente pas d'anomalie. Des minéralisations peuvent apparaître dans les cas évoluant depuis longtemps (Figure 24) (Matthews, 2000 ; Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

Figure 21 : KMI endothéliale (USA) (Matthews et Gilger, 2010)



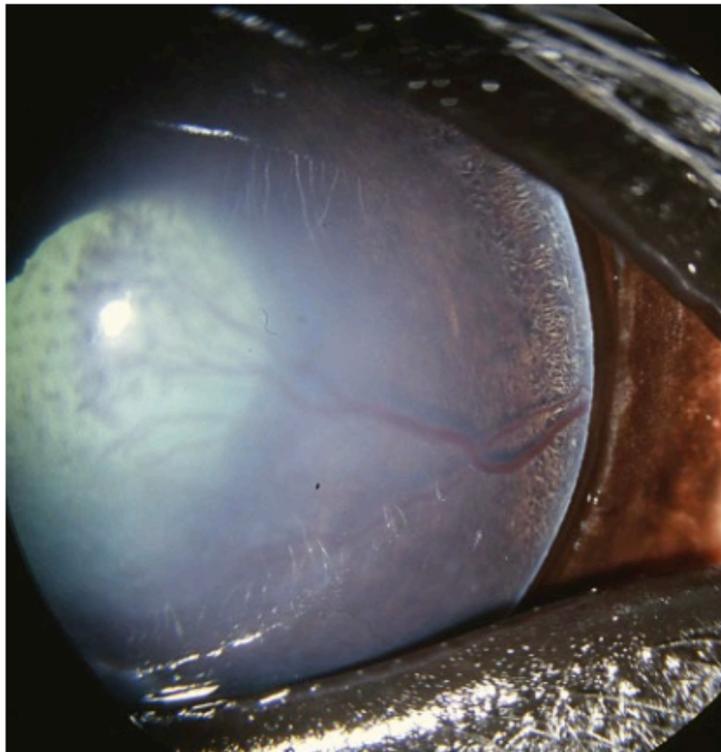
Lésion de KMI endothéliale chez un cheval des Etats-Unis. La cornée présente une opacification d'origine œdémateuse dans son épaisseur ventro-latérale.

Figure 22 : Endothélite (UK) (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks et al., 2017)



Lésions d'endothélite chez trois chevaux du Royaume-Uni. Les cornées A,B et C présentent un œdème stromal central avec évolution vers l'hydrops cornéen. Une opacité fibrocellulaire profonde des cornées A et B est présente.

Figure 23 : Endothélite (UK) (Brooks et al., 2017)



Lésions d'endothélite chez un cheval du Royaume-Uni. La cornée présente une large néovascularisation isolée qui rejoint l'œdème cornéen central au niveau de la membrane de Descemet. Des dépôts cellulaires entourent l'arborisation vasculaire distale. L'œil n'est pas douloureux et il n'y a pas d'uvéite.

Figure 24 : Endothélite chronique (Brooks et al., 2017)



Minéralisation stromale associée à un cas d'endothélite chronique. La cornée présente également une néovascularisation profonde proéminente qui traverse la zone de stroma minéralisée.

3. Traitements des kératites à médiation immune non éosinophiliques chez le cheval

A. Principes généraux

Il n'y a pas de protocole thérapeutique strict et validé par la communauté vétérinaire. Le traitement médical met en jeu l'utilisation de glucocorticoïdes initialement, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de molécules immunosuppressives. Ces traitements sont employés seuls ou conjointement avec des résultats variables. Le recours à la kératectomie a été décrit dans des cas de KMI ne répondant pas au traitement médical. Des conseils thérapeutiques ont été listés en fonction du type lésionnel de KMI, mais en pratique les décisions thérapeutiques reposent essentiellement sur l'empirisme du vétérinaire.

Le traitement médical des KMI est bien souvent compliqué à décider et à réajuster en fonction de l'évolution des lésions. Les échecs thérapeutiques sont fréquents. Il s'agit de le mettre en place le plus tôt possible car il semblerait que les KMI deviennent d'autant plus réfractaires aux traitements médicaux et sujets aux récides avec l'installation d'une chronicité. Les durées de traitements sont généralement longues. L'objectif du traitement est dans un premier temps d'obtenir une diminution suffisante voire une disparition des lésions cornéennes, puis de diminuer le rythme et/ou la dose thérapeutique jusqu'à atteindre un minimum nécessaire au contrôle de la KMI. Des résolutions spontanées ont pu être rencontrées au bout de plusieurs mois à années, et ce essentiellement dans des cas de KMI stromales moyennes à profondes. Ceci rend donc difficile l'évaluation objective des traitements médicaux pouvant être mis en place. La récide longtemps après la première apparition de la KMI reste à ce jour non prévisible (Brooks *et al.*, 2017).

B. Classes pharmacologiques du traitement médical des KMI

Les traitements médicaux entrepris dans le cadre de KMI visent avant tout à supprimer la réponse inflammatoire et à moduler les événements immunologiques soupçonnés d'être à l'origine de cette réponse. Bien que présumées d'origine non-infectieuse, les KMI sont parfois traitées avec, entre autres, des spécialités topiques ou systémiques antibactériennes et/ou antivirales.

a. Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

- *Anti-inflammatoires stéroïdiens : les glucocorticoïdes*

Les glucocorticoïdes (GCs) constituent une classe pharmacologique importante des traitements mis en place lors de KMI. Leur recours s'explique par leurs effets anti-inflammatoires à immunosuppresseurs et également anti-angiogéniques (Brooks *et al.*, 2017).

Les GCs sont des dérivés lipophiles du cholestérol. Ils se lient à leur récepteur membranaire (GR) présent à la surface de nombreuses cellules. L'activation du GR par son ligand GC entraîne une migration cytoplasmique de ce récepteur puis une translocation à l'intérieur du noyau où il va moduler les phases transcriptionnelles ou post-transcriptionnelles de gènes par des mécanismes de transrépression et d'activation transcriptionnelle (Clark, 2007). L'activité anti-inflammatoire des GCs s'explique par leur pouvoir de blocage de la dégranulation des neutrophiles, basophiles et mastocytes. Ainsi, ils ont un effet cytoprotecteur en réduisant la libération de protéases, d'histamine et de bradykinines (Chaudieu, 2008a). Leur pouvoir immunomodulateur voire immunosuppresseur

est multimodal. Leur action inhibitrice sur les facteurs de transcription nucléaires (NF- κ B et AP-1) freine l'activation des LT et l'expression de cytokines pro-inflammatoires. Les GCs participent également à atténuer la réponse cellulaire en diminuant l'expression locale de protéines chimiotactiques et de molécules d'adhésion cellulaire, réduisant ainsi l'infiltration des lésions par les cellules inflammatoires comme les neutrophiles (Smoak et Cidlowski, 2004 ; Chaudieu, 2008a). Ils limitent ainsi la migration de cellules inflammatoires sur le site tissulaire affecté. Par ailleurs, les GCs altèrent l'immunité innée en interagissant avec le signalement des TLRs, entraînant notamment une suppression de l'immunité locale au niveau des surfaces oculaires (Chaudieu, 2008a). Enfin, les GCs limitent l'angiogenèse cornéenne par contrôle de l'expression du gène VEGF et inhibition des macrophages précurseurs des endothéliums vasculaires cornéens. Cette action anti-angiogénique réduit la perméabilité capillaire, la vasodilatation, la néovascularisation et l'infiltration œdémateuse tissulaire (Brooks *et al.*, 2017).

La voie topique est la plus utilisée avec une fréquence d'administration qui va dépendre de l'intensité de l'inflammation locale. La voie générale peut être employée en complément de la voie topique lorsqu'il y a rupture de la barrière hémato-oculaire ou lorsqu'une néovascularisation cornéenne est présente. Le recours à la dexaméthasone par voie générale suit généralement un schéma thérapeutique à doses alternées le matin tous les deux jours, puis tous les trois à quatre jours (6 mg pour 500 kg) (Launois, 2014).

Toutefois, la prescription de GCs, que ce soit par voie topique ou systémique, doit être faite en considérant les effets indésirables qui peuvent y être associés (Germain, 2010). En effet, ils inhibent les processus de cicatrisation en cas d'ulcère cornéen. Ils peuvent entraîner l'avortement chez la jument gestante. Ils exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes surrénales et inhibent ainsi la production de cortisol endogène. Par ailleurs, l'emploi des GCs à dose immunosuppressive peut favoriser le développement d'infections intercurrentes. Enfin, l'apparition de signes de fourbure doit être contrôlée chez les chevaux recevant de façon prolongée des GCs par voie systémique (Labelle, 2015).

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*

L'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans les cas de KMI est moins rapporté. Ils permettent un contrôle de la douleur et de l'inflammation que ce soit par voie topique ou générale. Le recours aux AINS permet une prise en charge de l'inflammation sans glucocorticoïdes notamment lors de cas où la cornée est érodée ou ulcérée, mais il semblerait qu'ils demeurent moins efficaces que les anti-inflammatoires stéroïdiens (Brooks *et al.*, 2017).

Les AINS empêchent la synthèse des prostaglandines (PGE2 et PGF2- α) et du thromboxane A2 en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases (COX) qui catalysent la synthèse de ces écosanoïdes à partir de l'acide arachidonique issu de la lyse des membranes cellulaires. Les AINS ont également une activité anti-inflammatoire en inhibant la migration et le chimiotactisme des neutrophiles, en diminuant la production de cytokines, et en limitant la dégranulation des mastocytes (Chaudieu, 2008a).

Les AINS par voie topique sont très rarement employés chez le cheval. En effet, ils peuvent induire une irritation locale avec hyperhémie conjonctivale et ont pu entraîner la formation d'infiltrats cornéens, de lésions épithéliales isolées ou de kératites ponctuées (Chaudieu, 2008a), et les excipients utilisés sont tous potentiellement toxiques pour l'épithélium cornéen (Launois, 2014). Cependant, les KMI restent la principale indication de leur utilisation, la molécule utilisée étant le

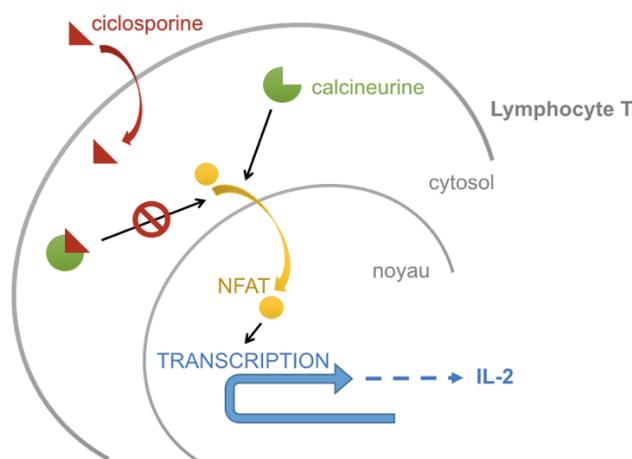
bromfénac (Launois, 2014). La voie générale est plus couramment utilisée, la flunixin méglumine étant la molécule de référence en ophtalmologie équine. Elle pourra être employée seule ou s'ajouter à un autre traitement systémique (AIS), à la dose de 0,5 mg/kg *per os* matin et soir (Launois, 2014).

De même que pour les anti-inflammatoires stéroïdiens, des effets toxiques systémiques potentiels des AINS doivent être considérés lors de la mise en place du protocole thérapeutique. Ces effets sont le reflet du rôle protecteur homéostatique de prostaglandines et du thromboxane. Les prostaglandines inhibent la sécrétion d'acide gastrique et maintiennent la perfusion de la muqueuse, prévenant ainsi la formation des ulcères. Par ailleurs, les AINS ont une toxicité rénale directe sur la papille et peuvent entraîner un état d'hypocoagulabilité (Germain, 2010).

- *Ciclosporine A*

La ciclosporine A est un polypeptide cyclique liposoluble d'origine fongique ayant une activité immunosuppressive (Matthews, 1995). Elle entre dans le LT activé et se fixe à des immunophilines (cyclophilines) provoquant alors une inhibition de la calcineurine présente dans le cytosol. Cette neutralisation de la calcineurine empêche la migration vers le noyau du facteur nucléaire des LT activés (NFAT) et inhibe ainsi les voies de signalisations mises en jeu à la suite de l'activation des récepteurs des LT. Il en résulte une baisse de la production de cytokines, en particulier l'IL-2, et un blocage de la prolifération de LT activés (**Erreur ! Nous n'avons pas trouvé la source du renvoi.**). De plus la ciclosporine A empêche la formation de synapses immunologiques avec les CPA (Launois, 2014). Les effets de la ciclosporine A sont plus spécifiques des LT plutôt que des LB. La ciclosporine A a l'avantage de ne pas supprimer l'immunité non spécifique, et, dans son utilisation par voie systémique chez les carnivores domestiques, de ne pas induire de myélosuppression significative (Papich, 2013). L'instillation locale de ciclosporine A sur un œil enflammé permet d'atteindre des concentrations élevées dans la conjonctive, la cornée, la sclère, les glandes lacrymales. En revanche, la pénétration dans l'humeur aqueuse, l'uvée et le vitré est négligeable (Chaudieu, 2008b).

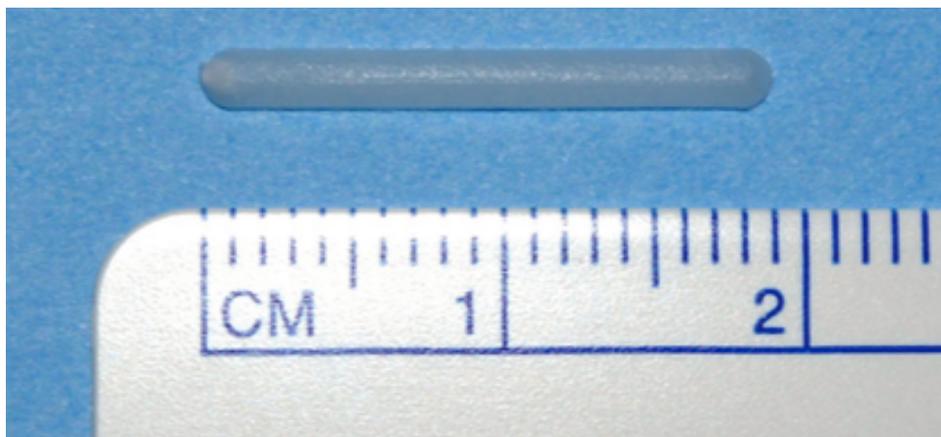
Figure 25 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (adapté de Papich, 2013)



Le traitement par voie topique est disponible en médecine vétérinaire sous forme de pommade dosée à 0,2 % (Optimmune®). Le recours, en seconde intention, à la fabrication extemporanée d'une émulsion à base de ciclosporine A dosée à 2 % est parfois choisi par le vétérinaire pour traiter une KMI. Le schéma thérapeutique initial est généralement de deux applications quotidiennes à 12 heures d'intervalle (Launois, 2016).

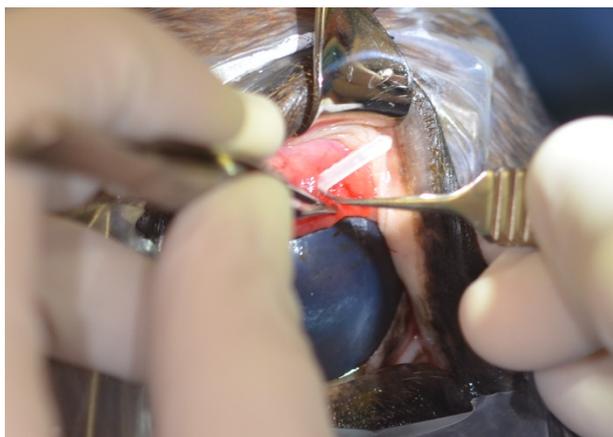
Enfin, il existe des implants permettant une libération prolongée de ciclosporine, dont l'usage dans la prise en charge thérapeutique des KMI est en cours d'étude et qui présente un intérêt dans le traitement de l'uvéite récurrente antérieure chez le cheval (Papich, 2013 ; Launois, 2014). L'intérêt de tels dispositifs est de s'affranchir du risque de défaut d'observance thérapeutique résultant de la possible difficulté que représente le geste d'application topique répété face à un animal agité, et du possible déclin d'assiduité au traitement du propriétaire. L'implant consiste en une matrice de silicone imbibée de ciclosporine (environ 12 mg de ciclosporine par implant) (Figure 26). La tolérance chez le chien et le lapin a été prouvée et, dans le cas du cheval, les cas répertoriés ont montré une parfaite tolérance au dispositif épiscléral (Gilger *et al.*, 2014). L'implant permet une libération de 2 à 5 µg de ciclosporine par jour pendant les 5 premiers mois, puis un régime de libération à l'équilibre est atteint permettant une diffusion de 1 à 2 µg de ciclosporine par jour pendant au moins 400 jours. Le choix du nombre de dispositifs implantés par œil est à la discrétion du vétérinaire (en principe de deux à quatre implants par œil chez le cheval). La mise en place d'implants épiscléraux est généralement réalisée sur cheval debout tranquilisé, avec réalisation d'une anesthésie topique éventuellement associée à un bloc anesthésique rétrobulbaire. L'œil est préparé chirurgicalement. Une incision de 3 mm de la conjonctive et de la capsule de Tenon est réalisée en région temporale supérieure à 5 mm du limbe. La poche ainsi formée dans l'espace épiscléral adjacent à la sclère recueille les implants orientés parallèlement au limbe (Figure 27). La conjonctive est refermée par un surjet continu ou des points simples avec du fil résorbable. Cette intervention nécessite la mise en place d'une couverture antibiotique locale pendant quelques jours. La mise en place d'implants épiscléraux de ciclosporine ne peut être décidée que lorsque l'application de ciclosporine par voie topique a déjà conduit à une amélioration des signes cliniques. Le rythme d'application par voie topique sera progressivement diminué pendant le mois suivant la mise en place des implants. La durée thérapeutique de tels implants a été évaluée à 12 à 18 mois *in vitro*, et il semblerait que la durée réelle *in vivo* soit similaire (Gilger *et al.*, 2014).

Figure 26 : Implant de ciclosporine (Gilger *et al.*, 2014)



Implant épiscléral de ciclosporine en matrice de silicone (longueur de 18 mm, largeur de 2 mm, hauteur de 1 mm)

Figure 27 : Chirurgie de mise en place d'implants épiscléaux de ciclosporine (photo appartenant au service d'ophtalmologie de l'EnvA)



Une incision de la conjonctive bulbaire et de l'épisclère en région supérieure permet la création d'une « poche » dans laquelle sont insérés les implants de ciclosporine. La conjonctive est ensuite refermée par suture.

- *Tacrolimus et sirolimus*

Le tacrolimus (FK 506) appartient à la classe des lactones macrocycliques. Comme la ciclosporine, il forme un complexe cytosolique avec la cyclophiline FK-binding proteins 506 (FKBP 506) des LT, complexe apte à se lier à la calcineurine (Launois, 2016 ; Brooks *et al.*, 2017). Il est utilisé chez l'homme pour prévenir les rejets de greffe. Des études réalisées *in vitro* ont montré une efficacité 10 à 100 fois plus importante que celle de la ciclosporine A. Sa petite taille moléculaire et sa lipophilie lui confèrent une aptitude à être incorporé dans les liposomes, et ainsi à atteindre des concentrations tissulaires élevées. Il a été utilisé chez le cheval essentiellement dans des cas de KMI en donnant une réponse thérapeutique de variabilité comparable à celle observée lors de traitements avec la ciclosporine A (Launois, 2014). Il n'existe pas de spécialité à base de tacrolimus avec AMM en médecine vétérinaire. Aucune étude ne rapporte pour le moment l'utilisation locale du tacrolimus chez le cheval en France.

Le sirolimus (rapamycine), macrolide immunosuppresseur, se lie à la cyclophiline FK-binding protein 12 (FKBP 12) présente dans le cytosol des LT et bloque ainsi la transcription de l'IL-2 par le LT (Launois, 2016). De plus, le sirolimus a montré *in vivo* sa capacité à favoriser l'expansion clonique des cellules Treg, constituant ainsi un adjuvant potentiel au recouvrement d'une certaine tolérance immunitaire lors d'affections immunoinflammatoires (Wekerle, 2008). Considérant que les KMI seraient causées par une défaillance du privilège immun de la cornée, le mode d'action de ces molécules semble présenter un intérêt dans le traitement de ce syndrome.

- *Cyclines et azithromycine*

Les cyclines, telles que la doxycycline, et l'azithromycine, présentent, en plus de leur pouvoir antibiotique, un potentiel immunomodulateur d'intérêt dans le traitement des KMI. Il a été montré en médecine humaine que la doxycycline et l'azithromycine avaient un effet inhibiteur sur le NF- κ B, sur des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et TNF- α) ainsi que sur des métalloprotéinases matricielles (MMP-1,-2,-3,-9) (Doan, 2016). L'activité inhibitrice de la doxycycline sur la synthèse de l'IL-1 et sur sa bioactivité a été montrée au niveau de l'épithélium cornéen. Cette cytokine présentant un rôle pro-inflammatoire majeur, cela explique partiellement la propriété anti-inflammatoire de la

doxycycline observée cliniquement (Solomon *et al.*, 2000). De plus, une action anti-métalloprotéinases (TGF- β 1-*induced* MMP-9) de la doxycycline a été montrée au niveau des cellules épithéliales cornéennes humaines, appuyant son intérêt dans l'inhibition de la protéolyse (Kim *et al.*, 2005). Enfin, la doxycycline a également montré des propriétés anti-apoptotiques et anti-angiogéniques d'intérêt dans le maintien d'un privilège immunitaire (Roychoudhury *et al.*, 2010 ; Launois, 2014). Les tétracyclines sont couramment employées en médecine humaine dans le traitement des arthrites et des maladies auto-immunes (Cole, 2015). Le caractère dose-dépendant des effets anti-inflammatoires de la doxycycline et de la minocycline, ainsi que les éventuels effets secondaires d'une administration systémique de doxycycline, orientent vers une préférence de traitements locaux (Matthews et Gilger, 2010). Néanmoins, il est connu que, chez le cheval, la doxycycline est rapidement absorbée après une administration *per os* à la dose de 5-20 mg/kg (Zozaya *et al.*, 2013 ; Maher *et al.*, 2014), mais n'atteint une concentration lacrymale détectable qu'après une administration quotidienne à la dose de 10 mg/kg toutes les 12 heures (Davis *et al.*, 2006), le traitement étant maintenu généralement pendant trois semaines (Launois, 2014). En adaptant la thérapeutique ophtalmologique humaine à celle du cheval, l'azithromycine en collyre (Azyter®) pourrait être appliqué à la dose de quatre gouttes matin et soir pendant trois jours consécutifs, en répétant ce traitement une à trois fois par mois (Doan, 2016 ; Launois, 2016).

- *Glycyrrhizine*

La glycyrrhizine, principe actif de la réglisse, est une molécule disponible en France depuis janvier 2016 sous forme de collyre, elle est indiquée dans l'inflammation de la surface oculaire chez l'Homme (Keradrop®). Elle agit en inhibant la protéine inflammatoire *high mobility group box 1* (HMGB-1), laquelle serait impliquée dans de nombreuses affections inflammatoires oculaires. En ce fixant à l'HMGB-1, la glycyrrhizine empêche l'activation des récepteurs de cette protéine, présents au niveau des cellules épithéliales, des cellules immunitaires et des glandes sébacées. Le signal inflammatoire du NF- κ B, la voie COX 2 et le pouvoir chimiotactique de l'HMGB-1 vis-à-vis des cellules inflammatoires, sont des voies pro-inflammatoires inhibées par la glycyrrhizine. Cette molécule exerce également une inhibition sur la voie classique du complément (Doan, 2016). Son utilisation en ophtalmologie équine n'est pour le moment qu'anecdotique (Launois, 2016).

b. Traitements anti-infectieux : antiviraux et antibiotiques

Bien que l'origine infectieuse des KMI ne soit pas avérée et que l'on considère à ce jour ces affections comme des kératites à priori non infectieuses, le recours aux traitement locaux antibiotiques et/ou antiviraux est parfois observé en pratique.

En effet, il est difficile de distinguer les kératopathies ponctuées superficielles considérées comme des KMI de celles dues à l'infection par l'herpèsvirus équin (EHV-2). Considérant la probable origine virale de ce type de kératites, de nombreux auteurs ont recours aux traitements anti-viraux (Launois, 2016). Les antiviraux employés (idoxuridine, trifluridine, ganciclovir) sont des molécules virostatiques avec une application locale six fois par jour (Launois, 2014).

De plus, le recours aux antibiotiques par voie topique est décrit par certains auteurs dans le cadre du traitement des KMI. Ce choix, empirique encore une fois, s'explique par une volonté des vétérinaires de rester prudents lorsqu'ils n'ont pas réalisé d'examen complémentaire bactériologique et lorsqu'il apparaît une discrète rétention cornéenne épithéliale de la fluorescéine.

C. Traitement chirurgical : la kératectomie avec ou sans greffe associée

La kératectomie est parfois utilisée comme traitement des KMI afin d'éliminer le tissu cornéen affecté. Cette technique se justifierait car elle permettrait l'élimination de la charge antigénique et l'atténuation de la réponse immunoinflammatoire afin de mener à une réépithélialisation. La modification de l'environnement immunitaire cornéen pourrait éventuellement se prononcer en faveur d'une immunosuppression bénéfique. Une fibrose résiduelle est attendue au niveau du site chirurgical (Brooks *et al.*, 2017).

La kératectomie superficielle consiste en l'exérèse chirurgicale de l'épithélium cornéen, sa membrane basale, et la portion antérieure du stroma cornéen. Une incision cornéenne est réalisée à l'aide d'une lame de bistouri (Beaver n°64) et d'un trépan cornéen autour de la lésion à réséquer. La profondeur de cette première incision est adaptée à celle de la lésion. Le bord libre ainsi créé est saisi à l'aide d'une pince de Barraquer-Troutman type Colibri 0,12 mm, puis délicatement relevé. La lésion peut alors être isolée par dissection le long du plan de clivage stromal lamellaire sous-jacent à l'aide d'une lame de bistouri (Beaver n°64) ou d'un cliveur cornéen (Denis, 2004). La perte de substance ainsi créée peut être laissée telle quel en attente d'une cicatrisation par seconde intention, ou bien être recouverte d'une greffe conjonctivale ou d'une greffe de biomatériau (membrane amniotique par exemple). Il est recommandé d'avoir recours à une greffe lorsque l'épaisseur de tissu réséqué dépasse la moitié de l'épaisseur cornéenne, ou bien lorsque les lésions n'ont pas pu être toutes enlevées, ou encore lorsque l'on redoute un retard à la cicatrisation (Denis, 2004 ; Brooks *et al.*, 2017).

D. Conduites thérapeutiques empiriques et recommandations en fonction des catégories de KMI

a. Prises en charge des KMI épithéliales

- *Aux Etats-Unis*

Les KMI épithéliales rencontrées aux Etats-Unis sont traitées initialement par la combinaison d'antibiotiques (néomycine et polymyxine) et d'AIS (dexaméthasone) locaux à un rythme d'application de quatre fois par jour auxquels est ajoutée de la ciclosporine dosée à 0,2 % toutes les 12 heures. Dans les cas où un prélèvement de cornée a été effectué en vue d'une analyse histologique et microbiologique, un antibiotique topique à large spectre est instauré (néomycine, polymyxine, bacitracine) et la cicatrisation de l'ulcère iatrogénique est attendue avant la mise en place du traitement anti-inflammatoire local. Une fois les lésions cornéennes de KMI résolues, la fréquence d'application des topiques anti-inflammatoires et antibiotiques est progressivement diminuée jusqu'à un arrêt total. Le traitement immunomodulateur est conservé malgré la résolution clinique, mais à un rythme d'une seule application quotidienne. Le sevrage en glucocorticoïdes locaux est important car ces traitements prédisposent aux kératites fongiques, ce en particulier dans les régions humides (Sud-Est des Etats-Unis) (Matthews et Gilger, 2010). Dans les cas où les lésions cornéennes persistent malgré le traitement médical, la kératectomie superficielle avec ou sans greffe conjonctivale, est recommandée (Pate *et al.*, 2012).

- *Au Royaume-Uni*

Dans les cas de kératopathies épithéliales rencontrés au Royaume-Uni, l'application de topique à base de dexaméthasone quatre fois par jour permet généralement une réponse clinique favorable avec régression des lésions jusqu'à leur disparition en trois à quatre jours, sans récurrence ensuite. Cependant, les cas évoluant depuis un temps trop important sont réfractaires au traitement médical (Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017).

- *En France*

Dans un retour d'expérience de kératopathies épithéliales observées chez des chevaux en France, une forme d'apparition aiguë suspectée d'être d'origine virale et associée à une douleur oculaire, était traitée par l'acyclovir. Cette prise en charge permettait généralement de voir une disparition complète des lésions ponctuées (Launois, 2016). Ce type de présentation et son évolution sous traitement suggère un doute quant à son appartenance au syndrome de KMI, l'auteur lui-même soulignant l'éventualité d'une étiologie virale. En pratique, certaines kératopathies épithéliales ne répondent pas au traitement anti-inflammatoire par voie locale et générale mais sont traitées avec succès par l'association de traitements antiviraux et anti-inflammatoires par voie générale. Le traitement anti-inflammatoire par voie générale repose sur l'administration de dexaméthasone à doses alternées (6mg pour 500kg par voie intramusculaire le matin tous les deux jours, puis tous les trois ou quatre jours) (Launois, 2016).

b. Prises en charge des KMI stromales superficielles

- *Aux Etats-Unis*

La stratégie thérapeutique employée aux Etats-Unis reste la même que pour les KMI épithéliales avec association d'un topique anti-inflammatoire stéroïdien et d'un topique à base de ciclosporine, et éventuellement d'antibiotiques locaux en cas de kéractectomie lamellaire à visée diagnostique. Un rythme dégressif est initié pour les corticoïdes locaux jusqu'à leur arrêt tout en maintenant, en fonction de la réponse clinique, un traitement de fond immunomodulateur avec une application quotidienne de ciclosporine (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *Au Royaume-Uni*

Au Royaume-Uni, la forme stromale superficielle chronique des KMI ne répond pas à la monothérapie de glucocorticoïdes par voie locale (Brooks *et al.*, 2017) mais la plupart des cas répondent à un traitement à base de ciclosporine (0,2% ou 2%) (Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017).

- *En France*

En pratique, en France, il semblerait qu'un traitement de 15 jours à un mois à base de ciclosporine dosée à 2 % soit nécessaire pour observer des signes d'amélioration de la cornée et un retour progressif à la transparence cornéenne. Dans les cas aigus, la transparence cornéenne peut être recouvrée en sept à 10 jours. Cependant, deux tiers des cas nécessitent un traitement à vie, avec parfois nécessité d'y ajouter une corticothérapie. L'efficacité des corticoïdes par voie locale est remise en doute au profit du recours à un traitement prolongé à base de dexaméthasone par voie générale, permettant alors de stabiliser les cas réfractaires à la ciclosporine. Dans les cas sévères, de la flunixin méglumine à la dose de 0,5 mg/kg *per os* matin et soir peut être ajoutée à demande

à la dexaméthasone par voie générale. Enfin, bien souvent la ciclosporine dosée à 0,2 % ou 2 % est maintenue comme traitement de fond (Launois, 2016).

D'autres pistes thérapeutiques ont été explorées, notamment la pose d'implants épiscléaux de ciclosporine qui a obtenu des résultats inégaux dans l'expérience Launois (2016), mais qui a conduit à un succès thérapeutique chez tous les chevaux atteints de KMI stromale superficielle (n=8) dans une étude rétrospective récente (Gilger *et al.*, 2014). Enfin, la kératectomie lamellaire superficielle constitue une alternative pertinente au traitement médical puisqu'elle a conduit au succès thérapeutique que ce soit avec ou sans greffe conjonctivale ou greffe de sous-muqueuse porcine (Vet BioSIS[®]) (Spiess, 2008).

c. Prises en charge des KMI stromales moyennes à profonde

- *Aux Etats-Unis*

Les kératites chroniques stromales moyennes et profondes sont relativement réfractaires au traitement médical, que ce soit dans l'expérience faite au Royaume-Uni que dans celle des Etats-Unis (Brooks *et al.*, 2017). Le traitement médical rapporté aux Etats-Unis est encore une fois le même que dans les cas de KMI épithéliales et stromales superficielles (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

- *Au Royaume-Uni*

Le traitement habituellement mis en place au Royaume-Uni associe d'emblée les glucocorticoïdes et la ciclosporine à 0,2 % en topique à raison de deux à trois applications quotidiennes. L'amélioration des signes cliniques est généralement rapide mais la guérison n'est pas complète. La plupart du temps, les traitements doivent être maintenus plusieurs mois en adaptant le schéma thérapeutique à l'évolution clinique (Matthews, 2000). L'administration de doxycycline par voie orale deux fois par jour à la dose de 10 mg/kg peut être envisagée comme monothérapie ou en association avec les traitements topiques habituels. Il s'agirait alors de maintenir ce dosage pendant 10 jours pour ensuite progressivement diminuer la dose sur 20 jours en fonction de la réponse clinique. En cas d'absence de réponse clinique favorable à l'issue des 10 premiers jours de traitement, celui-ci est un échec. Cependant, lorsque le recours à la doxycycline s'avère fonctionner, le même traitement peut être renouvelé en cas de récurrence (Brooks *et al.*, 2017).

- *En France*

Il a déjà été vu en amont que dans son expérience clinique de ce type de KMI, Launois (2016) distingue deux situations principalement caractérisées par la couleur de la cornée qui répondent différemment au traitement médical. Les KMI stromales moyennes avec une coloration jaune de la cornée et plus souvent rencontrées chez les chevaux de selle sont difficiles à traiter médicalement, et le recours à une kératectomie lamellaire est souvent nécessaire pour éviter une expansion avec atteinte du stroma profond. L'histologie du fragment révèle généralement la présence d'une infection fongique ou bactérienne avec parfois des bactéries visibles dans les cas de récurrences accompagnées d'ulcères. La deuxième situation, marquée par une coloration verdâtre et des microhémorragies cornéennes, répond aux traitements topiques immunomodulateurs comme la ciclosporine dosée à 2 %. D'une façon générale, dans la forme active, un traitement systémique à base de dexaméthasone (4 à 6 mg le matin à jours alternés) associé à l'application locale de corticoïdes et de ciclosporine, est recommandé. Dans la forme latente, malgré l'aspect calme de la cornée, l'application locale de ciclosporine dosée à 2 % reste souvent nécessaire alors que les corticoïdes

peuvent être interrompus ou poursuivis à un dosage plus faible par voie générale (une à deux fois par semaine) (Launois, 2016).

L'étude rétrospective de trois cas de KMI stromale moyenne avec mise en place d'implants épiscléraux de ciclosporine n'a pas permis de constater de succès thérapeutique. Ceci pourrait éventuellement s'expliquer si on considère qu'il s'agit de cas plus chroniques que les KMI stromale superficielle, ayant évolué à partir d'un tel modèle, devenu alors plus réfractaire aux traitements. D'avantage de recul sur ce type de traitement et la mise en place d'études standardisées avec témoin négatif aveugle sont nécessaires pour pouvoir estimer l'intérêt d'un tel traitement (Gilger *et al.*, 2014).

d. Prises en charge des KMI endothéliales

- *Aux Etats-Unis*

A l'inverse, les cas d'endothélites rencontrés aux Etats-Unis sont particulièrement peu réceptifs aux traitements intentés. Lorsqu'il n'y a pas de perte de substance conséquent à une kératopathie bulleuse, le traitement communément employé associe la dexaméthasone, la néomycine et la bacitracine par voie topique à une fréquence de quatre applications par jour auxquels de la ciclosporine peut être ajoutée deux fois par jour. Malgré tout, l'emploi de ciclosporine dans ces cas ne semble pas améliorer la réponse thérapeutique, laissant alors suspecter une impossibilité pour celle-ci d'atteindre une dose thérapeutique au niveau de l'endothélium. Lors d'endothélites compliquées d'ulcère, la dexaméthasone est remplacée par un topique anti-inflammatoire non stéroïdien (flurbiprofen, bromfenac), et une antibiothérapie à large spectre locale est mise en place (néomicine, polymixine, bacitracine). Une bonne évolution a pu être signalée dans certains cas lors de la mise en place précoce d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien à base de bromfenac (Matthews et Gilger, 2009 ; Matthews et Gilger, 2010).

L'étude rétrospective de cinq cas d'endothélites traitées par mise en place d'implants épiscléraux de ciclosporine a conclu en un succès thérapeutique dans ces cinq cas (Gilger *et al.*, 2014).

Enfin, une étude rétrospective rapporte la réalisation d'une kératoplastie pénétrante chez un cheval présentant une KMI endothéliale. Aucune réapparition de l'inflammation cornéenne n'était observée 14 mois après l'intervention, et ce sans traitement immunomodulateur (Gilger *et al.*, 2005).

- *Au Royaume-Uni*

La réponse au traitement médical des endothélites est radicalement différente entre les cas rencontrés aux Etats-Unis et ceux rencontrés au Royaume Uni. En effet, une monothérapie de glucocorticoïdes locaux à raison de trois fois par jour est efficace au Royaume Uni avec diminution puis disparition des lésions cornéennes attendues en trois à sept jours de traitement. Une résolution complète et sans récurrence est observée lorsque la prise en charge est précoce (Matthews, 2000 ; Brooks *et al.*, 2017).

- *En France*

Les endothélites répondent moins bien aux traitements locaux (dexaméthasone temporairement et ciclosporine en traitement de fond) que les formes superficielles et stromales moyennes. Il peut être alors intéressant d'ajouter un traitement à base de doxycycline ou de l'azithromycine (Launois, 2016).

E. Perspective de la thérapie cellulaire régénérative

Les cellules souches mésenchymateuses sont connues pour leur capacité à migrer vers les sites inflammatoires et y sécréter des cytokines à l'origine d'une modulation de la réponse immunitaire. Chez le cheval, leur effet activateur sur la prostaglandine E2 permet un ralentissement de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines pro-inflammatoires (Carrade Holt *et al.*, 2014). Une étude expérimentale portant sur des lapins a montré la capacité de cellules souches à accélérer la cicatrisation cornéenne et à favoriser un retour de la transparence cornéenne par suppression de l'inflammation opacifiante et diminution de la néovascularisation (Cejka *et al.*, 2016). Ces observations ont conduit Davis *et al.* (2019) à envisager que la thérapie cellulaire puisse être bénéfique dans le traitement des KMI. Quatre chevaux atteints de KMI sans réponse favorable au traitement médical ont reçu des injections sous-conjonctivales de cellules souches mésenchymateuse autologues d'origine médullaire. Les auteurs sont satisfaits de l'évolution clinique de trois cas sur quatre. Cette étude préliminaire n'est pas suffisante pour conclure à une efficacité d'un tel traitement dans le cadre de KMI. Aucun effet secondaire délétère n'a cependant été observé sur la conjonctive et la cornée à court et long terme. Les études à venir dans ce domaine permettront peut-être de pouvoir considérer le recours aux cellules souches mésenchymateuses autologues, voire allogéniques, comme une alternative aux thérapeutiques médicales et chirurgicales usuelles (Davis *et al.*, 2019).

Deuxième partie : étude rétrospective des cas de kératites à médiation immune non éosinophiliques rencontrés à l'EnvA entre 2009 et 2019

1. Introduction

Bien que partiellement comprises, les KMI sont de plus en plus documentées dans les ouvrages d'ophtalmologie équine. De fait, elles entrent davantage dans les hypothèses diagnostiques des vétérinaires confrontés aux kératites équines. Cependant, il n'existe aucun consensus thérapeutique, les pratiques étant essentiellement guidées par l'expérience individuelle nuancée par les capacités d'observance. Une seule véritable étude rétrospective a été publiée à ce jour, elle date de 2005 (Gilger *et al.*, 2005). L'expérience de terrain montrerait qu'une spécialité ophtalmique à base de ciclosporine dosée à 2 % serait parfois plus efficace que l'Optimmune®, pommade ophtalmique de ciclosporine dosée à 0,2 %. Depuis janvier 2017, un collyre de ciclosporine dosée à 2 % est préparé extemporanément par la pharmacie de l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA) et est utilisé pour traiter des cas de KMI équines. L'objectif de cette étude rétrospective est d'une part une analyse descriptive d'une série de cas de KMI équines pris en charge à la clinique équine de l'EnvA entre 2009 et 2019 et d'autre part, d'évaluer l'intérêt du traitement avec le collyre à la ciclosporine à 2% par une analyse de survie.

2. Matériel et méthode

A. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les chevaux inclus dans l'étude doivent répondre à trois critères d'inclusion. Un diagnostic clinique de kératite à médiation immune doit avoir été établi lors d'une consultation réalisée par le service d'ophtalmologie de l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA) entre le 1^{er} Janvier 2009 et le 31 Décembre 2019. D'autre part, pour être prise en compte, cette KMI ne doit pas être accompagnée d'un ulcère sur la même cornée. Enfin, une consultation de suivi doit avoir été effectuée ou, *minima*, une communication étroite entre le propriétaire de l'animal et le service d'ophtalmologie de l'EnvA doit avoir été maintenue et avoir été enregistrée afin d'attester de l'évolution du cas.

B. Recueil des données

Les données ont été extraites du logiciel Clovis, logiciel de gestion de la clientèle du Centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (ChuvA). Plusieurs méthodes de recherche ont été utilisées afin de répertorier les chevaux pouvant constituer des cas pour cette étude :

- Une recherche par mot-clé entre le 1^{er} Janvier 2009 et le 31 Décembre 2019 incluant les termes « Cornée », « Kératite », « Dysimmunitaire », « Immune », « Immunitaire » ;
- une recherche par acte entre le 1^{er} Janvier 2009 et le 31 Décembre 2019 : « consultation d'ophtalmologie » ;
- en ajoutant à ces recherches la précision d'espèce : « cheval ».

Le dossier clinique de chaque animal retenu a ensuite été entièrement lu pour vérifier s'il répondait correctement aux critères d'inclusion.

Pour chaque individu sélectionné, les données suivantes ont été recueillies à partir des informations disponibles sur le logiciel Clovis :

- signalement : date de naissance, race, sexe ;
- historique ophtalmologique, en se concentrant sur les événements précédant la consultation d'inclusion : observations du propriétaire, et, le cas échéant, conclusions du vétérinaire référent, traitements éventuellement mis en place, et évolution associée ;
- durée d'évolution des signes cliniques : explicitée dans les données enregistrées, ou estimée par analyse des commémoratifs ophtalmologiques ;
- maladies intercurrentes, ou affections rencontrées à caractère chronique ou récidivant ;
- pour chaque consultation d'ophtalmologie à l'EnvA :
 - o les éléments de description des lésions cornéennes (latéralisation, localisation, profondeur), leur type (opacification sans précision, œdème, fibrose, infiltration cellulaire, épaississement, néovascularisation, irrégularité de surface...), les résultats du test à la fluorescéine,
 - o les anomalies de l'examen ophtalmologique en ce qui concerne les annexes oculaires (notamment les éventuels signes d'inconfort oculaire), la chambre antérieure (notamment la présence d'un éventuel effet Tyndall), le cristallin, le vitré et le fond d'œil,
 - o le traitement médical prescrit,
- pour les consultations d'ophtalmologie ayant eu lieu, au cours du suivi, par le vétérinaire traitant en dehors du service d'ophtalmologie de l'EnvA : les éléments de description clinique issus de comptes-rendus, d'échanges de mail ou d'échanges téléphoniques, archivés dans le logiciel Clovis, et les éventuelles prescriptions médicales associées ;
- les consignes données par le Docteur Chahory (modifications du traitement), suite au suivi réalisé par le vétérinaire traitant de l'animal, ou à l'issue d'un suivi par échange téléphonique ou de courriels avec le propriétaire.

Enfin, les photographies réalisées au cours des consultations d'ophtalmologie à l'EnvA ont été analysées et confrontées aux descriptions lésionnelles enregistrées.

C. Examen ophtalmologique

Tous les chevaux de l'étude ont reçu un examen ophtalmologique complet réalisé par un clinicien spécialiste en ophtalmologie vétérinaire ou un résident de ce service. Cet examen commençait, pour

chaque œil, par l'évaluation de la réponse à la menace, puis par l'évaluation des réflexes photomoteurs directs et indirects à l'aide d'un transilluminateur de Finoff (Transilluminateur halogène Finoff WelchAllyn, WelchAllyn®, Skaneateles Falls, État de New-York, États-Unis).

La suite de la consultation a pu avoir lieu, dans certains cas, après une sédation de l'animal, pour faciliter l'examen ophtalmologique et garantir son exhaustivité. La sédation était réalisée par administration par voie intraveineuse de Détomidine (Detogesic® ou Sedomidine®) à une dose approximative de 1 µg/kg, parfois associée à du Butorphanol (Torbugesic®) à une dose approximative de 1 µg/kg. Des blocs anesthésiques moteurs ont pu être réalisés lors de certaines consultations.

L'examen ophtalmologique réalisé par le service d'ophtalmologie de l'EnvA comprenait, pour chaque œil, un examen à la lampe à fente (SL-15 Kowa, Kowa Life Science Division, Tokyo, Japon), une mesure de la pression intraoculaire par tonométrie électronique par rebond (Tonovet, Icare, Vantaa, Finlande), un examen à l'ophtalmoscope indirect (Heine Omega 500, Allemagne) et un test à la fluorescéine (fluorescéine 0,5 % collyre unidose, Fluodrop®TVM, Lempdes, France). La localisation et la profondeur des lésions cornéennes ont été évaluées à l'aide d'une lampe à fente réglée en éclairage en fente fine de 0,1 mm. Par ailleurs, des photographies ont été réalisées pour certains cas de l'étude.

La méthode et les outils employés par les vétérinaires traitants pour réaliser les suivis externes ne peuvent être décrits.

D. Suivi clinique

Le suivi de chaque cheval obéissait à un calendrier adapté à la gravité de ses lésions oculaires. À l'issue de chaque consultation d'ophtalmologie réalisée à l'EnvA, une échéance de suivi était recommandée au propriétaire. Ce contrôle pouvait être prévu entre deux semaines et six mois à partir de la dernière consultation. Mais, pour des raisons spécifiques aux propriétaires, certains délais ont été dépassés. De plus, pour des raisons d'éloignement et d'organisation, les suivis n'ont pas pu être réalisés exclusivement par le service d'ophtalmologie de l'EnvA. Le propriétaire et le vétérinaire traitant ont été généralement invités à informer le service d'ophtalmologie des évolutions observées (échanges par courriers électroniques, photos, comptes-rendus de consultation extérieure).

E. Analyse des données

On considère qu'un cas de KMI correspond à un œil atteint de KMI. Deux cas de KMI peuvent être rencontrés chez le même individu, celui-ci étant alors atteint d'une KMI bilatérale.

Deux types d'analyse ont été réalisés : une analyse descriptive et une analyse de survie.

a. Analyse descriptive

Une analyse descriptive des données a tout d'abord été réalisée, portant sur le signalement des chevaux, les signes cliniques et les lésions ophtalmiques observées, les traitements mis en place, et l'évolution des KMI recensées.

Les médianes, premier et troisième quartiles ont été calculés pour les variables quantitatives que sont l'âge au moment du diagnostic, la durée d'évolution avant le premier diagnostic à l'EnvA et les délais entre deux suivis. Ces indicateurs ont été calculés à partir des cas de KMI et non des individus atteints, de sorte que lors de KMI bilatérale, à chaque œil correspond une information propre.

Les éléments cliniques, thérapeutiques et schémas évolutifs ont été relevés en tenant compte du type de KMI selon une classification basée sur la profondeur d'atteinte de la cornée. Cette classification sépare les KMI en quatre groupes : les KMI épithéliales, les KMI stromales superficielles, les KMI stromales moyennes à profondes et les KMI endothéliales, selon la classification de Matthews et Gilger (2009). Pour chaque cas, le type de KMI retenu est celui annoncé en bilan de consultation diagnostique. Quand cette information n'était pas explicitée dans ce bilan, la classification retenue tient compte de la précision sur la profondeur de l'infiltrat inflammatoire.

Les lésions cornéennes rencontrées au cours de la première consultation diagnostique à l'EnvA ont été considérées comme des variables qualitatives binaires (l'absence de renseignement dans le dossier concernant un type de lésion étant considéré comme une absence de cette lésion). Ces variables ont été comparées dans les deux classes de KMI recensées en utilisant le test exact de Fisher (les effectifs attendus comprenaient toujours un effectif inférieur à cinq). Le risque d'erreur de première espèce α a été fixé à 0,05. Cette analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel en ligne BiostaTGV (Institut Pierre Louis UMR S 1136, Paris, France, www.marne.u707.jussieu.fr).

b. Analyse de survie

Les analyses de survie réalisées visent à estimer le taux d'incidence de l'évolution non favorable d'une KMI traitée soit par l'application topique d'une pommade de ciclosporine dosée à 0,2 % (Optimmune®), soit par un collyre de ciclosporine diluée dans de l'huile de ricin purifiée à 2 % (préparation de la pharmacie de l'EnvA). La date d'entrée dans l'une des deux études correspond à la date de la consultation d'ophtalmologie réalisée à l'EnvA lors de laquelle le traitement a été prescrit pour la première fois dans un contexte de diagnostic ou suivi de KMI. La date de point, correspondant à l'arrêt de recueil des données, a été fixée au 31 décembre 2019. La date de l'événement étudié correspond à la date de la consultation d'ophtalmologie pour laquelle une évolution non favorable de la KMI sous traitement a été constatée. La date de censure était soit la date de décision d'arrêt de traitement motivée par une rémission totale des signes de KMI, soit la date d'apparition d'une affection oculaire se surajoutant à la KMI, soit la date de perte de vue dans un contexte de contrôle de la KMI sous traitement. Certains yeux atteints de KMI ont été comptabilisés dans les deux études car les deux types de traitements ont été mis en place. Dans un seul cas, la date d'événement correspond à une date de consultation d'ophtalmologie réalisée par un vétérinaire extérieur à l'EnvA. Pour les cas perdus de vue, la date de censure correspond alors à la date du dernier suivi.

Les courbes de Kaplan-Meier ont été obtenue à l'aide du logiciel en ligne BiostaTGV (Institut Pierre Louis UMR S 1136, Paris, France, www.marne.u707.jussieu.fr).

3. Résultats

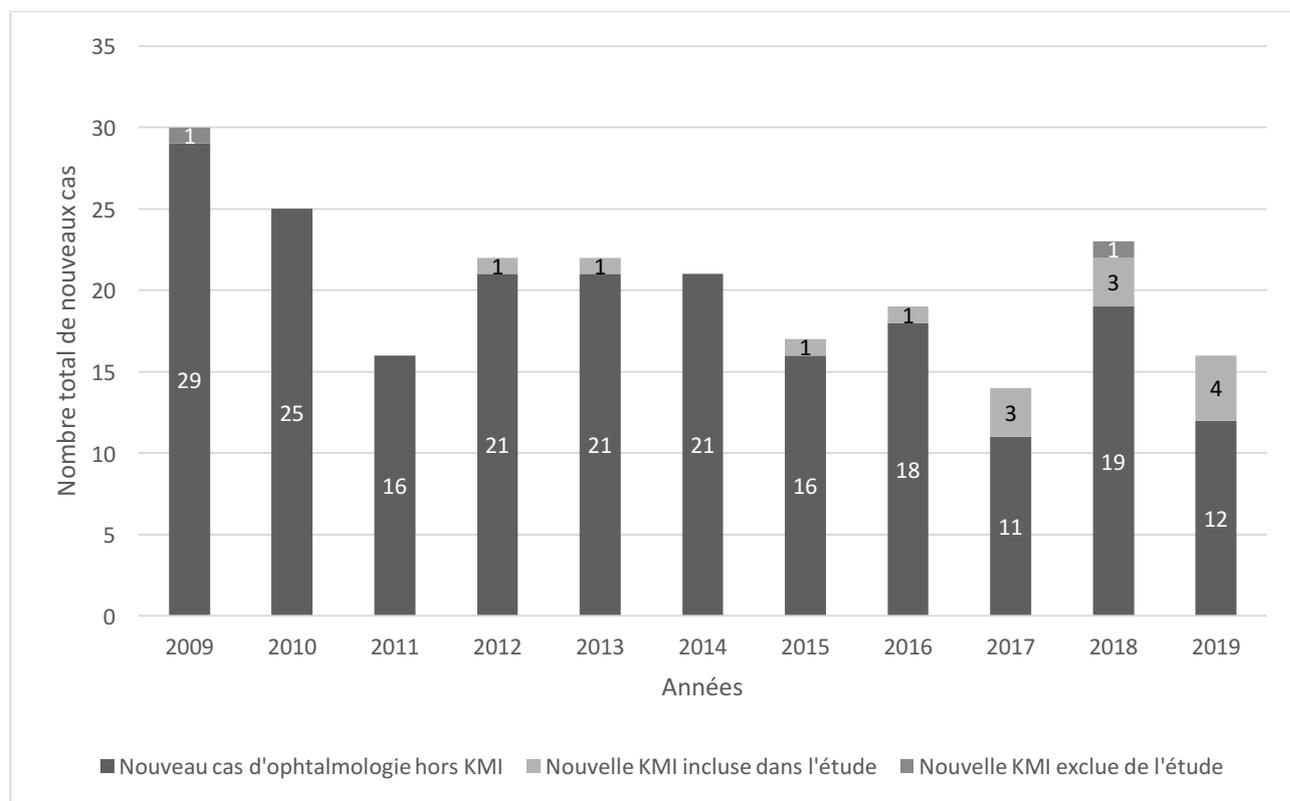
A. Étude descriptive

a. Répartition des cas sur la période étudiée

Notons que dans ce paragraphe 3.A.a., exceptionnellement, un cas fait référence à un individu (atteint de manière unilatérale ou bilatérale), tandis que dans la suite de l'étude, un cas fera référence à un seul œil.

Entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019, 225 nouveaux cas cliniques équins d'ophtalmologie ont été recensés dans le service d'ophtalmologie de l'EnvA, dont un âne. Parmi ceux-ci, 14 chevaux ont présenté une KMI et ont pu être inclus dans cette étude, deux chevaux ont quant à eux été exclus de l'étude malgré l'établissement d'un diagnostic supposé de KMI. On note une tendance à l'augmentation du nombre de nouveaux cas de KMI parmi les nouveaux cas d'ophtalmologie tout diagnostic confondu sur la période étudiée. Ainsi en 2012, 2013, 2015 et 2016, les KMI représentaient entre 5 et 6 % des nouveaux cas d'ophtalmologie, contre 21 %, 13 % et 25 % en 2017, 2018 et 2019 respectivement. Parmi les trois chevaux pour lesquels un diagnostic de KMI a été fait en 2017, deux étaient atteints de manière bilatérale. La Figure 28 illustre cette répartition sur la période étudiée.

Figure 28 : Nombre de nouveaux cas d'ophtalmologie pris en charge à l'EnvA entre 2009 et 2019



b. Anamnèse

Le Tableau 4 regroupe les données anamnestiques principales des chevaux ayant fait l'objet d'un diagnostic de KMI à l'EnvA entre 2009 et 2019. Seize cas de KMI ont été recensés chez 14 chevaux.

Tableau 4 : Description anamnestique des cas de KMI diagnostiqués à l'EnvA entre 2009 et 2019

Numéro du cas	Sexe	Race	Œil	Durée d'évolution estimée avant le premier diagnostic à l'EnvA	Âge lors du premier diagnostic de KMI à l'EnvA
1	Hongre	Trotteur Français	Droit	10 ans	15 ans
2	Femelle	Selle d'origine non constatée	Gauche	3 ans	10 ans
3	Femelle	Poney Français de Selle	Droit	2 ans	11 ans
4	Hongre	Selle Français	Gauche	3 mois	11 ans
5	Hongre	Origine non constatée	Gauche	1 an	24 ans
6	Hongre	Origine non constatée	Droit	2 mois	8 ans
7	Hongre	Pur sang	Droit	1 mois	17 ans
8	Hongre	Arabe	Gauche	3 ans ½	8 ans
9G	Femelle	Selle Français	Gauche	2 ans	9 ans
9D			Droit	1 an ½	9 ans
10G	Hongre	Selle Français	Gauche	15 jours	15 ans
10D			Droit	2 ans	15 ans
11	Hongre	Hanovrien	Gauche	1 an	6 ans
12	Femelle	Haflinger	Gauche	2 ans	12 ans

13	Mâle	KWPN*	Droit	1 an	6 ans
14	Hongre	Selle Français	Droit	3 mois	9 ans

*KWPN : *Koninklijk Warmbloed Paard Nederland*

Les cas étaient équitablement répartis entre œil gauche (n=8) et œil droit (n=8), 12 chevaux ayant présenté une KMI unilatérale et deux chevaux une KMI bilatérale (Figure 29). Les hongres représentent 64 % (9/14) des chevaux de cette étude, les femelles et mâles entiers étant moins représentés avec des parts respectives de 29 % (4/14) et 7 % (1/14) de la population équine étudiée (Figure 30). Les chevaux de selle sont majoritairement représentés (quatre Selle-Français, un Hanovrien, un KWPN, un Arabe et un cheval de selle d'origine non constatée). Deux chevaux de course (un Pur-sang et un Trotteur français), deux poneys (un Haflinger et un Poney Français de Selle) ainsi que deux chevaux d'origine non constatée comptent également parmi les individus recensés dans cette étude (Tableau 4).

Lors du premier diagnostic de KMI à l'EnvA, la médiane d'âge des cas était de 10,5 ans, le plus jeune individu ayant 5 ans et le plus âgé, 24 ans, avec un écart interquartile en années de [8,4 ; 15,3]. La durée d'évolution en amont de cette consultation diagnostique a été estimée pour chaque cas, permettant de déduire un âge médian de 8,6 ans lors de l'apparition de signes cliniques oculaires compatibles avec le début d'apparition d'une KMI, pour un écart interquartile en années de [6,4 ; 11,5] (Tableau 4). Dans la suite de cette étude rétrospective, les cas ont été séparés en deux groupes correspondant à leur classification en fonction de la profondeur des lésions cornéennes. Si on sépare les cas en fonction de cette classification retenue à l'issue de la consultation initiale à l'EnvA, on obtient une médiane d'âge lors de cette consultation initiale de 10,5 ans (écart type de 4,0 ans) pour les KMI stromales superficielle et une médiane d'âge de 9,8 ans (écart type de 6,2 ans) pour les KMI stromales moyennes à profondes. L'âge des chevaux au diagnostic de leur KMI n'est pas significativement différent entre ces deux groupes.

Figure 29 : Répartition de la latéralisation oculaire des cas chez les chevaux ayant présenté une KMI diagnostiquée à l'EnvA entre 2009 et 2019

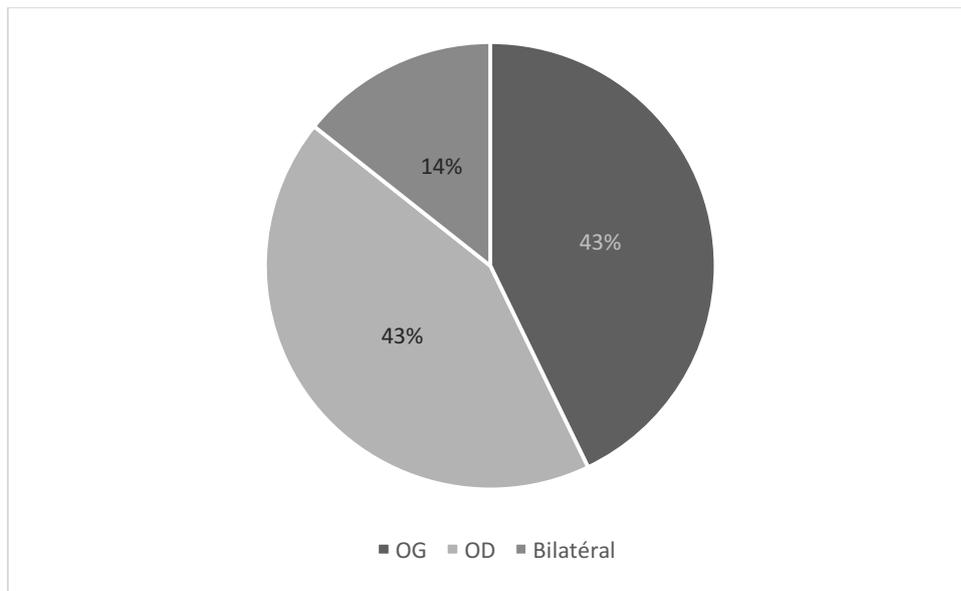
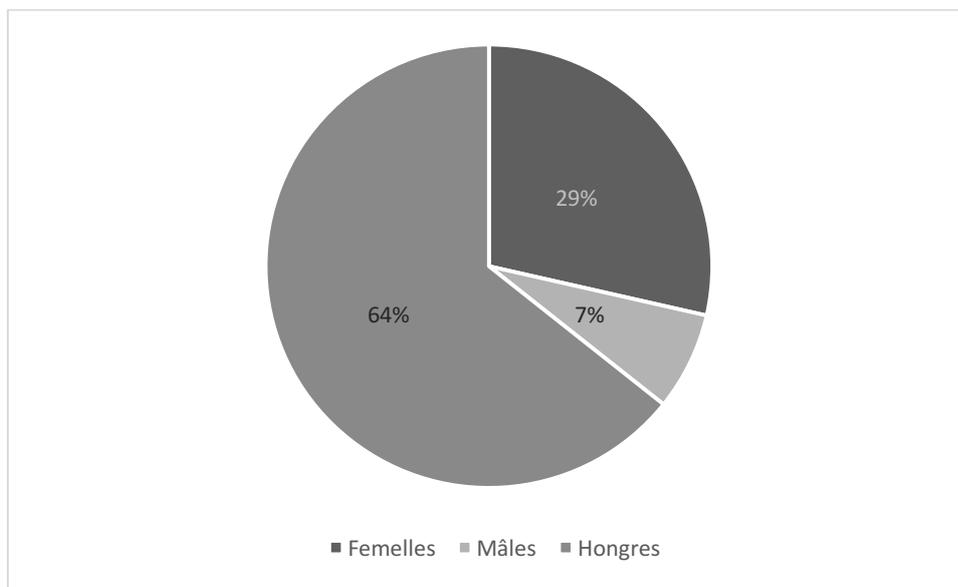


Figure 30 : Répartition des sexes des chevaux ayant présenté une KMI diagnostiquée à l'EnvA entre 2009 et 2019



c. Formes cliniques et schéma lésionnel

- *Classification et schémas lésionnels*

Le Tableau 5 indique le classement retenu pour chaque cas à l'issue de la consultation du diagnostic de KMI (nommée consultation initiale par la suite) à l'EnvA. Parmi les 16 cas de KMI recensés, 10 se classent parmi les KMI stromales superficielles et six parmi les KMI stromales moyennes à profondes. Aucune KMI épithéliale ou endothéliale n'a été rencontrée. Les Figure 31 et Figure 32 illustrent les deux types de KMI de notre série de cas. Le cas n°6, correspondant à une KMI stromale superficielle lors de la consultation initiale, a été réévalué comme KMI stromale moyenne à profonde à l'issu de la deuxième consultation de suivi.

Tableau 5 : Classification attribuée aux cas de KMI lors du premier diagnostic à l'EnvA entre 2009 et 2019

	KMI stromales superficielles	KMI stromales moyennes à profonde
Numéro des cas	2, 4, 6, 7, 10D, 10G, 11, 12, 13, 14	1, 3, 5, 8, 9D, 9G

Figure 31 : KMI stromale superficielle lors de la première consultation diagnostique à l'EnvA (cas n°10G) (photo appartenant au service d'ophtalmologie de l'EnvA)



Opacités ponctiformes multifocales sous-épithéliales temporales ; œdème dense dorso-temporal ; néovascularisation superficielle dorsale ; hyperhémie conjonctivale modérée.

Figure 32 : KMI stromale moyenne à profonde lors de la première consultation diagnostique à l'EnvA (cas n°1) (photo appartenant au service d'ophtalmologie de l'EnvA)



Opacité stromale étendue avec atteinte stromale moyenne ; néovascularisation superficielle étendue en région temporale sur les deux tiers de la surface cornéenne ; pigmentation en région temporale, plus dense ventralement ; kératopathie bulleuse centrale

Les lésions rencontrées lors de la consultation initiale ont été regroupées dans le Tableau 6. Pour chaque lésion cornéenne rencontrée, les différences de pourcentages de cas présentant la lésion entre le groupe des KMI stromales superficielles et celui des KMI stromales moyennes à profondes n'étaient pas significatives ($p > 0,05$ pour chaque test de Fischer).

Tableau 6 : Inventaire des principales lésions cornéennes rencontrées lors du premier diagnostic de KMI à l'EnvA, répartition en fonction de la classification attribuée aux cas de KMI recensés

	Pourcentage de cas de KMI présentant la lésion	Pourcentage de cas de KMI stromales superficielles présentant la lésion	Pourcentage de cas de KMI stromales moyennes à profondes présentant la lésion	p-value Test de Fischer
Néovascularisation superficielle	94 % (15/16)	90 % (9/10)	100 % (6/6)	p=1
Infiltrat cellulaire stromal	75 % (12/16)	60 % (6/10)	100 % (6/6) (dont 3 infiltrats stromaux moyens et	p=0,23

		3 de profondeur non renseignée)		
Opacités ponctiformes sous-épithéliales	50 % (8/16)	60 % (6/10)	33 % (2/6)	p=0,61
Œdème	31 % (5/16)	30 % (3/10)	33 % (2/6)	p=1
Dépôts lipido-calciques	25 % (4/16)	33 % (2/10)	33 % (2/6)	p=0,60
Rétention épithéliale de la fluorescéine	25 % (4/16)	10 % (1/10)	50 % (3/6)	p=0,12
Kératopathie bulleuse	13 % (2/16)	0 % (0/10)	33 % (2/6)	p=0,13
Fibrose	6,2 % (1/16)	0 % (0/10)	17 % (1/6)	p=0,38
Pigmentation	6,2 % (1/16)	0 % (0/10)	17 % (1/6)	p=0,38
Hématome stromal	6,2 % (1/16)	10 % (1/10)	0 % (0/6)	p=0,38

Les néovascularisations superficielles, les infiltrats cellulaires stromaux, les opacités ponctiformes sous-épithéliales, l'œdème et les dépôts lipidocalciques sont des lésions qui ont été également rencontrées au cours des consultations de suivi à l'EnvA.

Le cas présentant une pigmentation cornéenne conservait cette lésion lors de son unique consultation de suivi (Figure 32). Les deux cas avec une kératopathie bulleuse lors de la consultation initiale ne la présentaient plus au cours du suivi. Cette lésion a également été observée au cours d'une consultation de suivi d'un cas de KMI stromale superficielle. La lésion d'hématome stromal n'a pas été observée à nouveau au cours des suivis.

On note que la part faible de lésion de fibrose cornéenne lors des premières consultations initiales ne reflète pas l'occurrence de cette lésion parmi les consultations de suivis. En effet un seul cas présentait cette lésion lors de la consultation initiale tandis que celle-ci a été observée six fois lors de la première consultation de suivi (6/15) et quatre fois lors de la seconde consultation de suivi (4/10). D'autre part, certaines lésions cornéennes absentes lors de la consultation initiale ont été observées lors de suivis à l'EnvA. Une néovascularisation profonde a été rencontrée à cinq reprises au cours du suivi des cas, dans un contexte d'évolution défavorable avec rechute de KMI (quatre cas) ou d'apparition d'une uvéite exsudative (un cas). Une kératopathie épithéliale avec aspect en « peau d'orange » de la cornée a été observée au cours du suivi d'un cas de KMI stromale moyenne à profonde. Enfin, une néovascularisation « fantôme », vestige d'une néovascularisation antérieure, a été observée lors de six consultations de suivi.

Le test à fluorescéine a donné un résultat positif permettant un diagnostic d'ulcère cornéen chez deux chevaux. L'apparition de cette lésion a donc impliqué l'arrêt de la prise en compte des consultations d'ophtalmologie à l'EnvA dans le cadre du suivi des KMI sous-jacentes.

- *Lésions extra-cornéennes recensées*

L'examen des structures ophtalmiques extra-cornéennes rapporte chez certains cas la présence de cataractes incipientes, immatures à matures. Une dégénérescence du vitré a été observée tout au long du suivi d'un cas. Une suspicion de mélanome irien a été émise chez un autre cas. Enfin, un effet Tyndall, associé à des traces de fibrine dans la chambre antérieure, a été observé lors de l'apparition d'une uvéite exsudative sur un œil atteint de KMI stromale superficielle. Le diagnostic d'uvéite antérieure a exclu ce cas du suivi de la KMI sous-jacente.

- *Signes de douleur oculaire*

Des signes de douleur oculaire ont été recensés dans 44 % (7/16) des cas de KMI au cours de la consultation initiale. Parmi ces sept cas, six ne présentaient qu'un seul signe manifeste de douleur oculaire (quatre cas avec un blépharospasme, deux cas avec un épiphora), et un seul cas présentait ces deux signes de douleur conjointement. La répartition de ces évaluations en fonction de la classification des KMI est présentée dans le Tableau 7. Les pourcentages de cas de KMI avec présence d'une douleur oculaire lors de la consultation initiale ne sont pas significativement différents en fonction des deux catégories de KMI rencontrées (respectivement cinq cas sur 10 et deux cas sur six pour les KMI stromales superficielles et les KMI stromales moyennes à profondes).

Tableau 7 : Évaluation de la douleur oculaire lors du premier diagnostic de KMI à l'EnvA, répartition en fonction de la classification attribuée aux cas de KMI recensés

	Pourcentage de cas de KMI	Pourcentage de cas de KMI stromales superficielles	Pourcentage de cas de KMI stromales moyennes à profondes	p-value Test de Fischer
Au moins un signe de douleur oculaire	44 % (7/16)	50 % (5/10)	33 % (2/6)	p=0,63
Un seul signe de douleur oculaire	6/16	4/10	2/6	
Deux signes de douleur oculaire	1/16	1/10	0/6	

d. Traitements

Le Tableau 8 liste l'ensemble des spécialités ophtalmologiques prescrites dans le cadre des traitements de KMI pris en charge dans notre série de cas. Le Tableau 9 informe sur les thérapies médicales effectivement mises en place par chaque cas au cours du suivi de la KMI à l'EnvA.

Tableau 8 : Traitements ophtalmologiques topiques prescrits dans le cadre de la prise en charge des KMI à l'EnvA

Classe pharmacologique	Molécule	Nom déposé	Pharmacopée
Immunomodulateur	Ciclosporine dosée à 0,2 %	Optimmune® ¹	Pommade ophtalmique
	Ciclosporine dosée à 2 %	<i>Préparation magistrale à la pharmacie de l'EnvA</i>	Collyre
Anti-inflammatoire stéroïdien	Dexaméthasone (forme phosphate)	Fradexam® ²	Pommade ophtalmique
	Dexaméthasone (forme alcool)	Maxidrol® ³	Collyre
	Dexaméthasone	Tobradex® ³	Collyre
	Fluorométolone	Flucon® ³	Collyre
Anti-inflammatoire non-stéroïdien	Indométacine	Indocollyre® ⁴	Collyre
Antibiotique	Chloramphénicol	Ophtalon® ²	Pommade ophtalmique
Antiviral	Ganciclovir	Virgan® ⁵	Gel ophtalmique
Autres	Hyaluronate de sodium	Vismed® ⁶	Collyre
	Vitamine A	Vitamine A Dulcis® ⁷	Pommade ophtalmique

Laboratoires titulaires de l'autorisation de mise sur le marché : ¹ INTERVET, France, Beaucauze ; ² LABORATOIRE TVM, France, Lempdes ; ³ NOVARTIS PHARMA S.A.S., France, Rueil-Malmaison ; ⁴ H.A.C. PHARMA, France, Caen ; ⁵ THEA PHARMA, France, Clermont-Ferrand ; ⁶ HORUS PHARMA, France, Saint-Laurent-du-Var ; ⁷ ALLERGAN FRANCE, Courbevoie

Tableau 9 : Traitements prescrits dans le cadre du suivi des cas de KMI rencontrés à l'EnvA entre 2009 et 2019

Numéro du cas	AIS seul	AIS et ciclosporine 0,2 %	AIS et ciclosporine 2 %	Ciclosporine 0,2 % seule	Ciclosporine 2 % seule	AINS voie générale
1		X		X		
2					X + vitamine A pommade	X
3			X		X	X
4			X			
5					X	
6		X	X	X	X	
7		X		X		
8		X	X		X	
9G		X	X		X	
9D		X	X		X	
10G	X +ganciclovir			X +indométacine collyre	X	
10D		X	X	X	X	
11	X	X				X
12				X + chloramphénicol pommade + hyaluronate de sodium collyre		
13	X		X		X	
14				X +vitamine A pommade		X

Les croix en gras indiquent le type de traitement mis en place à l'issue de la consultation initiale à l'EnvA.

Les traitements étaient prescrits avec une prise en compte de l'éventuelle évolution observée suite à l'administration antérieure de traitements oculaires topiques. En effet, certains chevaux avaient déjà été vus par un vétérinaire dans le contexte de leur KMI ou pour une autre affection oculaire. Un traitement semblant avoir déjà échoué a pu être d'emblée remplacé par un autre traitement selon le principe de la cascade pharmacologique. Cela explique qu'il y ait des chevaux traités directement avec un collyre à base de ciclosporine dosée à 2 % au lieu de l'Optimmune®. Dans un cas, le choix du traitement topique glucocorticoïde (dexaméthasone) aura été celui du Maxidrol® (pharmacie humaine) au lieu du Fradexam® (pharmacie vétérinaire) sur la base d'une meilleure pénétration de la forme alcool de la dexaméthasone dans le collyre à usage humain. L'indométacine et la fluorométholone ont également été recensés parmi les traitements anti-inflammatoires topiques mis en place dans le plan thérapeutique de cas de KMI. L'emploi de spécialités ophtalmiques à visée anti-infectieuse a ponctuellement également été recensé. Les cas ayant reçu localement du ganciclovir étaient suspectés également d'avoir une origine virale herpétique. Certains cas associés à la présence d'ulcères cornéens ont également reçu du chloramphénicol par voie topique. Certains chevaux ont également reçu un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien par voie systémique à base de flunixin méglumine ou de méloxicam afin de prendre en charge la douleur oculaire.

Le Tableau 10 recense les schémas thérapeutiques mis en place à l'issue de la consultation initiale de la KMI à l'EnvA. Lors de KMI stromale moyenne à profonde, le recours à la bithérapie associant AIS et ciclosporine par voie topique a été plus employé en première intention : 5/6 cas traités par bithérapie versus 1/6 cas traité par monothérapie. Les cas de KMI stromale superficielle ont aussi bien été pris en charge initialement par une monothérapie (4/10, deux cas avec AIS seul, deux cas avec ciclosporine seule) que par une bithérapie (4/10).

Tableau 10 : Traitements prescrits à l'issue de la consultation initiale de KMI

	KMI stromale superficielle	KMI stromale moyenne à profonde
Monothérapie	40 % (4/10)	17 % (1/6)
AIS	2/10	0/6
ciclosporine 0,2 %	1/10	0/6
ciclosporine 2 %	1/10	1/6
Bithérapie	40 % (4/10)	83 % (5/6)
AIS + ciclosporine 0,2 %	3/10	4/6
AIS + ciclosporine 2 %	1/10	1/6
AIS + ganciclovir	10 % (1/10)	0 % (0/6)
Absence de traitement	10 % (1/10)	0 % (0/6)

Les traitements topiques à base de dexaméthasone étaient prescrits à rythme dégressif sur trois semaines à deux mois avec un rythme d'attaque à deux voire trois applications quotidiennes. Les traitements topiques à base de ciclosporine étaient prescrits avec une fréquence d'application le plus souvent biquotidienne et un maintien du traitement jusqu'au contrôle suivant soit une durée d'un mois à six mois pouvant avoir été reconduite suite au contrôle.

Les schémas thérapeutiques observés au cours du suivi des KMI étaient modifiés et adaptés à l'évaluation subjective de l'évolution de la KMI. Des rechutes de KMI ont motivé le renouvellement d'une bithérapie et/ou le changement d'immunomodulateur avec passage à des applications de ciclosporine dosée à 2 %.

e. Suivi et évolutions

Le Tableau 11 recense les durées de suivi des KMI rencontrées à l'EnvA et leur évolution enregistrée à l'issue de la dernière consultation de suivi.

Tableau 11 : Suivi et évolution des cas de KMI rencontrés à l'EnvA entre 2009 et 2019

Numéro du cas	Nombre de consultations de suivi à l'EnvA	Durée du suivi à l'EnvA (en jours)	Évolution favorable	Évolution non favorable
1	1	57	Sous Optimmune® BID	
2	2	182	Sous ciclosporine 2 % (rechute si diminution de rythme)	
3	0	0	Sous ciclosporine 2 % BID	
4	1	38		Uvéite exsudative
5	2	280		Uvéite stade terminal
6	4	488	Seulement avec association AIS et ciclosporine	Rechutes sous ciclosporine seule
7	1	106		Ulcère à bords décollés
8	6	595	Sous ciclosporine 2 % SID	
9G	2	86	Sous ciclosporine 2 % BID, arrêt du traitement a priori sans rechute	
9D	2	86	Sous ciclosporine 2 % BID, arrêt du traitement a priori sans rechute	

10G	5	259	Sous ciclosporine 2 % SID, arrêt du traitement a priori sans rechute
10D	5	259	Sous ciclosporine 2 % SID, arrêt du traitement a priori sans rechute
11	3	231	Complication d'ulcère
12	2	384	Sous Optimune® BID, arrêt du traitement a priori sans rechute
13	2	350	Sous ciclosporine 2 %, arrêt du traitement a priori sans rechute
14	1	21	Pas d'amélioration sous Optimune®

- *Durée de suivi*

La durée médiane de suivi de la KMI à l'EnvA, sans prendre en compte les suivis suivant un diagnostic d'ulcère ou d'uvéite, est de 207 jours avec un espace inter-quartile en jours de [79 ; 298]. La durée médiane séparant deux consultations dans le cadre de ce suivi est de 65 jours avec un espace inter-quartile en jours de [42 ; 99]. En moyenne, les cas de KMI ont été revus deux fois en consultation de suivi à l'EnvA, avec un maximum de six suivis et un cas n'ayant pas été vu en consultation de suivi.

- *Les complications et atteintes oculaires indépendantes surajoutées*

Un seul cheval a présenté une complication d'une KMI stromale superficielle avec apparition d'un ulcère cornéen secondaire à la dégénérescence lipidocalcique induite par la kératite alors même qu'il était sous traitement biquotidien à base de ciclosporine dosée à 0,2 % (cas n°11). Cet individu avait en outre été traité avec un topique à base de dexaméthasone (Fradexam®) en deux cures de quatre et six semaines à rythme dégressif. Cet ulcère a évolué en bulle stromale puis en ulcère à collagénase dont la prise en charge a été d'abord chirurgicale par kératectomie et greffe de membrane amniotique, puis médicale.

Un cheval a présenté une uvéite exsudative un mois après le diagnostic de KMI stromale superficielle et la mise en place d'une bithérapie associant des applications de topiques à base de dexaméthasone et de ciclosporine 2 % (cas n°4). Un autre cheval a présenté une uvéite au stade terminal lors de la deuxième consultation de suivi d'une KMI stromale moyenne à profonde qui était par ailleurs stable depuis environ 10 mois sous traitement biquotidien avec de la ciclosporine dosée à 2 % (cas n°5).

Un ulcère à bords décollés s'est surajouté à un cas de KMI stromale superficielle (cas n°7). Cette lésion n'était pas considérée comme une complication de la KMI, mais rend son suivi pour notre étude impossible en raison de la modification du traitement lié à la 'ulcère cornéen.

- *Les évolutions sous AIS et les rechutes nécessitant la reprise d'une bithérapie avec AIS*

La mise en place d'un traitement topique comprenant un AIS a quasi toujours été suivie d'une évolution favorable à court terme, objectivée lors du contrôle réalisé alors que le cas était sévère en AIS locaux ou en phase de l'être. Un cheval présentant une KMI stromale profonde bilatérale (cas n°9D et n°9G) n'avait pas eu d'amélioration lésionnelle suite à la mise en place d'un traitement associant l'Optimmune® et la fluorométholone mais la modification de traitement pour une bithérapie avec ciclosporine dosée à 2 % et dexaméthasone topique avait conduit à une amélioration bilatérale. Enfin, deux cas présentaient une uvéite (cas n°4) et un ulcère (cas n°11) lors de la consultation de suivi faisant suite à l'instauration d'un traitement topique à base d'AIS.

Cependant cette tendance à l'amélioration des signes de KMI avec le traitement AIS n'était bien souvent pas maintenue ensuite avec la monothérapie immunomodulatrice à base de ciclosporine. Un cheval présentant une KMI stromale superficielle unilatérale ne tolère pas longtemps l'arrêt de la bithérapie avec un AIS (cas n°6). En effet, ce cheval avait présenté une évolution favorable suite à la mise en place d'un traitement associant initialement l'Optimmune® et le Fradexam®. Une rechute ensuite sous Optimmune® seul avait motivé une réévaluation du traitement avec changement d'immunomodulateur pour une présentation ophtalmologique de ciclosporine dosée à 2 % à laquelle le Fradexam® avait été ajouté temporairement. Une seconde fois, une rechute de la KMI quelques mois plus tard a nécessité de remettre en place la bithérapie.

- *Les évolutions favorables sous ciclosporine seule*

Un cas de KMI stromale moyenne à profonde est bien contrôlé sous Optimmune® seule (cas n°1). Un cas de KMI stromale superficielle ayant bien répondu au traitement Optimmune® pendant près d'un an n'a pas été reconstruit suite à l'initiation d'une décroissance de la fréquence d'administration jusqu'à l'arrêt total du traitement (cas n°12). On peut alors espérer une évolution favorable maintenue même après l'arrêt du traitement, et donc envisager qu'une guérison a été obtenue chez ce cas.

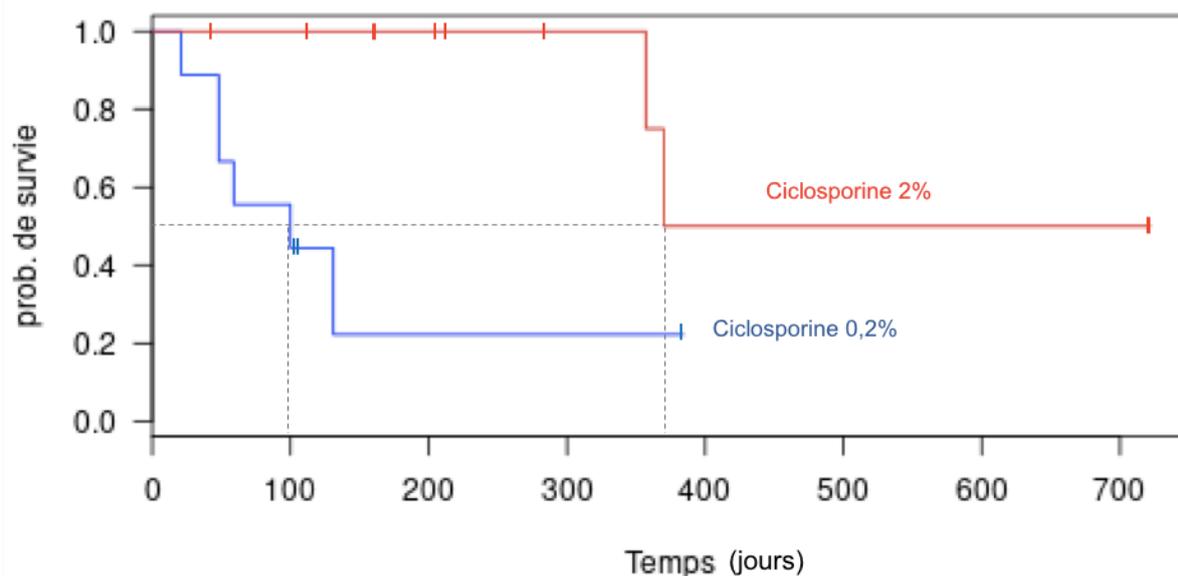
Sept cas de KMI ont une évolution favorable sous traitement topique unique de ciclosporine dosée à 2 %. Parmi ces cas, l'initiation d'une décroissance de la fréquence de traitement n'a pas permis de maintenir le contrôle des lésions dans un cas de KMI stromale superficielle, la reprise de traitements biquotidiens ayant permis de retrouver un contrôle satisfaisant de la KMI (cas n°2). Suite à sa mise à la retraite, un jument présentant une KMI stromale profonde bilatérale n'a a priori pas présenté de rechute et ce malgré l'arrêt de son traitement immunomodulateur (cas n°9). Elle avait par ailleurs montré une évolution favorable avec le traitement de ciclosporine dosée à 2 %.

B. Étude analytique

La cohorte correspondant à l'exposition à un traitement ophtalmique avec la ciclosporine dosée à 0,2 % comprend neuf cas. Dans cette cohorte, six cas ont présenté une évolution défavorable de leur KMI, dont un par apparition d'un ulcère cornéen correspondant à une complication de sa KMI sous-jacente. Les trois autres cas ont été censurés (une censure par perte de vue, une censure par date de point et une censure par apparition d'un ulcère cornéen sans lien de causalité avec la KMI sous-jacente).

La cohorte correspondant à l'exposition à un traitement ophtalmique avec la ciclosporine dosée à 2 % comprend 11 cas. Parmi ces 11 cas, quatre cas correspondent à des yeux atteints de KMI qui ont été soumis en première intention à un traitement à base de ciclosporine dosée à 0,2 % et qui ont par conséquent été pris en compte dans la cohorte de neuf cas décrite ci-dessus. Parmi ces 11 cas, deux ont présenté une rechute de KMI sous ciclosporine 2 %, alors que les neuf autres cas ont été censurés. Parmi les cas censurés, on relève quatre censures par date de point, trois censures par perte de vue et deux censures par survenue d'une uvéite sans lien de causalité avec la KMI sous-jacente.

Figure 33 : Analyse de survie selon le type de traitement mis en place



L'axe des ordonnées (prob. de survie) correspond à la proportion estimée de cas de KMI dans l'échantillon n'ayant pas encore présenté d'évolution défavorable à l'instant t. L'axe des abscisses (Temps) correspond au délai entre le début du traitement dans un contexte de KMI et la consultation de suivi concluant en une évolution défavorable de la KMI malgré ce traitement. Les traits verticaux indiquent la présence de censures.

Les courbes de survie sont représentées sur la Figure 33. Le temps de survie médian pour les cas traités avec une pommade ophtalmologique à base de ciclosporine dosée à 0,2 % est de 100 jours. Pour les cas traités avec une préparation ophtalmologique à base de ciclosporine dosée à 2 %, le temps de survie médian est de 370 jours. Le test statistique du logrank a donné un degré de signification p égal à 0,01 (arrondi au centième) et donc inférieur à $\alpha=0,05$. Ainsi, les deux courbes de Kaplan-Meier sont significativement différentes. Autrement dit, il existe de grandes chances que la différence observée entre ces deux courbes de survie provienne d'une réelle différence du taux d'incidence d'une évolution défavorable entre les cas traités avec de la ciclosporine dosée à 0,2 % et ceux traités avec une préparation dosée à 2 %.

4. Discussion

Cette étude rétrospective des cas de KMI diagnostiqués par le service d'ophtalmologie à la clinique équine de l'EnvA entre 2009 et 2019 avait pour objectifs de les décrire et d'évaluer l'intérêt thérapeutique d'un collyre à base de ciclosporine dosée à 2 %.

A. Critique des matériels et méthodes

a. Critères d'inclusion

Les critères cliniques nécessaires au diagnostic d'une KMI ont été évoqués dans la première partie de ce travail. Des lésions de kératite sont nécessaires, mais elles ne doivent être accompagnées d'ulcères ou de signes d'uvéite. La démarche diagnostique devrait également conduire à exclure une infection cornéenne. Enfin, le mode d'évolution devrait être chronique ou récurrent (Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017).

L'existence d'une KMI était le principal critère nécessaire à l'inclusion dans l'étude. Ce critère n'impliquait pas de refaire le point sur les éléments amenant à ce diagnostic, mais se contentait d'un bilan de consultation d'ophtalmologie annonçant ce diagnostic. Le mode d'évolution n'a pas été pris en compte comme critère d'inclusion mais il participait au cheminement des ophtalmologues vers le diagnostic de KMI. De plus, l'absence d'agents infectieux n'a pas été considérée comme critère limitant l'entrée dans cette étude. La non prise en compte de ces critères s'explique par le manque de précision au sujet de la durée d'évolution du processus ainsi que l'absence, chez tous les cas recensés, d'examen complémentaire visant à exclure une infection cornéenne.

Le diagnostic subjectif indiqué en bilan de consultation était néanmoins toujours associé à la description en amont des signes lésionnels de la cornée compatibles avec une kératite. L'absence d'anomalies oculaires pouvant laisser penser à un autre diagnostic (signes d'uvéite, ulcère cornéen) permettait d'aboutir à ce diagnostic d'exclusion. En 2018, un œil a été décrit comme atteint à la fois d'un ulcère cornéen et d'une KMI sur deux zones distinctes. Cette situation particulière a conduit à l'exclure de l'échantillon de notre étude. Enfin, l'absence de signes d'infection dans les cas recensés justifie de ne pas avoir eu recours à des examens complémentaires, souvent onéreux, visant à rechercher de potentiels agents infectieux.

Enfin, l'existence d'au moins une consultation de suivi à l'EnvA n'a pas été retenue comme critère d'inclusion. Cette exigence aurait conduit à éliminer le cas n°3 de cette étude, cas pour lequel seule une consultation initiale a eu lieu sur la période étudiée. Le choix de conserver ce cas dans l'étude a été motivé par plusieurs arguments. D'une part, des échanges entre le propriétaire et le Docteur Chahory faisaient état d'une évolution favorable de la KMI. D'autre part, le fichier client consultable sur le logiciel Clovis a enregistré une délivrance régulière de ciclosporine dosée à 2% jusqu'à novembre 2019, preuve d'une poursuite du traitement initié. Enfin, la petite taille de l'échantillon étudié et la volonté de faire état de l'ensemble des cas de KMI rencontrés au cours des 10 dernières années à l'EnvA ont contribué à ne pas exclure d'emblée un cas de KMI sans consultation de suivi. Néanmoins, un cas de KMI rencontré en 2009 a dû être exclu car aucune nouvelles n'ont été enregistrées suite à sa consultation diagnostique par le service d'ophtalmologie de l'EnvA.

b. Recueil des données

Un recueil exhaustif des informations enregistrées dans le dossier clinique de chaque animal a été réalisé. Un esprit critique a permis de détecter de rares erreurs ou incohérences et de les corriger. Les lésions décrites ont été confrontées à une analyse des photographies lorsque celles-ci étaient disponibles. Cette confrontation a parfois permis de soulever des doutes quant aux lésions répertoriées. Pour les bilans d'examen ne faisant pas référence à une classification de la KMI, un entretien avec le Docteur Chahory, responsable du service d'ophtalmologie de l'EnvA, a permis d'obtenir cette précision.

L'absence de renseignement sur la présence ou l'absence d'une lésion a conduit à considérer que celle-ci n'avait pas été observée. Cette interprétation a pu générer une erreur par défaut dans l'inventaire des lésions.

Des précisions quant à la distribution géographique des lésions sur la surface cornéenne ont souvent été relevées mais la non exhaustivité de telles informations et la grande variabilité des qualificatifs employés n'a pas permis d'envisager d'établir une tendance de cartographie des lésions.

Enfin, la qualité des données concernant l'historique ophtalmologique était très hétérogène en fonction des cas. La grande imprécision de ces informations et la faible confiance pouvant y être accordée a conduit à ne pas les inclure dans l'étude analytique. Ces informations ont cependant été largement considérées pour comprendre l'histoire globale de chaque cas et estimer la date de début d'évolution des KMI.

c. Examen ophtalmologique

Les consultations d'ophtalmologie réalisées à l'EnvA ont quasi toujours été conduites ou encadrées par un vétérinaire spécialiste en ophtalmologie. En cela, la confiance pouvant être accordée aux données est justifiée. Il s'avère que trois ophtalmologues ont réalisé les consultations : le Docteur Chahory (chef du service d'ophtalmologie de l'EnvA), le Docteur Bourget (résident en ophtalmologie) et le Docteur Guyonnet (résident en ophtalmologie).

Cependant, il est arrivé une fois que cet examen soit réalisé par un membre du service de médecine équine sans supervision d'un ophtalmologue (première consultation diagnostique des cas n°9D et n°9G). Cette consultation n'a sans doute pas suivi le protocole usuel du service d'ophtalmologie mais le matériel utilisé devait être suffisant à l'évaluation cornéenne. Il s'avère que la relecture par le Docteur Chahory de la description lésionnelle, du bilan de cette consultation et des photographies associées a permis de soulever des incohérences ou erreurs dans la dénomination des lésions et syndromes.

En outre, il faut être conscient que le compte rendu enregistré dans le logiciel Clovis et validé par la personne ayant réalisé la consultation, est rédigé par un vétérinaire interne ou un étudiant en cinquième année à l'EnvA, ayant assisté à la consultation. Ainsi, la précision et la véracité des données enregistrées découleront de l'assiduité de cette personne au cours de la consultation et de sa capacité à retranscrire avec justesse la description lésionnelle faite par l'ophtalmologue. Il est facile à comprendre que la correction précédant la validation des comptes rendus ne peut être une garantie d'absence d'erreur et d'exhaustivité des informations.

d. Suivi

Les consignes de suivi, notamment en terme de délais, données par le Docteur Chahory se voulaient adaptées à la clinique de la KMI. Certains suivis n'ont pas été réalisés en respectant ce délai prescrit, d'autres n'ont jamais eu lieu. Des suivis ont été réalisés par le vétérinaire traitant qui a pu proposer des modifications de traitement. D'autres suivis ont été réalisés par échange de mail, en prenant en compte l'évaluation de l'œil faite par le propriétaire et en observant les photographies éventuellement réalisées. Il convient d'admettre que cette réalité de terrain impose une imprécision temporelle certaine ne permettant de considérer avec une grande confiance les dates d'évènements enregistrés.

e. Méthodes d'analyse des données

- *Analyse descriptive*

Les cas rencontrés ont été classés en deux groupes respectant la classification usuellement employée aux Etats-Unis dans laquelle c'est davantage la profondeur des lésions qui est discriminante. Le recours à la classification décrite par Matthews au Royaume-Uni, combinant le type d'évolution et l'aspect lésionnel, aurait pu être pertinent de part une meilleure proximité géographique. Cependant, les imprécisions ou informations manquantes concernant l'historique ophtalmologique des cas n'auraient pas permis leur classement exhaustif.

Par ailleurs, les imprécisions anamnestiques ainsi que les erreurs ayant pu être commises lors de la rédaction des comptes-rendus, peuvent être à l'origine de comptabilisation par excès ou par défaut de certaines lésions, ayant pu conduire à des erreurs de classement.

- *Analyse de survie*

- Précision de la date de l'évènement étudié

L'évènement étudié dans l'analyse de survie était l'évolution défavorable de la KMI. Dès lors que la conclusion du compte-rendu de suivi de KMI faisait mention d'une rechute, d'une récurrence, ou de l'apparition d'une complication, la date de réalisation de cette consultation de suivi était prise comme date d'apparition de l'évènement. Le délai de plusieurs semaines à plusieurs mois entre chaque suivi par le service d'ophtalmologie de l'EnvA induit une imprécision certaine et non quantifiable de la date d'apparition de l'évènement.

- Constitution des cohortes

Une enquête de cohorte recrute des individus à un temps t_0 tous obligatoirement indemnes de l'évènement étudié (Desquilbet, 2015), or cette condition n'est pas vérifiée dans cette étude de cohorte. D'une part, les schémas d'évolution de la KMI avant la consultation initiale ne sont pas précisés pour chaque cas, une évolution défavorable malgré la mise en place d'un traitement ne peut donc être exclue pour ces cas avant qu'ils n'entrent dans les cohortes. D'autre part, pour certains cas, l'existence d'une évolution défavorable sous traitement immunomodulateur avant la prise en compte dans la cohorte des cas traités avec la ciclosporine dosée à 2 % est connue. Le faible nombre de KMI rencontrées dans cette étude oblige d'exploiter le maximum de données que chacune peut apporter et donc de considérer comme unité la stratégie thérapeutique et non le cas. Le recours à la cascade thérapeutique explique qu'un échec de traitement par l'Optimmune® puisse être suivi de la prescription d'un traitement à partir d'une préparation extemporanée de ciclosporine dosée à 2 %. C'est ce qui explique que quatre cas traités avec l'Optimmune® puis avec la

ciclosporine dosée à 2 % ont été comptabilisés dans les deux cohortes. Leur présence, en l'occurrence, dans la cohorte avec le traitement dosé à 2 % ne respecte donc pas la condition d'être indemne de l'événement étudié. Il faut néanmoins souligner que le respect de cette cascade pharmacologique, à l'inverse, nous interdit de prescrire en première intention le collyre de ciclosporine à 2%.

Par ailleurs, l'objectif de cette étude a amené à comparer deux schémas thérapeutiques engageant la ciclosporine à deux dosages différents, mais la rareté des cas a obligé à ne pas considérer les autres traitements ophtalmiques consécutifs. Ainsi, parmi les deux cohortes, certains cas ont reçu conjointement à la ciclosporine des applications de corticoïdes topiques. Les schémas thérapeutiques au sein d'une même cohorte ne sont donc pas tous comparables.

□ Censures

La date d'apparition d'une affection cornéenne indépendante mais se surimposant à la KMI peut être considérée comme proche de la date de censure correspondante car l'urgence de ces affections implique une consultation sans délai par le service d'ophtalmologie de l'EnvA.

B. Discussion autour des résultats

a. Résultats de l'analyse descriptive

• Répartition des cas sur la période étudiée

On note à partir de 2017 une concentration de l'occurrence des cas de KMI parmi les nouveaux diagnostics équins réalisés par le service d'Ophtalmologie de l'EnvA. En effet, 12 des 16 cas de KMI inclus dans l'étude ont été diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019. Par ailleurs le nombre de nouveaux diagnostics en ophtalmologie équine ne suit pas de tendance particulière sur la période étudiée. Il n'est cependant pas le reflet de l'activité globale de ce service au sein de la clinique équine qui comprend aussi les consultations de contrôle et les suivis de chevaux hospitalisés.

Ce constat n'est pas surprenant, il concorde avec le fait que les KMI ont été documentées de façon détaillée par Gilger et Matthews seulement depuis 2009. On peut alors facilement supposer qu'il a fallu quelques années pour que les vétérinaires équins intègrent ce syndrome à leur diagnostic différentiel de kératite sur le terrain, et que des cas soient référés à l'EnvA. De plus, la meilleure connaissance de cette présentation clinique, permise par l'expérience acquise et celle partagée au travers de rapports de cas, a pu conduire le service d'ophtalmologie à mieux diagnostiquer les KMI aux fil des années.

• Anamnèse et commémoratifs

À ce jour, l'unique étude rétrospective descriptive publiée recense 19 chevaux atteints de KMI ayant été présentés entre 1998 et 2004 au North Carolina State University Veterinary Teaching Hospital (Gilger *et al.*, 2005). L'échantillon de notre étude, constitué de 16 cas de KMI recensés sur 14 chevaux, est également de petite taille. La situation géographique du site de l'EnvA en région urbaine parisienne et la présence de plusieurs structures vétérinaires d'exercice purement équin en Île-de-France peuvent être considérés comme des facteurs impactant ce chiffre.

La littérature ne fait pas émerger de prédisposition raciale ou de genre et ne recense que des

cas de KMI chez des chevaux adultes (Brooks *et al.*, 2017). Dans notre étude à l'EnvA n'apparaissait pas de tendance de genre, de race ou de latéralisation et tous les chevaux observés étaient adultes.

L'incertitude associée à l'évaluation de la durée d'évolution n'est pas négligeable. En effet, il a fallu considérer une date de mise en évidence de signes de kératite soit par les propriétaires, soit par un vétérinaire traitant, cette date étant donc très probablement retardée par rapport à l'apparition réelle de la kératite. De plus le degré de précision de saisie de cette information était hétérogène en fonction des cas : allant de la seule information de l'année à la date au jour près.

- *Présentation clinique*

La littérature fait état de la grande variabilité des présentations cliniques de KMI en considérant tout de même que trois lésions principales sont très couramment présentes avec des degrés d'importance variables (Brooks *et al.*, 2017). Ce schéma lésionnel type, avec conjointement, néovascularisation cornéenne, infiltration cellulaire et œdème cornéen, n'a pas été observé sur tous les cas de notre étude. Une néovascularisation cornéenne superficielle a en effet été relevée chez quasi tous les cas lors de la première consultation (15/16). En ce qui concerne l'infiltration cellulaire, celle-ci a été observée dans tous les cas de KMI stromale moyenne à profonde mais n'était pas identifiée dans tous les cas de KMI stromale superficielle où une partie des cas présentait plutôt des opacités ponctiformes sous-épithéliales de nature non identifiée. Cependant, on ne peut pas exclure que ces opacités ponctiformes sous-épithéliales correspondent à des micro-foyers d'infiltrat cellulaire. Seul une analyse histologique nous aurait permis de le préciser. Enfin, seul un tiers des cas présentait un œdème lors de la première consultation.

Les autres lésions rencontrées de façon plus anecdotique dans cette étude sont également citées dans la littérature comme lésions non-systématiques. On compte parmi ces lésions les bulles sous-épithéliales transitoires, la pigmentation (superficielle ou stromale), les minéralisations sous-épithéliales et stromales, la fibrose stromale, l'hémorragie stromale, la vascularisation « fantôme » (Brooks *et al.*, 2017).

On a pu observer que la moitié des cas rencontrés dans cette étude présentait des signes de douleur oculaire modérée, qui ont pu nécessiter une prise en charge thérapeutique. Cette observation ne diverge pas complètement avec la description habituellement faite des KMI dans la littérature où la douleur oculaire, bien que rarement présente, est le cas échéant décrite comme modérée (Brooks *et al.*, 2017). En effet, bien que non décrite aux Etats-Unis, une douleur modérée peut être observée dans l'évolution frustrée des KMI superficielles chroniques au Royaume-Uni, alors que les KMI chroniques stromales moyennes à profondes, malgré leur schéma lésionnel plus impressionnant, ne sont pas associées à de la douleur oculaire (Matthews et Gilger, 2010). Dans notre étude, les cas présentant une douleur oculaire étaient distribués équitablement entre ces deux catégories de KMI.

Les opacités ponctiformes localisées en région sous-épithéliale ont souvent été rencontrées, aussi bien dans les KMI stromales qualifiées de superficielles que celles dites moyennes à profondes. Ces lésions semblent compatibles avec le diagnostic de kératopathie ponctuée (Brooks *et al.*, 2017). Ainsi ces cas pourraient correspondre à la forme « mixte » de kératopathies épithéliales décrites par Launois (2016).

- *Traitements et évolutions*

Les stratégies thérapeutiques employées, que ce soit lors de KMI stromales superficielles ou moyennes à profondes, correspondent aux traitements usuels décrits dans l'expérience des vétérinaires équins, aussi bien en France qu'aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni (Matthews et Gilger, 2010 ; Launois, 2016 ; Brooks *et al.*, 2017). Les rechutes sous immunomodulateurs seuls ayant nécessité l'ajout d'une corticothérapie représentent également une évolution courante déjà décrite (Launois, 2016).

Des signes de douleur oculaire ont été mis en évidence lors de certaines consultations et ont pu motiver le recours aux AINS par voie systémique. La présence d'une douleur oculaire modérée avait notamment été décrite dans les cas de KMI stromales superficielles au Royaume-Uni et l'emploi des AINS par voie systémique est décrit en première intention ou en alternative à la corticothérapie (Gilger *et al.*, 2005 ; Matthews et Gilger, 2010 ; Launois, 2016).

Par ailleurs, on notera que l'évolution des cas semble confirmer l'intérêt de la ciclosporine dosée à 2 % qui a donné de très bons résultats malgré un sevrage parfois impossible sans récurrence. La bonne réponse à ce type de traitement avait déjà été notée par Launois dans des cas de kératites chroniques superficielles. Il notait également que deux tiers des cas étaient réfractaires et nécessitaient un traitement à vie auquel pouvait s'ajouter une corticothérapie additionnelle (Launois, 2016).

b. Résultats de l'analyse de survie

Les nombreuses failles dans la méthode de mise en place de cette étude ne devraient pas permettre, rigoureusement, de considérer sa conclusion. Cependant, si on considère l'analyse descriptive des cas qui va également dans le sens d'une efficacité satisfaisante de la ciclosporine dosée à 2 % on peut espérer que si les prérogatives indispensables à la réalisation de cette étude avaient été validées, celle-ci aurait alors donné un résultat comparable.

C. Perspectives

Conscient des limites inhérentes à l'étude rétrospective, et dans un contexte de syndrome dont l'étiopathogénie fait encore défaut, l'initiation d'une étude prospective de cas de KMI serait pertinente. La relative rareté des cas rencontrés à l'EnvA permettrait difficilement d'obtenir suffisamment de données sur une durée d'étude compatible avec la réalisation d'une thèse de doctorat vétérinaire. Cependant, la collaboration avec des vétérinaires équins titulaires d'un diplôme d'école d'ophtalmologie travaillant dans structures vétérinaires équines privées permettrait un travail sur une population équine élargie.

a. L'intérêt des commémoratifs et de l'anamnèse

Face à la grande incertitude qui porte sur l'étiopathogénie des KMI, un maximum de données anamnestiques et commémoratives devrait être recueilli. Les réactions immunologiques croisées entre les antigènes du soi et les leptospores ou leur ADN au niveau de la cornée des chevaux ont été documentées (Parma *et al.*, 1997 ; Lucchesi et Parma, 1999). Dans la mesure où des antigènes de leptospores pourraient éventuellement être impliqués dans une étiopathogénie des KMI, les résultats obtenus à la suite de sérologies leptospirose pourraient constituer des informations d'intérêt (Matthews et Gilger, 2010 ; Brooks *et al.*, 2017), du moins, les données connues sur le statut du

cheval vis à vis de cette maladie devraient être relevées. Ces informations avaient été prises en compte dans les commémoratifs des cas de l'étude rétrospective de Gilger *et al.* (2005). De telles informations pourraient difficilement conduire à une validation ou une exclusion de cette hypothèse étiopathogénique mais pourraient éventuellement contribuer à documenter ce questionnement.

De plus, il serait intéressant, dans le cadre du suivi de KMI, de relever les dates de rappel vaccinal, notamment contre la rhinopneumonie. En effet, les virus EHV-2 et EHV-5, présents chez de nombreux chevaux sains, vont, lors d'infection, entraîner une lyse des cellules épithéliales respiratoires et oculaires. Ces virus vont ensuite atteindre les cellules endothéliales, lymphocytes et les nœuds-lymphatiques locaux-régionaux. Après cette phase infectieuse vont s'alterner une phase de latence et une phase lytique où la réplication et l'expression antigénique causeront une nouvelle lyse cellulaire. Le passage en phase lytique est causé par un stress immunitaire qui peut alors être un rappel vaccinal contre EHV-1 et/ou EHV-4. Le rappel vaccinal pourrait donc être à l'origine d'une expression antigénique herpétique oculaire entraînant une défaillance de l'immunotolérance cornéenne (Launois, 2016). L'immunocompétence cornéenne acquise au moment de ce stress induit pourrait entrer en jeu dans une étiopathogénie des KMI.

Il s'agirait également d'obtenir une estimation fiable de la durée d'évolution de la KMI avant son premier diagnostic en entrant en discussion avec le vétérinaire traitant du cheval.

b. Un protocole de suivi exhaustif et standardisé

Dans le cadre d'une étude pour laquelle les cas considérés sont suivis par plus d'un vétérinaire, les critères de diagnostic de KMI devraient être redéfinis.

Une description précise et exhaustive de la cornée serait facilitée par le recours à une grille lésionnelle et topographique. Cette grille listerait toutes les lésions cornéennes possibles et chaque lésion devrait être localisée sur un schéma cornéen divisé en cadrans (central, dorsal, ventral, temporal, nasal). La profondeur des infiltrats de cellules inflammatoires devrait être toujours précisée afin de confirmer la classification retenue au cours du suivi pour chaque cas de KMI.

Le recours au prélèvement par écouvillon devrait être réalisé dès lors que des signes évoqueraient un doute quant à une infection oculaire. L'obtention d'un résultat négatif en recherche bactériologique, virale ou fongique permettrait alors d'accorder une plus grande confiance au diagnostic de KMI.

La réalisation d'un scoring en attribuant un coefficient de gravité à chaque lésion permettrait d'ajouter une évaluation objective à l'évaluation subjective de l'évolution des cas.

Enfin, une photographie de l'œil atteint de KMI devrait être réalisée à l'issue de chaque suivi.

c. Gestion thérapeutique et respect du dispositif de la cascade

Il n'existe pas d'étude cas/témoin ayant montré une meilleure efficacité d'une présentation topique à base de ciclosporine dosée à 2% par rapport à la ciclosporine dosée à 0,2 % dans le cadre du traitement des KMI. Néanmoins les données de la littérature et les résultats de notre étude semblent aller dans ce sens.

L'article L.5143-4 du Code de la Santé Publique (CSP) décrit le dispositif de la cascade et les choix qu'il permet. Ce dispositif est utilisable et doit être respecté lorsqu'aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible (Perrot, 2019). Aucune pommade

ophtalmique à base de ciclosporine ne dispose d'une autorisation pour les KMI du cheval. L'Optimmune® pommade ophtalmologique de ciclosporine dosée à 0,2 %, possède bien une indication pour le traitement de la kératoconjonctivite sèche chronique idiopathique et de la kératite superficielle chronique mais uniquement chez le chien. L'Optimmune® constitue donc un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique et peut donc être prescrit en ophtalmologie équine grâce au dispositif de la cascade.

Dans le cas où la spécialité vétérinaire Optimmune® ne serait pas appropriée dans l'indication thérapeutique souhaitée (échec thérapeutique documenté par exemple), l'article L.5143-4 du CSP autorise le recours à une spécialité autorisée pour l'usage humain. Il existe en médecine humaine deux spécialités ophtalmologiques à base de ciclosporine. Le Restasis®(ALLERGAN), un collyre dosé à 0,05 %, non disponible en France, n'aurait sans doute aucun intérêt car sous-dosé par rapport à l'Optimmune®. L'Ikervis®(SANTEN), un collyre dosé à 1 %, est commercialisé en France mais son usage n'est pas autorisé en médecine vétérinaire car il est classé dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5121-77 du CSP, et n'est pas listé par l'arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte accessible aux vétérinaires.

La prescription d'une préparation magistrale (Collyre à la ciclosporine à 2%) peut donc réglementairement s'envisager pour traiter une KMI dès lors que l'Optimmune® est considérée comme non appropriée dans l'indication thérapeutique visée.

Il demeure que lors de KMI chez le cheval, notamment lors de formes stromales superficielles et moyennes à profondes selon la classification de Gilger et Matthews (2009), la prescription en première intention d'un collyre de ciclosporine dosé à 2 % pourrait se justifier de par l'expérience commune des ophtalmologistes équins. Le caractère approprié de cette spécialité serait alors établi par le vétérinaire prescripteur sur la base de son jugement professionnel. De plus, cela pourrait permettre la réalisation d'une étude de survie des KMI sous traitement à la ciclosporine 2 % en respectant les pré-requis d'une telle étude qui n'ont pu être satisfaits dans la nôtre.

Notons qu'en ophtalmologie humaine, les ophtalmologistes peuvent également avoir recours à un collyre à base de ciclosporine dosée à 2 % fabriqué en préparation magistrale en pharmacies à usage intérieur (PUI), dans le cadre des greffes de cornée majoritairement (Voyron, 2016).

Conclusion

Les kératites à médiation immune (KMI) non éosinophiliques du cheval décrites pour la première fois en 1995 par Matthews sont désormais référencées dans les ouvrages scientifiques spécialisés et ainsi mieux connues par les vétérinaires équins. Dans l'état actuel des connaissances, aucune prédisposition sexuelle ou raciale n'a été observée mais les cas rapportés semblent davantage être des chevaux de selle ou de course. Le spectre lésionnel rapporté est varié, mais il comprend majoritairement un œdème cornéen, une néovascularisation et une infiltration cellulaire de la cornée. Un inconfort oculaire modéré est parfois présent. En revanche, les KMI ne sont pas ulcératives et la présence de signes d'uvéïte ou d'infection cornéenne doit conduire à exclure ce diagnostic. Aucune prédisposition géographique pour ce syndrome n'a été relevée ; aussi, deux principales descriptions en ont été faites : l'une aux Etats-Unis par Gilger, la seconde au Royaume-Uni par Matthews. Ces deux auteurs ont décrit les KMI de façon empirique selon leurs aspects évolutifs, lésionnels et de réponses aux traitements et ont établi chacun une classification essentiellement basée sur la profondeur de l'atteinte cornéenne. L'étiopathogénie des KMI demeure inconnue. Si un dysfonctionnement du privilège immunitaire cornéen semble très probablement impliqué dans la pathogenèse induisant l'inflammation cornéenne, l'origine même du processus ne regroupe que des hypothèses.

Il n'existe pas de consensus thérapeutique face aux KMI. Néanmoins, la littérature donne des recommandations basées sur l'expérience de vétérinaires équins spécialisés en ophtalmologie. Deux traitements usuels dominent. D'une part l'application de corticoïdes topiques avec sevrage progressif sur plusieurs semaines à trois mois. D'autre part, l'application de ciclosporine topique avec sevrage progressif si possible sur plusieurs mois à années. Ces deux traitements sont parfois combinés et doivent parfois être réitérés voire maintenus à vie pour la ciclosporine lors de cas récurrents ou de rechute en absence de traitement.

Entre 2009 et 2019, 14 chevaux atteints de KMI non éosinophilique ont été pris en charge et suivis par le service d'ophtalmologie de l'EnvA. Parmi eux, deux étaient atteints de façon bilatérale. Il s'agissait de cas sans prédisposition de genre ou de race. La médiane d'âge des chevaux lors du diagnostic à l'EnvA était de 10,5 ans [5-24]. La classification des cas en fonction de la profondeur de l'infiltration cellulaire a permis de compter, lors de la première consultation, 10 yeux atteints de KMI stromale superficielle et six yeux atteints de KMI stromale moyenne à profonde. Il n'est pas apparu de différence significative dans le pattern lésionnel de ces deux groupes. Les stratégies thérapeutiques prescrites étaient réévaluées et adaptées à l'évolution des cas. Il semblerait qu'un traitement topique à base de ciclosporine dosée à 2 % préparée de façon magistrale soit plus efficace que l'application d'une pommade ophtalmique de ciclosporine dosée à 0,2%, disponible dans la pharmacopée vétérinaire. La volonté de respecter le dispositif de la « cascade » a conduit à ne prescrire ce collyre que sur observation d'un échec thérapeutique avec la pharmacopée disponible. Pourtant, aujourd'hui, forts de compter plus de cas améliorés par le traitement dosé à 2%, et ce en accord avec les descriptions empiriques faites dans la littérature scientifique vétérinaire, ne pouvons-nous pas envisager ce traitement comme suffisamment adapté aux cas de KMI pour pouvoir être prescrit en première intention dans ce cadre ? Ce type de prescription pourrait, dans le cadre d'une étude prospective de cas de KMI, permettre la réalisation d'analyses statistiques, et en particulier d'analyses de survie, permettant peut-être de valider cette hypothèse d'une meilleure efficacité de la ciclosporine dosée à 2% par rapport à son analogue 10 fois moins dosé.

Liste des références bibliographiques

- ANDREW S.E., RAMSEY D.T., HAUPTMAN J.G., BROOKS D.E. (2001) Density of corneal endothelial cells and corneal thickness in eyes of euthanatized horses. *Am. J. Vet. Res.* 62(4), 479-482
- BRAUS B., MILLER I., KUMMER S., *et al.* (2017) Investigation of corneal autoantibodies in horses with immune mediated keratitis (IMMK). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 187, 48-54
- BROOKS D.E. (2005) Equine stromal and endothelial keratopathies : medical management of stromal abscesses, eosinophilic keratitis, calcific band keratopathy, striate band opacities, and endotheliitis in the horse. *Clin. Techn. Equine Pract.* 4(1), 21-28
- BROOKS D.E., MATTHEWS A., CLODE A.B. (2017) Diseases of the cornea. In *Equine Ophthalmology*. Eds Gilger B.C. 3^{ème} éd., Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc., pp 252-415
- BURLING K., SEGUIN M.A., MARSH P., *et al.* (2000) Effect of topical administration of epidermal growth factor on healing of corneal epithelial defects in horses. *Am. J. Vet. Res.* 61(9), 1150-1155
- CARRADE HOLT D.D., WOOD J.A., GRANICK J.L., *et al.* (2014) Equine mesenchymal stem cells inhibit T cell proliferation through different mechanisms depending on tissue source. *Stem Cells Dev.* 23(11), 1258-1265
- CEJKA C., HOLAN V., TROSAN P., *et al.* (2016) The Favorable Effect of Mesenchymal Stem Cell Treatment on the Antioxidant Protective Mechanism in the Corneal Epithelium and Renewal of Corneal Optical Properties Changed after Alkali Burns. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 5843809
- CHAUDIEU G. (2008a) Classes médicamenteuses en ophtalmologie. In *Thérapeutique et gestes chirurgicaux simples en ophtalmologie vétérinaire*. Issy-Les-Moulineaux, Elsevier/Masson, pp 14-75
- CHAUDIEU G. (2008b) Voies d'administration. In *Thérapeutique et gestes chirurgicaux simples en ophtalmologie vétérinaire*. Issy-Les-Moulineaux, Elsevier/Masson, pp 14-75
- CHEN T., WARD D.A. (2010) Tear volume, turnover rate, and flow rate in ophthalmologically normal horses. *Am. J. Vet. Res.* 71(6), 671-676
- CLARK A.R. (2007) Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 275(1-2), 79-97
- COLE C. (2015) Basics of antimicrobial therapy for the horse. In *Equine Pharmacology*. Eds Cole C., Bentz B., Maxwell L. Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc., pp 16-43
- CRUZAT A., PAVAN-LANGSTON D., HAMRAH P. (2010) In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves: Analysis and Clinical Correlation. *Semin. Ophthalmol.* 25(5-6), 171-177
- CUTLER T.J. (2004) Corneal epithelial disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract., Updates in Ophthalmology* 20(2), 319-343

- DAVIS J.L., SALMON J.H., PAPICH M.G. (2006) Pharmacokinetics and tissue distribution of doxycycline after oral administration of single and multiple doses in horses. *Am. J. Vet. Res.* 67(2), 310-316
- DAVIS A.B., SCHNABEL L.V., GILGER B.C. (2019) Subconjunctival bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy as a novel treatment alternative for equine immune-mediated keratitis: A case series. *Vet. Ophthalmol.* 22(5), 674-682
- DENIS H.M. (2004) Equine corneal surgery and transplantation. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 20(2), 361-380
- DESQUILBET L. (2015) Introduction à l'analyse de survie. École nationale vétérinaire d'Alfort - Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques
- DOAN S. (2016) Les nouveaux anti-inflammatoires dans les pathologies de la surface oculaire. *Réflex. Ophthalmol.*, n°193, 28-30
- EDELHAUSER H.F. (2006) The Balance between Corneal Transparency and Edema The Proctor Lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(5), 1755-1767
- GERMAIN J.P. (2010) Médicaments anti-inflammatoires. *In Médicaments et prescription en médecine équine : guides des usages et posologies.* Eds Bardies J. Rueil-Malmaison, Les éditions du Point Vétérinaire, pp 67-74
- GILGER B.C., MICHAU T.M., SALMON J.H. (2005) Immune-mediated keratitis in horses : 19 cases (1998-2004). *Vet. Ophthalmol.* 8(4), 233-239
- GILGER B.C., STOPPINI R., WILKIE D.A., *et al.* (2014) Treatment of immune-mediated keratitis in horses with episcleral silicone matrix cyclosporine delivery devices. *Vet. Ophthalmol.* 17(s1), 23-30
- GIULIANO E.A. (2017) Diseases of the adnexa and nasolacrimal system. *In Equine Ophthalmology.* Eds Gilger B.C. 3^{ème} éd., Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc., pp 197-251
- GORNIK K., MOORE P., FIGUEIREDO M., VANDENPLAS M. (2011) Expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, 6, 9, and MD-2 in the normal equine cornea, limbus, and conjunctiva. *Vet. Ophthalmol.* 14(2), 80-85
- GREGORY M.S. (2010) Innate Immune System and the Eye. *In Immunology, inflammation and diseases of the eye.* Eds Dartt D.A., Dana R., D'Amore P. San Diego, Elsevier, pp 18-24
- HAMRAH P., DANA R. (2011) Antigen-Presenting Cells in the Eye and Ocular Surface. *In Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye.* Eds Dartt D.A., Dana R., D'Amore P. San Diego, Elsevier, pp 50-57
- HASSELL J.R., BIRK D.E. (2010) The Molecular Basis of Corneal Transparency. *Exp. Eye Res.* 91(3), 326-335
- HATTORI T., TAKEUCHI M., OHNO K., *et al.* (2006) Alpha-internexin as a Corneal Autoantigen in Spontaneous Autoimmune Keratitis Mouse Model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(1), 249-255
- HENDRIX D.V.H., BROOKS D.E., SMITH P.J., *et al.* (1995) Corneal stromal abscesses in the horse:

a review of 24 cases. *Equine Vet. J.* 27(6), 440-447

HENRIKSEN M.D.L., ANDERSEN P.H., PLUMMER C.E., MANGAN B., BROOKS D.E. (2013) Equine corneal stromal abscesses: An evolution in the understanding of pathogenesis and treatment during the past 30 years. *Equine Vet. Educ.* 25(6), 315-323

HERBIG L.E., EULE J.C. (2015) Central corneal thickness measurements and ultrasonographic study of the growing equine eye. *Vet. Ophthalmol.* 18(6), 462-471

KIM H.-S., LUO L., PFLUGFELDER S.C., LI D.-Q. (2005) Doxycycline Inhibits TGF- β 1-Induced MMP-9 via Smad and MAPK Pathways in Human Corneal Epithelial Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46(3), 840-848

KNOP E., KNOP N. (2011) Conjunctiva Immune Surveillance. In *Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye*. Eds Dartt D.A., Dana R., D'Amore P. San Diego, Elsevier, pp 121-133

LABELLE A. (2015) Therapy of the eye. In *Equine Pharmacology*. John Wiley & Sons Inc., pp 254-269

LASSALINE-UTTER M., MILLER C., WOTMAN K.L. (2013) Eosinophilic keratitis in 46 eyes of 27 horses in the Mid-Atlantic United States (2008–2012). *Vet. Ophthalmol.* 17(5), 311-320

LATIMER C.A., WYMAN M., HAMILTON J. (1983) An ophthalmic survey of the neonatal horse. *Equine Vet. J.* 15(S2), 9-14

LAUNOIS T. (2014) Médicaments ophtalmologiques. In *Thérapeutique équine*. Eds Bardies J. Rueil-Malmaison, Les éditions du Point Vétérinaire, pp 225-273

LAUNOIS T. (2016) Kératites chez le cheval. *Point Vét. Equin.* 48, 82-92

LEDBETTER E.C., SCARLETT J.M. (2009) In vivo confocal microscopy of the normal equine cornea and limbus. *Vet. Ophthalmol.* 12 (S1), 57-64

LUCCHESI P.M., PARMA A.E., ARROYO G.H. (2002) Serovar distribution of a DNA sequence involved in the antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *BMC Microbiol.* 2, 3

LUCCHESI P.M., PARMA A.E. (1999) A DNA fragment of *Leptospira interrogans* encodes a protein which shares epitopes with equine cornea. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 71(3-4), 173-179

MAHER M.C., SCHNABEL L.V., CROSS J.A., *et al.* (2014) Plasma and synovial fluid concentration of doxycycline following low-dose, low-frequency administration, and resultant inhibition of matrix metalloproteinase-13 from interleukin-stimulated equine synoviocytes. *Equine Vet. J.* 46(2), 198-202

MATTHEWS A.G. (1995) Cyclosporine A and the equine cornea. *Equine Vet. J.* 27(5), 320-321

MATTHEWS A.G. (2000) Nonulcerative keratopathies in the horse. *Equine Vet. Educ.* 12(5), 271-278

MATTHEWS A.G. (2008) An overview of recent developments in corneal immunobiology: potential relevance in the etiogenesis of corneal disease in the horse. *Vet. Ophthalmol.* 11(s1), 66-76

- MATTHEWS A., GILGER B.C. (2009) Equine immune-mediated keratopathies. *Vet. Ophthalmol.* 12(S1), 10-16
- MATTHEWS A., GILGER B. (2010) Equine immune-mediated keratopathies. *Equine Vet. J.* 42(S37), 31-37
- MCDERMOTT A.M. (2011) Defense mechanisms of tears and ocular surface. *In Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye.* Eds Dartt D.A., Dana R., D'Amore P. San Diego, Elsevier, pp 25-32
- MCMULLEN R.J., GILGER B.C. (2006) Keratometry, biometry and prediction of intraocular lens power in the equine eye. *Vet. Ophthalmol.* 9(5), 357-360
- MO J.-S., WANG W., KAPLAN H.J. (2007) Impact of Inflammation on Ocular Immune Privilege. *Immune Response Eye* 92, 155-165
- MORIYAMA H., KASASHIMA Y., KUWANO A., WADA S. (2014) Anatomical location and culture of equine corneal epithelial stem cells. *Vet. Ophthalmol.* 17(2), 106-112
- NEADERLAND M.H., RIIS R.C., REBHUN W.C., ERB H.N. (1987) Healing of experimentally induced corneal ulcers in horses. *Am. J. Vet. Res.* 48(3), 427-430
- PAPICH M.G. (2013) Immunosuppressive Drugs and Cyclosporine. *In Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9th ed. Wiley Blackwell, pp 1233-1246
- PARMA A.E., SANTISTEBAN C.G., VILLALBA J.S., BOWDEN R.A. (1985) Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 10(2), 215-224
- PARMA A.E., SANZ M.E., LUCCHESI P.M., MAZZONELLI J., PETRUCCELLI M.A. (1997) Detection of an antigenic protein of *Leptospira interrogans* which shares epitopes with the equine cornea and lens. *Vet. J.* 153(1), 75-79
- PATE D.O., CLODE A.B., OLIVRY T., *et al.* (2012) Immunohistochemical and immunopathologic characterization of superficial stromal immune-mediated keratitis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 73(7), 1067-1073
- PERROT S. (2019) Manuel d'auto-apprentissage : prescription des médicaments vétérinaires. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de pharmacologie et toxicologie
- PIRIE C.G., ALARIO A.F., BARYSAUSKAS C.M., GRADIL C., URICCHIO C.K. (2014) Manual corneal thickness measurements of healthy equine eyes using a portable spectral-domain optical coherence tomography device. *Equine Vet. J.* 46(5), 631-634
- PLUMMER C.E., RAMSEY D.T., HAUPTMAN J.G. (2003) Assessment of corneal thickness, intraocular pressure, optical corneal diameter, and axial globe dimensions in Miniature Horses. *Am. J. Vet. Res.* 64(6), 661-665
- RAMSEY D.T., WHITELEY H.E., GERDING P.A., VALDEZ R.A. (1994) Eosinophilic keratoconjunctivitis in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205(9), 1308-1311

- RAMSEY D.T., HAUPTMAN J.G., PETERSEN-JONES S.M. (1999) Corneal thickness, intraocular pressure, and optical corneal diameter in Rocky Mountain Horses with cornea globosa or clinically normal corneas. *Am. J. Vet. Res.* 60(10), 1317-1321
- REDFERN R.L., MCDERMOTT A.M. (2010) Toll-like receptors in ocular surface disease. *Exp. Eye Res.* 90(6), 679-687
- ROYCHOUDHURY J., HERNDON J.M., YIN J., APTE R.S., FERGUSON T.A. (2010) Targeting Immune Privilege to Prevent Pathogenic Neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51(7), 3560-3566
- SAMUELSON D.A. (2007) Ophthalmic Anatomy. In *Veterinary Ophthalmology*. Eds Gelatt K.N. 4^{ème} éd., Ames, Iowa, Blackwell Publishing, pp 37-148
- SLATER J. (2016) Herpesviruses and Equine Ocular Disease. In *Dorothy Havemeyer Equine Ophthalmology Symposium*, Malahide, Ireland, pp 32-36
- SMOAK K.A., CIDLOWSKI J.A. (2004) Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. *Mech. Ageing Dev., Hormone receptors, genes, ageing and Arun Roy: A tribute to Professor Arun K. Roy* 125(10), 697-706
- SOLOMON A., ROSENBLATT M., LI D.-Q., *et al.* (2000) Doxycycline Inhibition of Interleukin-1 in the Corneal Epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41(9), 2544-2557
- SPIESS B.M. (2008) Equine corneal disease. In *European veterinary ophthalmology meeting*, Versailles, pp 28-30
- SVALDENIENĖ E., PAUNKSNIENĖ M., BABRAUSKIENĖ V. (2016) Ultrasonographic study of equine eyes. *Ultragarsas Ultrasound* 53(4), 49-51-51
- TASMAN W., JAEGER E.A. (2009) Duane's Clinical Ophthalmology. [CD-ROM], Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins
- TORRICELLI A.A.M., SINGH V., SANTHIAGO M.R., WILSON S.E. (2013) The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54(9), 6390-6400
- VOYRON E. (2016) Formulation de collyre de ciclosporine à 2%. Thèse pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon I Faculté de pharmacie
- WEKERIE T. (2008) T-Regulatory Cells—What Relationship With Immunosuppressive Agents? *Transplant. Proc.* 40(S10), 13-16
- YAMAGATA M., WILKIE D.A., GILGER B.C. (1996) Eosinophilic keratoconjunctivitis in seven horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209(7), 1283-1286
- ZOZAYA H., GUTIERREZ L., BERNAD M.J., SUMANO H. (2013) Pharmacokinetics of a peroral single dose of two long-acting formulations and an aqueous formulation of doxycycline hyclate in horses. *Acta Vet. Scand.* 55(1), 21

LES KÉRATITES À MÉDIATION IMMUNE NON ÉOSINOPHILIQUES CHEZ LE CHEVAL : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RÉTROSPECTIVE À PARTIR DES CAS TRAITÉS À LA CLINIQUE ÉQUINE DE L'ENVA ENTRE 2009 ET 2019

AUTEUR : Marjolaine DELASTRE

RÉSUMÉ :

Les chevaux atteints de kératites à médiation immune non éosinophiliques (KMI) sont plus fréquemment référés à la clinique équine de l'EnvA depuis quelques années. Ainsi, la réalisation d'un état des lieux des cas de KMI rencontrés entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019 présentait un intérêt pour établir une analyse de l'expérience du service d'ophtalmologie de l'EnvA au sujet de ce syndrome. Les lignes de conduites actuellement publiées au sujet de la prise en charge thérapeutique ne font pas émerger de consensus. L'unique spécialité ophtalmologique à base de ciclosporine dans la pharmacopée vétérinaire française est une pommade dosée à 0,2 %. Un collyre de ciclosporine dosé à 2 % est préparé de façon magistrale par la pharmacie de l'EnvA. Les expériences publiées par quelques vétérinaires semblent converger vers une meilleure efficacité de la ciclosporine à 2 %. Considérant ces retours d'expériences et l'évolution similaire des cas traités à l'EnvA, il a été décidé d'axer cette étude sur la comparaison des évolutions cliniques obtenues sous traitements locaux à base de ciclosporine dosée à 0,2 % versus 2 %.

Les chevaux ayant présenté une KMI diagnostiquée à la clinique équine de l'EnvA au cours de cette dernière décennie ont été recensés. Les informations anamnestiques, cliniques et thérapeutiques enregistrées dans le logiciel de clientèle ont été recueillies puis analysées de manière descriptive. Ainsi 14 chevaux pour 16 cas de KMI ont pu être intégrés à cette étude. Il s'agissait de 10 cas de KMI stromales superficielles et 6 cas de KMI stromales moyennes à profondes. Les stratégies thérapeutiques prescrites, à l'EnvA, dans le cadre de KMI, font appel à l'application locale de glucocorticoïdes et/ou de ciclosporine à 0,2 ou 2%. La description de l'évolution des cas semble en accord avec une meilleure efficacité du collyre de ciclosporine dosé à 2 % comparé à la spécialité de première intention dosée à 0,2 %. Néanmoins, les critères préalables à la réalisation d'une analyse de survie correcte n'étant pas réunis, une comparaison objective des évolutions constatées en fonction du traitement mis en place n'a pas été possible.

MOTS CLÉS : OPHTALMOLOGIE / MALADIE DE L'ŒIL / CORNÉE / KÉRATITE / IMMUNOLOGIE / TRAITEMENT / CICLOSPORINE / ÉQUIDÉ / CHEVAL / ENVA

JURY :

Président : Pr Bassam HADDAD

1^{er} Assesseur : Dr Sabine CHAHORY

2nd Assesseur : Dr Delphine LE ROUX

NON EOSINOPHILIC IMMUNE-MEDIATED KERATITIS IN HORSE : A BIBLIOGRAPHIC REVIEW AND A RETROSPECTIVE STUDY BASED ON CASES FROM ENVA EQUINE HOSPITAL BETWEEN 2009 AND 2019

AUTHOR: Marjolaine DELASTRE

SUMMARY:

Horses with non-eosinophilic immune-mediated keratitis (IMMK) have been more frequently referred to the Alfort national veterinary school (EnvA) equine hospital in the recent years. Thus, carrying out an inventory of IMMK cases encountered between January 1st, 2009 and December 31th, 2019 was of interest in establishing an analysis of the experience of the ophthalmology department on this syndrome. Currently, the therapeutic guidelines published on it do not allow to reach a consensus. The only cyclosporine ophthalmological drug available in the french veterinary pharmacopoeia is an ointment dosed at 0.2 %. The EnvA's pharmacy makes a home-made eye drops solution including 2 % cyclosporine. Experiences reported by some veterinarians seem to converge towards a better efficacy of 2 % dosed cyclosporine preparation. Considering these feedbacks, and the similar evolution of the EnvA's cases, it was decided to focus this study on the comparison of clinical progress obtained under local treatments based on 0.2 % versus 2 % dosed cyclosporine.

Horses that have had an IMMK diagnosed at the EnvA equine hospital in the past decade have been counted. The anamnestic, clinical and therapeutic informations recorded in the customer software was collected and then analyzed descriptively. Thus 14 horses out of 16 cases of IMMK have been included in this study. These were 10 cases of superficial stromal IMMK and 6 cases of deep/mid-stromal IMMK. The therapeutic strategies used in the presence of IMMK involve local application of glucocorticoids and/or 0.2 or 2 % dosed cyclosporine. The description of the progress of the cases seems to agree with a better efficacy of the 2 % dosed cyclosporine eye drops compared to the 0.2 % dosed speciality. However, considering that criteria for carrying out a correct survival analysis were not met, an objective comparison of these evolutions according to the treatment was not possible.

KEYWORDS: OPHTHALMOLOGY / EYE DISEASE / CORNEA / KERATITIS / IMMUNOLOGY / TREATMENT / CYCLOSPORINE / EQUINE / HORSE / ENVA

JURY:

Chairperson: Pr Bassam HADDAD

1st Assessor: Dr Sabine CHAHORY

2nd Assessor: Dr Delphine LE ROUX