



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 8895](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/8895)

To cite this version :

Vadet, Laurent. *Les kératites à médiation immune chez le cheval*.
Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse - ENVV, 2013, 80 p.

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

LES KERATITES A MEDIATION IMMUNE CHEZ LE CHEVAL

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

VADET Laurent, Louis, Michel
Né le 5 Août 1984 à SAINT-ETIENNE (42)

Directeur de thèse : M. Alain REGNIER

JURY

PRESIDENT :
M. Jean-Louis ARNE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Alain REGNIER
Mme Séverine BOULLIER

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

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

Directeur : M. A. MILON

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

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUEIFI	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	M. BRAUN (émérite)
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	M. TOUTAIN (émérite)
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

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

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

M. PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

N. MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

O. MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

Remerciements

A notre Président de jury de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE

Professeur des Universités.

Praticien Hospitalier.

Ophthalmologie.

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

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Alain REGNIER

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Physiopathologie oculaire.

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

Sincères remerciements.

Madame la Docteure Séverine BOULLIER

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

Immunologie générale et médicale.

Qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A mes parents,

Pour les chances que vous m'avez offertes pour en être là aujourd'hui,

Pour leur présence dans tous les moments de la vie, malgré la distance,

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

A mes frères et leurs familles,

Pour les moments partagés à la Réunion,

Merci et vivement les prochains...

A Rémi, Anne-lyse, Théo, Manon, Camille

Pour tous les weekends, les soirées, les événements passés ensemble,

Pour m'avoir épaulé pendant toutes ces années

Merci pour tout ce qu'on a partagé et tout ce qu'on partagera par la suite.

A Jérémie,

Pour sa présence au quotidien, son soutien, son attention et sa patience

Merci pour tout, et que nos chemins continuent ensemble.

A Paul,

Pour l'amitié sincère qu'on partage et pour sa présence dans ma vie...

A Hélène,

Pour son amitié, les discussions, les fous rires, son soutien...

A Laurine,

Pour son amitié, ses conseils, les bons moments, les courses d'endurances...

A Sylviane et serge,

Pour leurs soutiens et leur présence

A tous mes amis,

Pour ces années qui n'auraient pas été si épanouissantes sans leurs amitiés.

A toutes les personnes qui m'ont aidé à devenir vétérinaire (Laurine, Petra, Guillaume ...)

Pour leurs conseils, leurs motivations...

Merci pour tout

Table des matières

Table des illustrations	11
Table des abréviations	13
Introduction.....	15
I. Anatomie fonctionnelle de la cornée	17
A. Anatomie macroscopique de la cornée	17
B. Anatomie microscopique de la cornée	19
1. Le film lacrymal	19
2. L'épithélium.....	20
3. Le stroma	21
4. La membrane de Descemet.....	23
5. L'endothélium	24
C. Physiologie de la cornée	25
1. Les voies d'apport nutritionnel de la cornée.....	25
2. Régulation de l'hydratation cornéenne.....	27
II. Le privilège immunologique de la cornée	29
A. L'importance des Récepteurs Toll-like	29
B. Les mécanismes du privilège immunologique de la cornée.....	31
1. Les cellules présentatrices d'antigène	31
2. Régulation de l'angiogenèse	33

3.	Le rôle important de l'endothélium.....	34
4.	Expression des protéines FasL (CD95L) et Fas (CD95).....	35
C.	Microenvironnement et immunologie de la cornée.....	36
1.	Le film lacrymal	36
2.	La déviation immunitaire associée à la chambre antérieure.....	38

III. Les kératites à médiation immune chez le cheval 41

A.	Epidémiologie	42
B.	Présentation clinique et examen oculaire.....	43
1.	KMIs épithéliales.....	43
2.	KMIs du stroma superficiel	44
3.	KMIs du stroma moyen	45
4.	KMIs endothéliales	47
5.	Kératites éosinophiliques.....	47
C.	Diagnostic différentiel	48
1.	Kératite ulcéreuse.....	48
2.	Ulcère épithélial chronique	48
3.	Abcès stromal profond.....	49
4.	Onchocercose	49
5.	Kératite herpétique	50
6.	Dégénérescences de la cornée.....	50
7.	Tumeurs cornéennes	51
D.	Examens complémentaires	52
E.	Hypothèses immunopathologiques concernant les KMIs	55

IV. Traitements des kératites � médiation immunitaire	57
A. Les traitements immunosuppresseurs locaux	57
1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens	57
2. La ciclosporine A et le tacrolimus.....	58
3. Autres molécules utilisables.....	59
B. Résultats obtenus selon les types de KMI.....	60
1. Etude de Gilger (2005) portant sur 19 cas.....	60
2. Cas cliniques de Chalory (2009)	61
3. Cas cliniques de Ramsey (1994) et de Yamagata (1996)	62
C. Bilan sur les traitements des KMI	65
Conclusion	66
Références bibliographiques.....	71

Table des illustrations

Figure 1 : Rapports anatomiques de la cornée	17
Figure 2 : Diagramme de la cornée d'un cheval	18
Figure 3 : Représentation schématique du film lacrymal	18
Figure 4 : Représentation schématique de l'épithélium cornéen	20
Figure 5 : Schéma d'une coupe transversale de la cornée	22
Figure 6 : Régulation de l'hydratation stromale au niveau de l'endothélium	26
Figure 7 : Localisation des cellules immunitaires dans la cornée	32
Figure 8 : Fréquence des KMI au Royaume-Uni et aux USA	42
Figure 9 : Cellules cibles des corticoïdes.....	56
Figure 10 : Mécanisme d'action des corticoïdes	56
Figure 11 : Mécanismes d'action de la ciclosporine A et du tacrolimus	58
Photo 1 : Aspect ultramicroscopique de l'endothélium cornéen.....	24
Photo 2 : KMI épithéliale (Royaume-Uni).....	43
Photo 3 : KMI du stroma superficiel	44
Photo 4 : KMI du stroma moyen	45
Photo 5 : KMI du stroma moyen	45
Photo 6 : KMI endothéliale.....	46
Photo 7 : KMI endothéliale.....	46
Photo 8 : Kératite éosinophilique	46
Photo 9 : Cytologie d'une KMI	52
Photo 10 : Cytologie d'une kératite éosinophilique	52

Tableau 1 : Motifs reconnus par les TLRs découverts dans la cornée saine du cheval	28
Tableau 2 : Traitements locaux des différentes KMI's	64

Table des abréviations

α-MSH : Alpha-Melanocyte-stimulating hormone

ACAID : Anterior chamber associated immune deviation

CALT : Conjunctiva associated lymphoid tissue

CGRP : Calcitonin gene-related peptide

CMH : Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

GAG : Glycosaminoglycane

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

KMI : Kératite à médiation immune

LPS : Lipopolysaccharide

MIF : Macrophage migration inhibitory factor

MMP : Matrix metalloproteinase

PAMPs : Pathogen-associated molecular patterns

PNN : Polynucléaire neutrophile

TGF : Transforming growth factor

TIMP : Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase

TLR : Toll-like receptor

TNF : Tumor necrosis factor

VEFG : Vascular endothelial growth factor

VIP : Vasoactive intestinal polypeptide

Introduction

La cornée est une surface transparente et doit le rester afin d'être fonctionnelle. Interface entre le monde extérieur et l'œil, elle est soumise à des agents pathogènes variés.

Chez le cheval, la cornée est la zone privilégiée des atteintes oculaires. Les kératites ulcéreuses sont fréquentes, mais il existe aussi des kératites non-ulcéreuses, décrites en particulier par Matthews en 2000 [11]. Parmi ces dernières, certaines d'entre elles semblent être une conséquence d'un dérèglement du privilège immunologique de la cornée. Le privilège immunologique est un terme utilisé pour désigner certains sites de l'organisme qui sont capables de tolérer l'introduction d'antigènes sans provoquer une réponse immunitaire inflammatoire. Actuellement, aucune étiologie n'a été mise en évidence bien que plusieurs hypothèses soient mentionnées [8, 12].

La première mention de ces kératites date de 1995 dans un article de Matthews [13]. L'auteur évoque l'existence de kératopathie sans uvéite associée, ou autres signes d'inflammation de la chambre antérieure. Depuis, divers autres cas ont été décrits, notamment par Gilger en 2005 [14]. Pour les différents auteurs, la définition de ces kératites est similaire, même si des désaccords existent au sujet des caractéristiques cliniques. Ces différences semblent être liées à la localisation géographique des différents cas décrits (USA vs Europe). Les auteurs ont manifesté une attention particulière pour l'immunopathologie de ces kératopathies. Différentes recherches récentes ont tenté de comprendre l'étiologie et les mécanismes de ces kératites comme l'étude de Pate en 2012 [15]. Parallèlement, d'autres études ont eu pour objet de mettre en évidence les propriétés immunologiques de la cornée saine du cheval [16, 17].

Notre travail a pour objectif de rendre compte des connaissances actuelles relatives à ces affections. Dans un premier temps, nous rappellerons les bases anatomiques de la cornée du cheval ainsi que les principes du privilège immunologique de cette dernière. Ensuite, nous définirons les kératites à médiation immune et développerons les étapes du diagnostic, avant de faire la synthèse des actualités thérapeutiques de ces kératites.

I. Anatomie fonctionnelle de la cornée

A. Anatomie macroscopique de la cornée

La cornée, principale dioptré du système optique oculaire, est la structure la plus antérieure de la tunique fibreuse du globe oculaire, en contact direct avec le monde extérieur.

Ce dioptré de forme convexe et asphérique, mesure, chez le cheval adulte, de 29.7 mm à 34 mm horizontalement, et de 23 à 26.5 mm verticalement. Chez les chevaux en croissance, la cornée varie de 20.5 à 26.6 mm horizontalement et de 19.5 à 24 mm verticalement. L'épaisseur est comprise entre 0.77 et 0.79 mm en partie centrale et elle est plus épaisse en périphérie [2, 17, 18]. La face antérieure de la cornée est recouverte par le film lacrymal, alors que sa face postérieure est baignée par l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil.

La cornée transparente est en continuité avec la sclère opaque et la conjonctive semi transparente. La zone de transition entre la cornée et la sclère correspond au limbe, structure richement vascularisée, et réservoir de cellules souches épithéliales pour la cornée (figure 1).

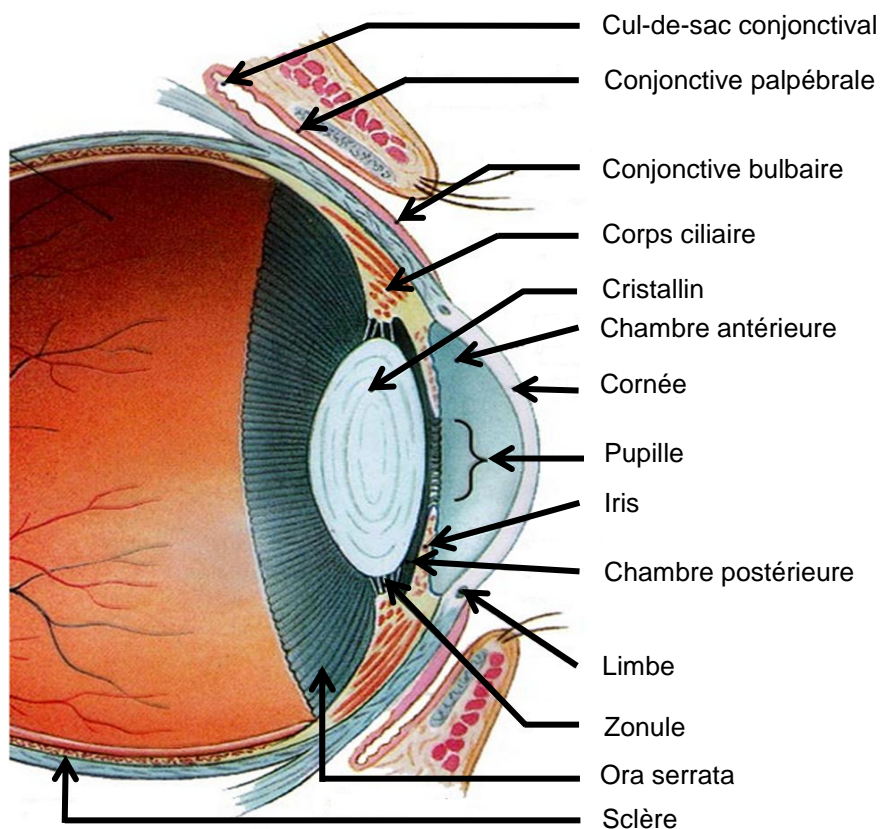


Figure 1 : Rapport anatomique de la cornée [3]

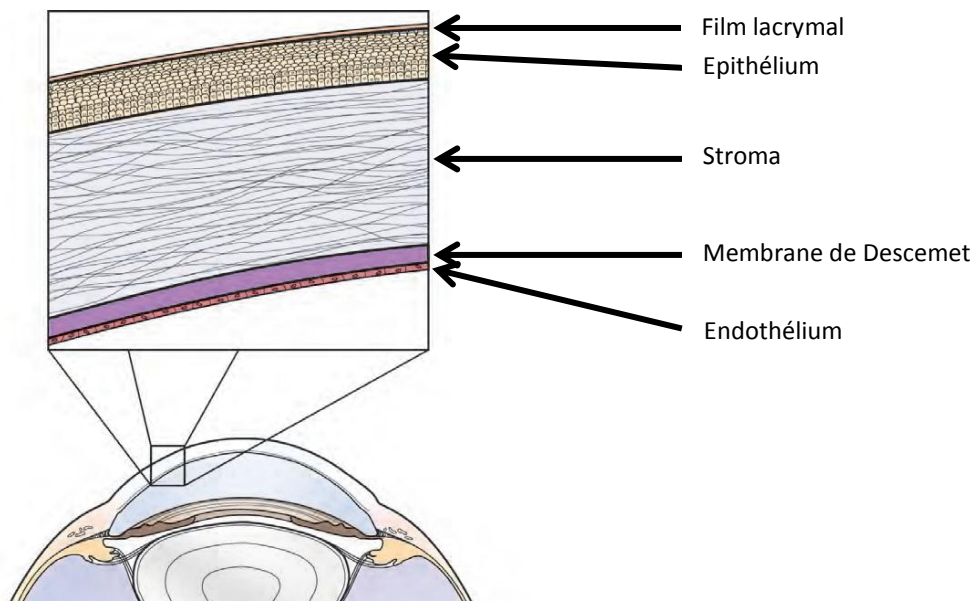


Figure 2 : Diagramme de la cornée d'un cheval [2]

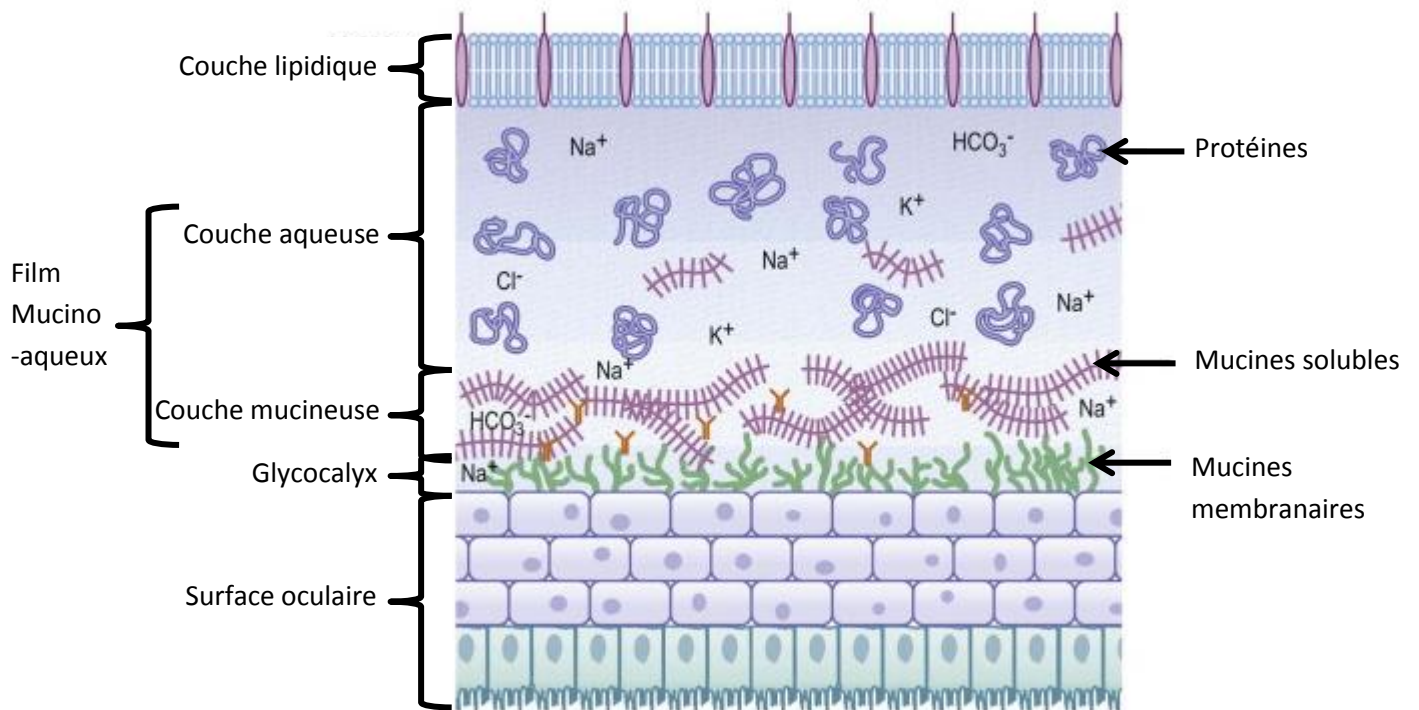


Figure 3 : Représentation schématique du film lacrymal [7]

B. Anatomie microscopique de la cornée

La cornée est constituée chez le cheval de quatre couches tissulaires comme chez les autres mammifères (figure 2) [2]. Le film lacrymal est anatomiquement et fonctionnellement lié à la cornée c'est pourquoi nous le décrivons en suivant [17].

1. Le film lacrymal

Le film lacrymal est composé de trois couches (figure 3) [7, 17, 19-23]. Il tapisse la surface externe de la cornée, sert à la lubrifier et prévient sa dessiccation. Il permet de maintenir une surface cornéenne optiquement uniforme [17, 19, 20, 22].

La plus superficielle est une fine couche lipidique. Cette couche est sécrétée par les glandes sébacées, localisées dans le tarse palpébral, et dont les orifices débouchent le long de la marge palpébrale (glandes de Meibomius) [7, 19, 20, 22, 24]. Cette couche uniformise la surface de la cornée pour améliorer le transfert optique et elle permet aussi la collection des poussières de petit calibre et leur élimination. Elle joue également un rôle dans la stabilisation du film mucino-aqueux qu'elle recouvre, en abaissant la tension de surface. De plus, la couche lipidique limite l'évaporation des couches mucino-aqueuses lorsque les paupières sont ouvertes [17, 19-21].

La phase aqueuse est la couche la plus épaisse, constituée de 98% d'eau [17, 19]. Chez le cheval, elle est sécrétée par la glande lacrymale principale, située dans la partie supéro-temporale de l'orbite contre la partie supra-orbitale de l'os frontal, mais aussi, par la glande de la membrane nictitante, localisée dans la partie verticale du cartilage en forme de T [17, 19, 20, 24]. Cette couche permet l'élimination permanente des micro-organismes, des cellules mortes, des substances nocives ou des déchets vers les points lacrymaux qui éliminent 70% du film lacrymal [17, 20-22]. Le pH des larmes constituant la couche aqueuse varie entre 8 et 8.6 avec une moyenne à 8.33 [17, 20, 25].

La couche la plus profonde du film lacrymal est composée de mucines. Ce sont des glycoprotéines solubles, sécrétées par les cellules caliciformes (ou cellules en gobelet) de la conjonctive. Grâce à leurs propriétés bipolaires, les mucines solubles permettent au film lacrymal (hydrophile et lipophobe) d'adhérer aux cellules de l'épithélium cornéen (hydrophobe et lipophile). En effet, elles se lient au glycocalix,

ensemble de mucines membranaires produites par les cellules de l'épithélium cornéen [7, 17, 19, 20, 22, 24].

La concentration des mucines solubles forme un gradient décroissant de la surface oculaire vers l'extérieur [21]. Le film lacrymal contient également diverses protéines comme des enzymes ou des immunoglobulines et des cellules comme des neutrophiles en quantité variable [5, 17, 19-24, 26]. Ces derniers éléments interviennent dans la protection de la cornée, nous développerons cette fonction dans la partie II.

Chez un cheval sain, le volume des larmes est de 233.74 μL , avec un taux de renouvellement de 33.62 $\mu\text{L}/\text{min}$. Le test de Schirmer est alors compris entre 11 et 30 mm/min, avec une moyenne de 15 à 20 mm/30 sec [27, 28].

2. L'épithélium

L'épithélium cornéen est la couche la plus externe de la cornée, formée de huit à quinze couches de cellules chez le cheval [2, 24]. Il représente 10% de l'épaisseur de la cornée. C'est un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé [22]. Les cellules épithéliales sont réparties en trois couches (figure 4):

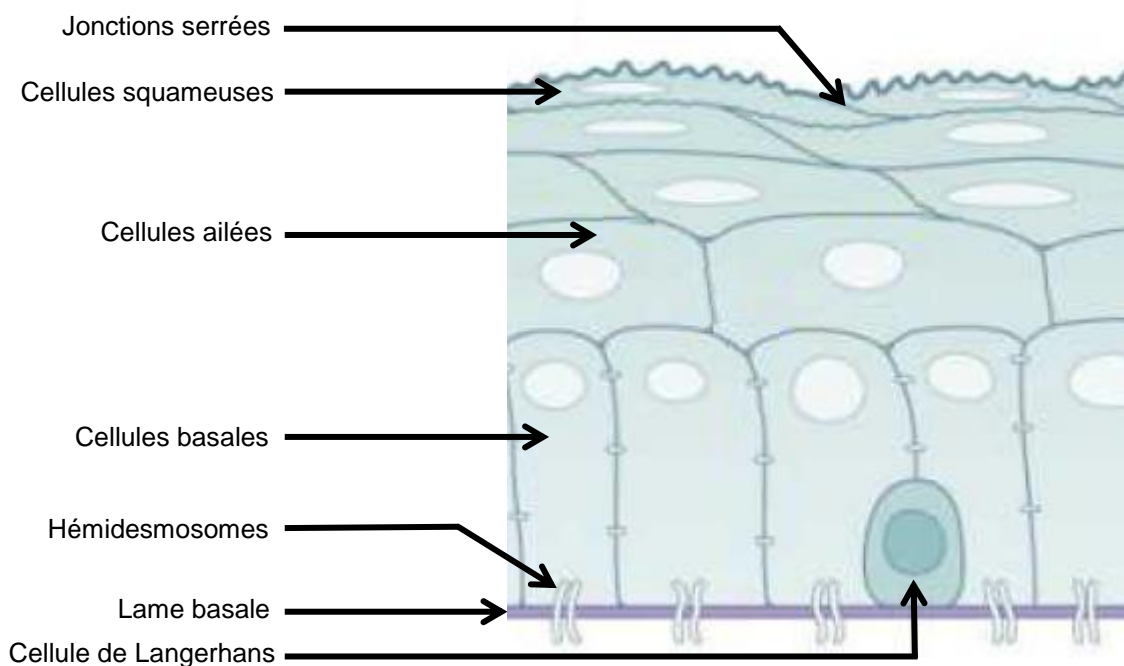


Figure 4 : Représentation schématique de l'épithélium cornéen [5]

- La couche superficielle : elle est composée de cinq à dix couches de cellules squameuses non kératinisées, plates et polygonales. Des jonctions serrées existent entre ces cellules, conférant une propriété de barrière face à l'environnement extérieur. Ces cellules vont desquamer dans le film lacrymal, d'où elles seront éliminées [17, 22].
- La couche intermédiaire : elle correspond à une couche de transition entre les cellules basales et les cellules superficielles squameuses. Elle est constituée de trois à six couches de cellules polyédriques intermédiaires, aussi appelées cellules ailées (wing cells) [17, 22].
- La couche basale : elle représente la couche germinative de l'épithélium et est formée d'une monocouche de cellules. Ces cellules basales sont de grande taille et cylindriques. Leurs cellules filles migrent pour former les cellules intermédiaires. Les cellules basales sécrètent la membrane basale de l'épithélium cornéen [5, 17, 22]

Cet épithélium est ancré à la membrane basale par les hémidesmosomes des cellules basales [5, 22]. De plus, cette membrane est pénétrée par des fibrilles de collagène, dites d'ancrage, qui sont attachées aux hémidesmosomes. Ces derniers vont s'accrocher au niveau de plaques d'ancrage situées dans le stroma superficiel. Ce système permet de créer un lien stable entre l'épithélium, la membrane basale et le stroma superficiel [2, 17, 22, 24].

L'épithélium cornéen contient également des cellules intervenant dans la défense immunitaire de la cornée (cellules de Langerhans, lymphocytes, ...) [5, 22, 26]. Nous détaillerons dans la partie II leurs répartitions et leurs rôles.

3. Le stroma

Le stroma cornéen représente 90% de la cornée [5, 17, 22, 24]. Il est composé d'eau (75 à 80%), de quelques cellules dont les kératocytes, et d'une matrice extracellulaire contenant des lamelles de collagène régulièrement agencées et séparées par des protéoglycanes [2, 22]. Les kératocytes ou fibroblastes sont des cellules de type conjonctif, plates, étoilées, disposées parallèlement à la surface de la cornée et aux lamelles de collagènes. Elles sont reliées entre elles par des jonctions GAP au niveau de longs processus dendritiques.

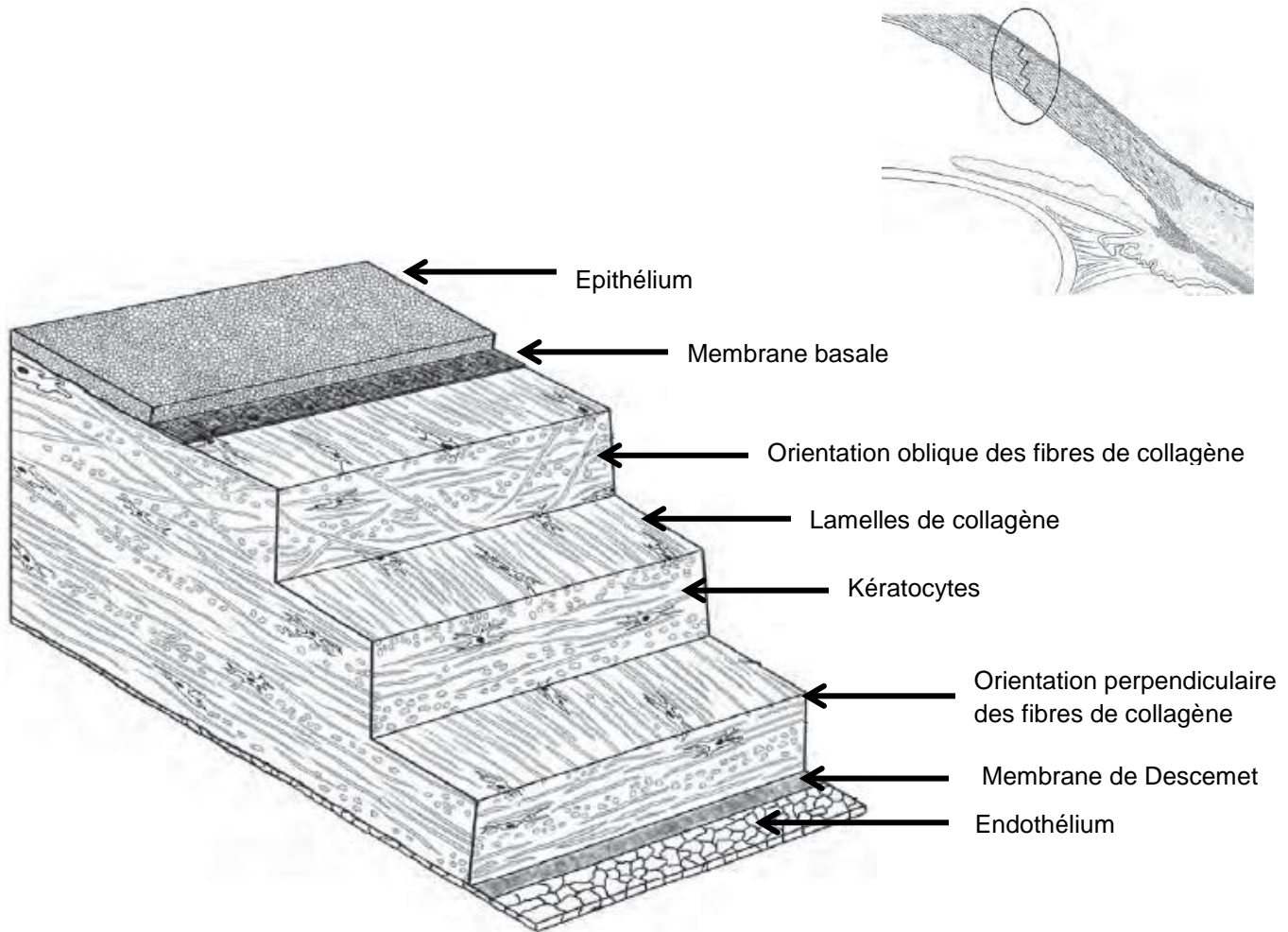


Figure 5 : Schéma d'une coupe transversale de la cornée [29]

Ces cellules sont responsables de la sécrétion et du maintien de la matrice extracellulaire du stroma [5, 17, 22, 29, 30]. Les lamelles de collagène sont fonctionnellement importantes dans l'établissement de la transparence de la cornée et de la résistance aux efforts de traction du tissu [5, 29]. Elles sont composées de fibres de collagène orientées parallèlement entre elles et à la surface de la cornée [29]. Les lamelles sont en grande partie indépendantes les unes des autres et s'étendent sur toute la largeur de la cornée. Cependant, quelques faisceaux de fibres relient les lamelles entre elles selon une orientation particulière suivant la situation dans le stroma. Dans les deux tiers postérieurs du stroma, les fibres se croisent de façon presque perpendiculaire alors que celles du tiers antérieur du stroma se croisent de façon plus oblique (figure 5) [5, 22, 29]. Les protéoglycanes sont des glycoprotéines solubles dans l'eau composées d'un noyau protéique et de glycosaminoglycanes (GAGs) [5]. Les noyaux protéiques s'attachent aux fibres de collagène tandis que les GAGs s'étendent dans l'espace inter-fibrillaire. Les GAGs sont chargés négativement et donc tendent à écarter les fibres de collagène entre elles. Il existe plusieurs GAGs comme le dermatane sulfate, le chondroïtine sulfate et le kératane sulfate. Leurs diverses positions dans le stroma pourraient avoir un impact sur la rétention d'eau et sur la cicatrisation de la cornée [2, 5]. Ils interviennent dans le maintien de l'ordre spatial des fibrilles de collagène et du volume du stroma. Ils participent aux propriétés viscoélastiques du stroma [5, 22]. Le stroma peut aussi contenir des cellules de Langerhans, des lymphocytes et des monocytes [5, 26]. Nous détaillerons dans la partie II la répartition et le rôle de ces cellules.

4. La membrane de Descemet

La membrane de Descemet est la membrane basale de la couche la plus interne de la cornée, l'endothélium [2, 5, 31]. Elle est homogène et acellulaire et forme une limite protectrice dans la cornée [22]. Elle est sécrétée et déposée par les cellules endothéliales tout au long de la vie. C'est pourquoi cette membrane s'épaissit de manière continue [2, 5, 17, 22, 24, 31]. Elle est fortement extensible et résistante. Elle permet de lier le stroma profond et l'endothélium [5, 22].

5. L'endothélium

L'endothélium est une couche unicellulaire formée de cellules plates, régulières, hexagonales (photo 1) [2, 5, 17, 31].

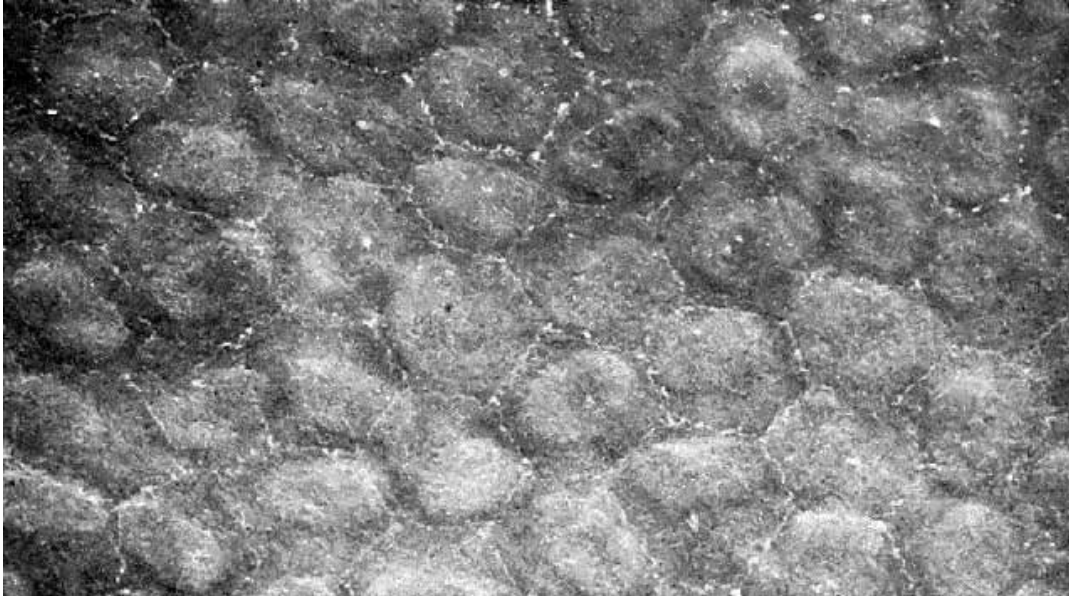


Photo 1 : Aspect ultramicroscopique de l'endothélium cornéen [3]

L'endothélium forme une barrière physique incomplète entre la cornée et l'humeur aqueuse. En effet, des jonctions intercellulaires de type *macula occludens* ou GAP, laissant diffuser les petites molécules, constituent les systèmes de cohésion entre les cellules endothéliales [2, 5]. La fonction principale de l'endothélium est de maintenir la transparence de la cornée en régulant son hydratation [2, 5]. L'efficacité de cette barrière est déterminée par la taille, la forme et la densité des cellules endothéliales. Chez le cheval, la densité moyenne des cellules endothéliales est de 3155 cellules par mm² [2, 32]. En cas de lésion de l'endothélium, ses cellules ne se renouvèlent pas, cependant la fonction de barrière est conservée grâce à l'aplatissement des cellules. On observe donc une diminution de la densité cellulaire. Cette fonction devient inefficace si la densité est inférieure à 400 cellules par mm², seuil qui définit la décompensation endothéliale [2, 5, 32].

C. Physiologie de la cornée

1. Les voies d'apport nutritionnel de la cornée

La cornée est avasculaire. C'est pourquoi les apports des molécules nécessaires au métabolisme du tissu cornéen se font très peu par voie sanguine. La cornée reçoit son apport nutritif du limbe, du film lacrymal et de l'humeur aqueuse [19, 33].

La voie limbique participe faiblement à l'apport nutritionnel de la cornée. Elle fournit essentiellement l'extrême périphérie de la cornée [30].

La voie transépithéliale permet les échanges avec le film lacrymal à travers les espaces intercellulaires des cellules épithéliales. Les cellules superficielles sont reliées les unes aux autres par des *zonulas occludens* qui réalisent une barrière imperméable aux substances hydrosolubles et perméable aux substances liposolubles. L'essentiel de l'oxygène cornéen (substance lipo- et hydrosoluble) est fourni principalement par diffusion à travers le film lacrymal et l'épithélium, à partir de l'air environnant [2, 20, 30, 33].

La voie transendothéliale assure le passage des éléments à partir de l'humeur aqueuse selon deux modes :

- un mode passif : les jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales permettent le passage de l'eau et des petites molécules comme les nutriments [5].
- un mode actif : le glucose traverse la barrière endothéliale et diffuse à travers la cornée [2, 30, 33].

2. Régulation de l'hydratation cornéenne

La régulation de l'hydratation cornéenne est essentielle pour les propriétés optiques de l'œil.

En effet, la cornée doit rester dans un état de déshydratation relative pour être transparente. Les transferts d'eau dépendent du gradient d'osmolarité entre le stroma et l'humeur aqueuse, ainsi que de l'effet des glycosaminoglycanes du stroma. Ces derniers sont chargés négativement et tendent donc à augmenter l'épaisseur de la cornée. Cela crée un appel d'eau, caractérisé par la pression de gonflement du stroma. Dans un œil sain, cette pression est supérieure à la pression intraoculaire [5, 30]. Un flux d'eau est observable de l'humeur aqueuse vers le stroma à travers les espaces intercellulaires. Cependant ce phénomène est contrebalancé par un gradient osmotique mis en place de façon active par l'épithélium et surtout par l'endothélium de la cornée [5, 30].

Au niveau des cellules endothéliales, diverses pompes comme la pompe Adénosine triphosphatase sodium-potassium, permettent un échange d'ions entre le stroma et l'humeur aqueuse. Des ions bicarbonates et sodiums sont expulsés dans l'humeur aqueuse et des ions sodiums vers le stroma où une partie est captée par les GAGs. Ces échanges d'ions engendrent un gradient d'osmolarité et donc un flux d'eau du stroma vers l'humeur aqueuse à travers les cellules endothéliales et les espaces intercellulaire de l'endothélium (figure 6) [2, 5, 30].

Au niveau de l'épithélium, les jonctions intercellulaires étanches et le glycocalyx rendent impossible le passage de l'eau du film lacrymal vers le stroma. Au niveau des cellules épithéliales, il existe un transport ionique créant un flux d'eau du stroma vers l'extérieur. Son rôle dans la régulation de l'hydratation du stroma est mineur [30]. L'évaporation du film lacrymal le rend hypertonique, ce qui entraîne un flux d'eau mineur du stroma vers le film lacrymal [19, 30].

L'apparition d'un œdème cornéen peut être provoquée par différentes altérations, comme celle de la fonction des pompes endothéliales, celle de l'organisation du stroma, ou une augmentation de la pression intraoculaire [2, 5].

PAMPs	Lipopolysaccharide (LPS)	TLR 2 TLR 4
	Lipoprotéine	TLR 2 TLR 6
	Peptidoglycanes et acide lipotéichoïque	TLR 2
	Glycoprotéine virale	TLR 2
	Zyмосane fongique	TLR 2
	ARN double ou simple brin	TLR 3
	ADN bactérien non méthylé	TLR 9
Ligands endogènes	Complexe Immunoglobuline ADN ou ARN	TLR 3 TLR 9
	Protéine de choc thermique	TLR 2 TLR 4
	Produit extracellulaire de la dégradation de la matrice	TLR 2 TLR 4

Tableau 1 : Motifs reconnus par les TLRs découverts dans la cornée saine du cheval [9, 10]

II. Le privilège immunologique de la cornée

La cornée du cheval est large et souvent exposée à des milieux hostiles (poussières en quantité importante dans les box et les carrières). Cependant, bien que l'intégrité de la cornée soit menacée, peu de chevaux développent des affections inflammatoires de celle-ci. Cela laisse supposer que la cornée du cheval dispose de mécanismes de défense similaires à ceux rencontrés chez les animaux de laboratoire (rats, souris,...) et chez les humains [9, 10]. Nous allons développer ici les mécanismes de défense de la cornée et son privilège immunologique.

A. L'importance des Récepteurs Toll-like

Les récepteurs toll like (Toll-like receptor : TLR) appartiennent à un sous-ensemble de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires hautement conservés. Ce sont des protéines transmembranaires qui lient l'environnement extracellulaire au compartiment intracellulaire où différents signaux vont déterminer la réponse de la cellule [9, 10]. La partie extracellulaire des TLRs reconnaît soit des motifs moléculaires de micro-organismes (Pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) soit des ligands endogènes associés à des cellules lésées. Les TLRs jouent un rôle fondamental dans l'immunité innée et acquise [9, 10, 21]. Chez les mammifères, ils sont présents sur les polynucléaires neutrophiles, sur les cellules présentatrices d'antigènes mais également sur les cellules endothéliales et épithéliales de la cornée et sur les kératocytes du stroma [9, 10, 21]. Il existe au moins douze TLRs différents plus ou moins conservés entre les différentes espèces [9]. Cependant, dans la cornée saine du cheval, actuellement seuls les TLRs 2, 3, 4, 6, 9 ont été mis en évidence [9, 34]. Ces TLRs reconnaissent différents motifs résumés dans le tableau 1 [9, 10]. La localisation des TLRs semble avoir un rôle important que ce soit au sein de la cellule ou au sein d'une couche de cellules [10]. Dans un premier temps, les TLRs sont exprimés soit sur la membrane plasmique soit dans les endosomes.

Cette localisation reflète la nature de leurs ligands mais aussi leur rôle dans la protection immunitaire. En effet, si on prend l'exemple des TLRs 2 et 4 dans les cellules épithéliales cornéennes humaines, ces TLRs sont situés uniquement dans des endosomes et ne sont donc pas au contact direct de leurs ligands [10, 35].

Dans un second temps, la position des TLRs dans une couche cellulaire est importante. En regardant le TLR 5 dans l'épithélium cornéen humain, son expression n'est observée que sur les cellules basales et intermédiaires mais pas sur les cellules superficielles. Donc pour que le ligand du TLR 5 puisse atteindre son récepteur, la couche superficielle de l'épithélium cornéen doit être franchie [9, 10]. De la même façon, dans l'épithélium, certains TLRs semblent être exprimés uniquement dans les couches basales [10, 21]. Les différentes positions des TLRs dans la cornée permettent saine d'ignorer la présence des antigènes, on parle d'un phénomène d'ignorance immunitaire [10, 26]. Cependant, la localisation précise des TLRs dans la cornée du cheval n'est pas encore connue [34].

B. Les mécanismes du privilège immunologique de la cornée

Pour rester fonctionnelle, la cornée doit conserver sa transparence. Or la cornée représente une interface avec le monde extérieur et elle est donc en contact avec des agents chimiques, physiques ou biologiques susceptibles de provoquer une réaction inflammatoire, sources éventuelles d'importants dommages pour la cornée. Des moyens de contrôle de la réponse immunitaire de la cornée permettent de limiter ces risques.[2]. La cornée a donc un privilège immunologique dont les mécanismes vont être maintenant détaillés.

1. Les cellules présentatrices d'antigène

Les cellules présentatrices d'antigène (CPAs) orchestrent la réponse immunitaire grâce à leur capacité à capturer un antigène et à le présenter [36]. Elles sont de deux types, les « professionnelles » et les « non professionnelles » [10, 36, 37]. Les CPAs professionnelles proviennent de la moelle osseuse comme par exemple les cellules dendritiques (dont les cellules de Langerhans) et les macrophages. Parmi les CPAs non professionnelles figurent par exemple les cellules endothéliales de la cornée et les kératocytes du stroma [10, 36, 37]. La principale différence entre ces deux groupes est la faible capacité des CPAs non professionnelles à stimuler les lymphocytes T en absence d'inflammation [10, 36, 37]. Pour être capable de stimuler les lymphocytes T, les CPAs doivent exprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH II) ainsi que des molécules de costimulation (CD40, CD80 et CD86) [21, 37-39]. L'expression de ces signaux peut être induite chez les CPAs non professionnelles lors d'une inflammation [2, 10, 37].

Des cellules de Langerhans (LCs) sont observées au sein de l'épithélium de la cornée normale des mammifères [21]. Elles sont surtout présentes dans la périphérie cornéenne, et leur concentration diminue jusqu'au centre. De plus, il existe une différence entre les LCs périphériques et les LCs centrales. En effet les LCs de la périphérie sont matures, c'est-à-dire qu'elles expriment les molécules du CMH II et les molécules costimulatrices, ce qui n'est pas le cas des LCs du centre, qui sont considérées comme immatures [21, 36, 38, 40].

Dans la partie superficielle du stroma cornéen, des cellules dendritiques sont présentes à un stade immature dans la partie centrale et mature dans la partie périphérique [5, 21, 38, 41]. Ces cellules immatures dans le cas où elles capturent un antigène, peuvent le présenter pour l'activation d'un lymphocyte T mais cela provoquera son anergie du fait de l'absence des signaux requis [9, 42]. Des macrophages constituent une partie des cellules observées dans la partie profonde du stroma [5, 21, 38]. Ils n'ont qu'un faible rôle dans la présentation de l'antigène. Cependant, ils ont un rôle important dans l'immunité innée de la cornée si un micro-organisme franchit la barrière épithéliale [9]. La localisation des cellules immunitaires et leurs différents stades facilitent le phénomène de tolérance immunitaire au sein de la cornée (figure 7) [39]. Lors d'inflammation, les CPAs, les cellules épithéliales et stromales sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1) ou le facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor α : TNF α). Elles sont responsables de l'activation (augmentation de l'expression des molécules du CMH II et des molécules costimulatrices) et de la migration des CPAs vers le centre de la cornée ainsi que d'autres cellules immunitaires comme les polynucléaires neutrophiles (PNNs). Afin de lutter contre l'effet de l'IL-1, les cellules épithéliales et stromales sécrètent aussi un récepteur antagoniste de l'IL-1 qui aide à limiter l'inflammation et donc à conserver le privilège immunologique de la cornée [2, 36, 38, 39, 43].

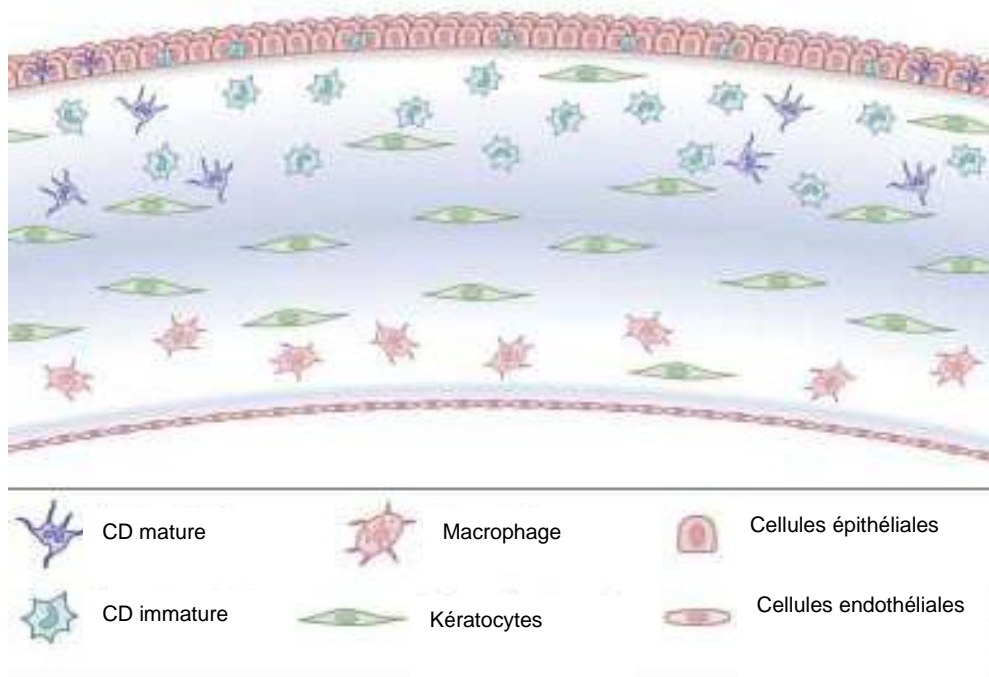


Figure 7: Localisation des cellules immunitaires dans la cornée [5]

Pour que les CPAs puissent présenter l'antigène, elles doivent migrer vers les tissus lymphatiques où elles pourront rencontrer les lymphocytes T. Or la cornée saine est avasculaire. Cette absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques crée un obstacle anatomique à la migration des CPAs [9, 44].

2. Régulation de l'angiogenèse

L'absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques participe à la transparence de la cornée. Cette propriété protège la cornée de l'arrivée d'agents pathogènes par le sang [45]. Différents mécanismes permettent à la cornée de réguler l'angiogenèse, et donc de rester avasculaire : on parle du privilège angiogénique de la cornée. Ce privilège est la conséquence d'un équilibre entre des facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques [46, 47]. La néovascularisation de la cornée part du plexus péricornéen à hauteur du limbe et envahit le stroma et/ou l'endothélium en se dirigeant vers le site lésionnel [30, 47].

Les mécanismes de l'angiogenèse sont complexes. Ils impliquent la dégradation de la matrice extracellulaire par les métalloprotéases matricielles (MMPs) afin de faciliter la migration des nouveaux vaisseaux, la dégradation des facteurs anti-angiogéniques et une augmentation de l'expression de médiateurs angiogéniques comme le facteur vasculaire de croissance endothéliale (Vascular endothelial growth factor : VEGF) [9, 30, 47]. En se fixant à des récepteurs de l'endothélium vasculaire, VEGF va permettre la prolifération, la migration et la canalisation de nouveaux vaisseaux. VEGF est notamment sécrété par les PNNs, par les cellules épithéliales et endothéliales de la cornée et par les macrophages. Néanmoins, en l'absence d'inflammation, ce facteur semble être séquestré dans l'humeur aqueuse [9, 30, 36, 46]. Les MMPs, comme MMP-2 sécrétée par les kératocytes, sont présentes dans la cornée saine ainsi que leurs inhibiteurs (TIMPs) ou l'inhibiteur de la protéinase- α 1. Il existe un équilibre entre ces molécules dans une cornée saine [17, 48].

Les facteurs anti-angiogéniques comprennent entre autres des fragments protéolytiques de la matrice extracellulaire (angiostatine ou endostatine), des facteurs dérivés d'un pigment épithélial, des récepteurs antagonistes à l'IL-1 ou des TNF- β [9, 30, 46, 47].

L'angiostatine et l'endostatine bloquent la migration et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires. L'angiostatine induit aussi l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires [46]. Ces molécules sont principalement localisées au sein de l'épithélium cornéen [46].

Dans une cornée saine, l'équilibre est déplacé vers une concentration plus importante de facteurs anti-angiogéniques afin de maintenir l'absence de vascularisation au sein de la cornée [30, 46, 47, 49]. En cas d'infection, d'inflammation ou d'hypoxie, l'équilibre est inversé et la néovascularisation se met en place. Habituellement la croissance des vaisseaux sanguins s'accompagne de la croissance des vaisseaux lymphatiques [49].

3. Le rôle important de l'endothélium

L'endothélium a un rôle important dans la régulation de l'hydratation de la cornée. De plus, il ne se régénère pas. Des mécanismes particuliers de protection de cette couche sont mis en œuvre. Les cellules de l'endothélium cornéen expriment peu ou pas de molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe la conventionnel [9, 44]. Ce mécanisme leur permet d'être protéger contre l'attaque des lymphocytes T cytotoxiques [23, 45]. Cependant les molécules du CMH de classe I permettent de marquer les cellules du soi. Les cellules *Natural Killer* vont donc reconnaître les cellules endothéliales comme des cellules étrangères et vont tenter de les lyser. Néanmoins, les cellules endothéliales expriment aussi des molécules du CMH de classe Ib non conventionnel qui inhibent l'action des cellules *Natural Killer*, ainsi que leur migration à travers l'endothélium. Elles suppriment la prolifération des lymphocytes T auxiliaires [9, 44, 45, 50, 51]. De plus, l'humeur aqueuse contient des immuno-modulateurs comme le Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF ou MMIF) ou le Transforming Growth Factor- β (TGF- β) qui inhibent l'activité des cellules *Natural Killer* [44, 45].

4. Expression des protéines FasL (CD95L) et Fas (CD95)

Un des mécanismes du privilège immunologique de la cornée fait intervenir la protéine FasLigand (FasL ou CD95L), de la famille des facteurs de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor) [21], qui peut être soluble ou membranaire. Elle est présente dans l'humeur aqueuse mais surtout sur les membranes de l'épithélium et l'endothélium cornéen [21, 30, 43]. Fas est un récepteur de la famille des récepteurs des facteurs TNF. Il est exprimé par exemple à la surface des lymphocytes T activés, des neutrophiles ou des cellules de l'endothélium vasculaire [43, 45, 52]. Le contact FasL/Fas provoque l'apoptose de la cellule exprimant le récepteur Fas et a donc un rôle immunosuppresseur [23, 30, 43]. Ce mécanisme intervient dans la régulation de l'immunité acquise et de la vascularisation de la cornée [52, 53]. Néanmoins, d'autres facteurs interviennent dans le contrôle de ce mécanisme. Par exemple, dans le cas d'une greffe de cornée, la présence du facteur TGF supprime l'apoptose de la cellule exprimant le récepteur Fas bien qu'il soit lié à la protéine FasL [9, 54]. A l'inverse, le facteur TNF joue un rôle régulateur positif sur l'apoptose. En augmentant l'expression des récepteurs Fas sur la membrane des lymphocytes, il augmente leur sensibilité à l'apoptose induite par la liaison Fas-FasL [9, 30, 55].

La protéine FasL sous forme membranaire peut aussi avoir un effet pro-inflammatoire en induisant l'activation des neutrophiles. Cependant, le microenvironnement bloque cette activation [45, 56].

C. Microenvironnement et immunologie de la cornée

La cornée est située entre deux sites ayant un privilège immunologique, le film lacrymal et la chambre antérieure. Nous allons voir comment ces deux sites interviennent dans le privilège immunologique de la cornée.

1. Le film lacrymal

Le film lacrymal et son privilège immunologique permettent de protéger l'épithélium de la cornée. Le film lacrymal est composé de différentes molécules ayant un rôle antimicrobien ou immuno-régulateur.

- Les mucines préviennent la colonisation bactérienne et aident à éliminer les corps étrangers [10, 57] en les piégeant [16].
- La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines qui se lie au fer. Elle affecte la croissance et la prolifération de nombreux agents infectieux comme les bactéries Gram+ et Gram-, les virus et les champignons. Elle a aussi un rôle immuno-modulateur et anti-inflammatoire notamment sur la régulation du complément [21, 26, 57, 58].
- Le lysozyme est une enzyme qui détruit l'intégrité de la paroi des bactéries Gram+ et en association avec la lactoferrine, celle des Gram-. Il permet l'augmentation des phagocytoses des macrophages et des neutrophiles et peut avoir un rôle anti-inflammatoire en se liant aux protéines de surfaces des bactéries (Lipopolysaccharide ou acide lipotéichoïque), les camouflant ainsi au système immunitaire [16, 19, 21, 26, 57].
- Les lipocalines lacrymales sont des protéines de transport qui ont la capacité de former des complexes avec plusieurs molécules dont le lysozyme, la lactoferrine, les IgA, mais aussi des lipides toxiques ou des corps étrangers dont elles facilitent l'élimination [21, 26]. Elles sont aussi capables de se lier aux sidérophores et ont donc un rôle bactériostatique [57].
- Les défensines sont des peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules épithéliales de la cornée en cas d'activation, par exemple par une invasion microbienne [9]. Elles agissent contre les bactéries (Gram+ ou Gram-), les champignons ou les enveloppes virales. Elles ont aussi un rôle immuno-modulateur [59].

D'autres protéines solubles composent le film lacrymal, comme les MMPs, les TIMPs (inhibiteur des MMPs), l'inhibiteur de l' α_1 protéinase. Il existe comme dans la cornée un équilibre entre ces molécules [17, 48]. Ce film contient aussi des cytokines comme l'interleukine 8, le TNF- β et des immunoglobulines A (IgA) [9, 16, 43, 60].

Ces immunoglobulines ne nécessitent qu'une faible affinité pour leur cible afin d'être efficaces. Elles ont des propriétés agglutinantes et n'activent pas le complément. Leur rôle est d'agglutiner les substances, facilitant ainsi leur élimination par le flux du film lacrymal, de neutraliser les toxines et d'inhiber les adhésines [21, 23]. Les IgAs sont sécrétées par les plasmocytes présents dans les tissus lymphoïdes associés aux conjonctives (*Conjunctiva associated lymphoid tissue* : CALT). En effet, l'œil bénéficie d'un tissu lymphoïde associé à l'ensemble de la conjonctive. Anatomiquement, ce tissu part de la glande lacrymale, suit les conjonctives et s'étend jusqu'au système de drainage lacrymal. Il est composé de tissus diffus et de follicules solitaires le long de la conjonctive qui sont observables chez le cheval [61]. Le CALT diffus comprend essentiellement des lymphocytes T cytotoxiques intraépithéliaux et dans la *lamina propria*, des lymphocytes T auxiliaires avec quelques plasmocytes sécréteurs des IgA. Les CALT folliculaires sont constitués principalement de lymphocytes B et sont entourés d'un para-follicule composé de lymphocyte T, de veinules à paroi endothéliale haute, et d'un épithélium contenant des cellules présentatrices d'antigènes [9, 21]. Le CALT est le lieu où les cellules présentatrices d'antigènes vont tenter d'activer les lymphocytes T. La nature de la réponse des lymphocytes T va dépendre du stade de maturation des CPA mais aussi des facteurs tels que les cytokines. La différenciation des lymphocytes peut se faire soit en lymphocytes T auxiliaires 1 ou 2, soit en lymphocytes T régulateurs. Dans le cas où la CPA serait immature, la présentation de l'antigène au lymphocyte T provoque soit sa délétion soit son anergie [42]. Les lymphocytes T régulateurs mettent en place un système de tolérance en ayant une régulation négative sur les lymphocytes cytotoxiques ou auxiliaires et sur les lymphocytes T autoréactifs. De plus ils sécrètent IL-10 et TGF- β et ont une influence négative sur les lymphocytes B, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules *Natural Killer* [9].

Le système du complément est activé à un faible niveau dans le film lacrymal quand l'œil est ouvert et à un plus haut niveau quand l'œil est fermé [26, 57, 62]. Pour prévenir une activation inutile du complément, des facteurs régulateurs sont aussi présents comme la lactoferrine [63], la protéine inhibant le complexe d'attaque membranaire (CD59) ou le *decay accelerating factor* (DAF ou CD55) qui sont des molécules membranaires exprimées par les cellules épithéliales de la cornée et de la conjonctive [57, 64]. Leur expression est augmentée quand l'œil est fermé [62].

Les PNNs constituent une composante cellulaire du film lacrymal, au sein duquel ils sont en quantité variable [60, 62]. Une des causes de cette variation est la position ouverte ou fermée des paupières. En effet lorsque les paupières se ferment de manière prolongée, les PNNs deviennent prépondérants [9, 23, 60, 62]. D'autres éléments sont en quantité augmentée comme l'IL-8 ou les IgA [23, 57, 62]. Ils vont moduler le recrutement des PNNs et empêcher leur activation inappropriée [62]. De plus, la présence des macrophages, dans le film lacrymal quand l'œil est fermé, est contrôlé par une balance entre des chimiokines et des facteurs inhibant la migration des macrophages [60].

2. La déviation immunitaire associée à la chambre antérieure

L'endothélium de la cornée est la limite entre la chambre antérieure et la cornée. La chambre antérieure possède aussi une immunité particulière appelée la déviation immunitaire associée à la chambre antérieure (Anterior chamber associated immune deviation : ACAID).

L'humeur aqueuse contient de nombreux immuno-modulateurs comme l'hormone stimulant les mélanocytes alpha (Alpha-melanocyte-stimulating hormone : α -MSH), le polypeptide vasoactif intestinal (Vasoactive intestinal polypeptide : VIP), le cortisol, le peptide lié à la calcitonine (CGRP), le facteur d'inhibition de migration des macrophages (MIF), la somatostatine, le récepteur antagoniste à l'IL-1 ou le TGF- β [9, 43, 45, 65]. L' α -MSH, le TGF- β et le CGRP vont agir sur les macrophages. L' α -MSH supprime la production de formes réactives d'oxygène et induit la sécrétion d'IL-10 [21, 65]. Le TGF- β et l' α -MSH suppriment leur activation [45, 65] et le TGF- β supprime la production d'IL-12 [66]. Quant au CGRP, il inhibe la production d'oxyde nitrique [45].

Au niveau des CPAs, le TGF- β et l' α -MSH inhibent la synthèse des signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes T auxiliaires 1 [9, 30]. Le TGF- β provoque la production de TGF- β et de l'IL-10 ce qui induit une inhibition de la réponse inflammatoire [23, 30, 43]. De plus, il est nécessaire au maintien du statut immature des CPAs dans le centre de la cornée [9, 23, 30, 67]. L' α -MSH supprime les fonctions effectrices des PNNs [9]. La production et l'activation des cellules *Natural Killer* sont inhibées par les TGF- β [43] et leur activité de lyse cellulaire par le MIF [45]. Le TGF- β et l' α -MSH vont convertir les lymphocytes T auxiliaires qui entrent dans la chambre antérieure en lymphocytes T régulateurs [9, 21, 65, 66] et inhibent l'activité suppressive des lymphocytes T [9]. La VIP, la somatostatine et le TGF- β suppriment la capacité de prolifération des lymphocytes T [43, 45]. L' α -MSH inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN- γ) par les lymphocytes T [45, 65]. Le récepteur antagoniste de l'IL-1 est sécrété par les cellules épithéliales et stromales de la cornée en réponse à l'IL-1 et pour en limiter les actions [36, 45, 68]. Chacun de ces immuno-modulateurs agit seul ou en synergie avec d'autres afin de supprimer en partie la réaction immunitaire innée et la réaction d'hypersensibilité retardée [65].

Le complément est toujours activé à bas bruit dans la chambre antérieure [9, 21, 69]. Cette activation est nécessaire pour le maintien du privilège immunitaire de l'œil. En effet, le complexe iC3b active la sécrétion des cytokines TGF- β et IL-10 par les cellules présentatrices d'antigène [21, 70]. Cependant, l'activation du complément est finement régulée par la présence de protéines régulatrices du complément (CRPs) comme la protéine cofacteur de membrane (MCP ou CD46), la protéine inhibant le complexe d'attaque membranaire (CD59) ou le DAF (CD55) [9, 21, 23, 44, 45, 71].

L'ACAID est une réponse immunitaire systémique déviée [9]. Lors de l'introduction d'un antigène dans la chambre antérieure, les cellules présentatrices d'antigène locales vont le capturer. Les CPAs vont ensuite migrer vers la zone marginale de la rate par la voie systémique [9, 21, 45]. Elles vont alors présenter l'antigène aux cellules de l'immunité induisant ainsi l'activation des cellules lymphoïdes.

Les CPAs vont sécréter une chimiokine, la MIP2 (macrophage inflammatory protein 2) [45] qui va recruter des cellules *Natural Killer* [21, 45]. Les CPAs et les cellules *Natural Killer* vont créer un microenvironnement riche en TGF- β et en IL-10 [45]. Ce phénomène va conduire à la formation de lymphocytes T cytotoxiques, de lymphocytes B sécrétant des anticorps ne fixant pas le complément et surtout de deux populations de lymphocytes T régulateurs, la population afférente de lymphocytes T régulateurs CD4 + et la population efférente de lymphocytes T régulateurs CD8 +. La première population va supprimer l'activation des lymphocytes T auxiliaires 1 et donc la réaction d'hypersensibilité retardée au sein des organes lymphoïdes secondaires. La deuxième va inhiber l'action des lymphocytes T auxiliaires 1 et 2, directement dans la chambre antérieure, évitant ainsi une réaction inflammatoire [9, 21, 45].

La cornée est donc un lieu où la réaction inflammatoire est finement régulée par un ensemble de mécanismes, afin d'éviter toutes lésions qui pourraient conduire à la perte de la vision. Cependant, ces mécanismes ne sont pas encore clairement décrits chez le cheval. Une mauvaise régulation de ces mécanismes peut conduire à la formation de lésions de la cornée.

III. Les kératites à médiation immune chez le cheval

Les kératites, ulcéreuses ou non, sont fréquentes dans l'espèce équine [8, 11]. Elles peuvent être provoquées par de nombreux agents pathogènes comme les bactéries, les virus, les champignons ou des parasites [11]. Elles peuvent aussi être secondaires à une uvéite de la chambre antérieure de l'œil ou à des phénomènes néoplasiques [72]. Cependant il existe des kératites non-ulcéreuses qui ne sont pas associées à des agents infectieux et qui sont décrites comme des kératites à médiation immune [8, 72, 73].

Les kératites à médiation immune (KMI) sont des kératites chroniques, évoluant depuis plus de trois mois. Elles peuvent être progressives ou récurrentes [8]. Les caractéristiques cliniques des KMIs comprennent une opacification de la cornée, être uni- ou bilatérales, avec des signes d'infiltrations cellulaires faibles à modérés, une néovascularisation et un œdème de la cornée [8, 11, 14]. Une autre caractéristique est la présence de signes d'inconfort (épiphora et/ou blépharospasme) faible à modéré [8]. De plus aucune inflammation secondaire de la chambre antérieure n'est observée (pression intraoculaire diminuée, signes d'uvéite,...). L'absence de micro-organisme dans la cornée doit être vérifiée par différents examens complémentaires réalisables dans la mesure du possible, comme la cytologie cornéenne, le prélèvement à l'écouvillon pour mise en culture ou la biopsie cornéenne pour réaliser un examen anatomo-pathologique. Enfin, le traitement anti-inflammatoire ou immuno-modulateur doit être relativement efficace [8, 12, 14, 72].

Les KMIs sont classées suivant la profondeur de la lésion [8]. Quatre types de KMI sont décrits : les KMIs épithéliales, les KMIs du stroma superficiel et moyen et les KMIs endothéliales. Parmi ces KMIs, on observe des différences dans les descriptions suivant l'origine géographique des études, américaines ou anglaises principalement [8, 12, 14]. Dans les études américaines s'ajoute un autre type de KMI: la kératite éosinophilique.

A. Epidémiologie

D'après les différentes études cliniques, il ne semble pas y avoir de prédisposition génétique liée au sexe des chevaux. L'âge de diagnostic des KMI varie entre 5 et 19 ans avec une moyenne de 12 ans [8, 14]. Cependant, pour les kératites éosinophiliques, les jeunes chevaux (1 à 5 ans) semblent être plus atteints [74, 75]. De plus, à contrairement aux autres KMI, qui s'observent de façon sporadique, la kératite éosinophilique peut affecter plusieurs chevaux simultanément dans un même bâtiment [12, 75, 76]. Les kératites éosinophiliques semblent apparaître dans les mois d'été chez des animaux correctement suivis par les propriétaires (vaccination/ vermifugation/ soins...) [8, 12, 75]

Une première différence entre les USA et le Royaume-Uni est la fréquence d'observation de ces kératites. Au Royaume-Uni, les kératites éosinophiliques restent rares bien que dans certaines régions, la prévalence semble augmenter (figure 8) [8, 12, 14, 72, 73].

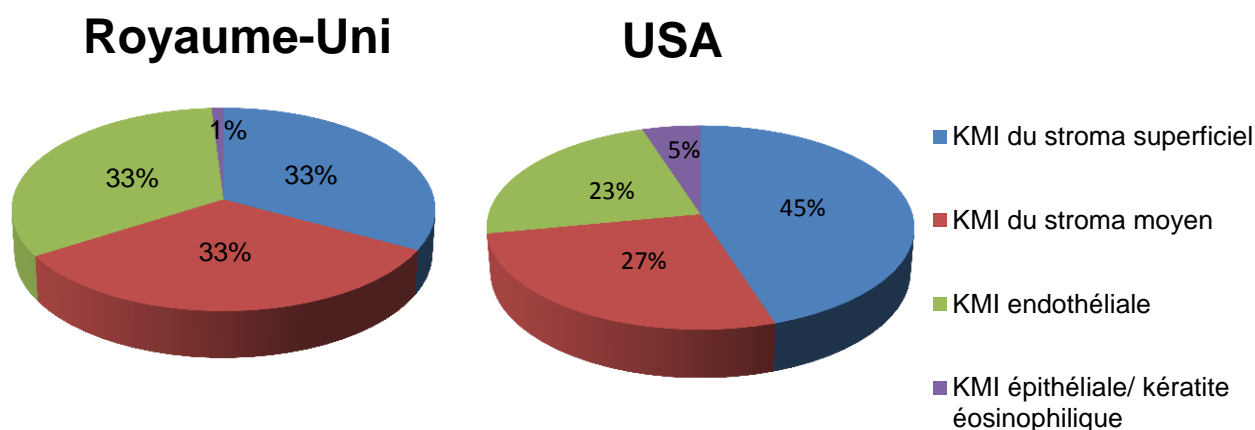


Figure 8 : Fréquence des KMI au Royaume-Uni et aux USA [8, 12, 14, 72, 73]

B. Présentation clinique et examen oculaire

1. KMI épithéliales

Aux USA, les KMI épithéliales sont caractérisées par la présence de zones multifocales ponctuées dans les zones ventrales ou ventro-para-centrales de la cornée. Ces lésions ne sont pas ulcérées mais peuvent être entourées d'un faible infiltrat cellulaire. Le plus souvent, la cornée n'est pas vascularisée et le cheval ne montre pas de signe d'inconfort [8, 12].

Au Royaume-Uni, les KMI épithéliales sont caractérisées par une opacité cornéenne superficielle, centrale et diffuse, associée à un très léger blépharospasme. Cette opacité est due à plusieurs épaissements de l'épithélium localisés sous forme d'îlots. Il n'y a pas d'œdème associé. La néovascularisation ne rentre pas dans les critères de diagnostic (photo 2). Le reste de la cornée est normal. Les interstices entre les îlots fixent la fluorescéine et le rose Bengale. Le test de Schirmer est normal. Une hyperhémie conjonctivale ou un chémosis sont parfois observés [2, 8, 12].

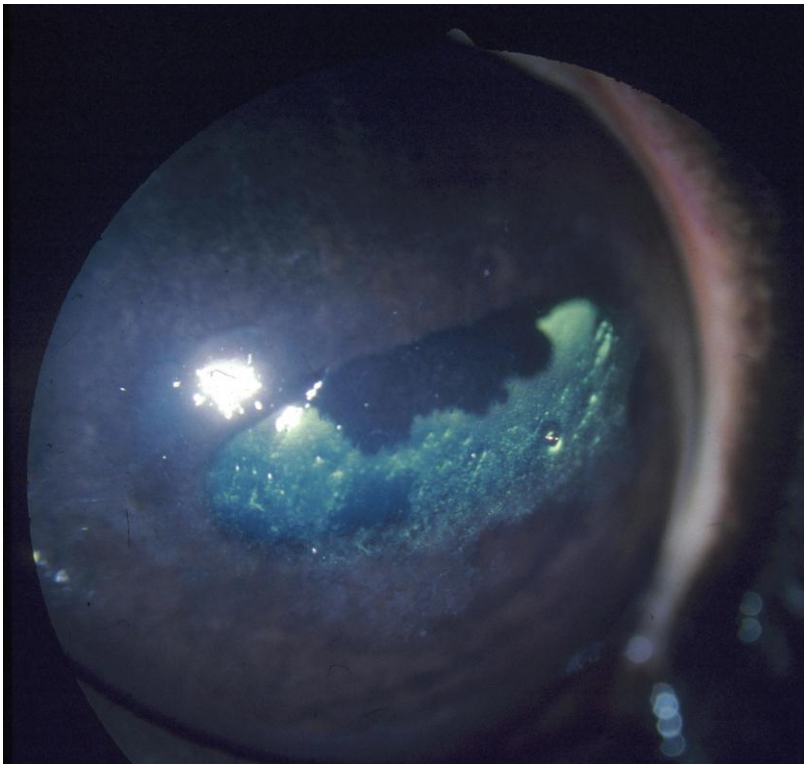


Photo 2 : KMI épithéliale (Royaume-Uni) [8]

Opacité cornéenne superficielle, diffuse et centrale,

Absence de néovascularisation

2. KMI du stroma superficiel

Aux USA, les KMI du stroma superficiel sont caractérisées par une opacité variable et chronique de la cornée, non douloureuse. Cette opacité consiste en une infiltration cellulaire sous-épithéliale ou superficielle, localisée le plus souvent dans les zones ventrales ou para-ventrales de la cornée. Elle donne une couleur blanche à jaune à la cornée. Cet infiltrat est surligné par une néovascularisation de la cornée. Il n'y a généralement pas d'atteinte des couches plus profondes (photo 3) [8, 12, 14].

Au Royaume-Uni, le terme utilisé est la kératite superficielle chronique. Le début des signes cliniques est insidieux. En effet, seul un blépharospasme faible ou modéré peut être détecté. Une néovascularisation sous-épithéliale très ramifiée provenant du limbe est mise en évidence avec un œdème péri-vasculaire et un infiltrat cellulaire dans le stroma superficiel. Les lésions sont localisées sous la paupière supérieure ou de façon moins fréquente sous la membrane nictitante. Une hyperhémie modérée de la conjonctive peut être observée. Initialement, cette kératite est unilatérale, cependant une atteinte de l'autre œil est possible avec le temps. La production de larmes est normale et le test à la fluorescéine est négatif [2, 8, 12].

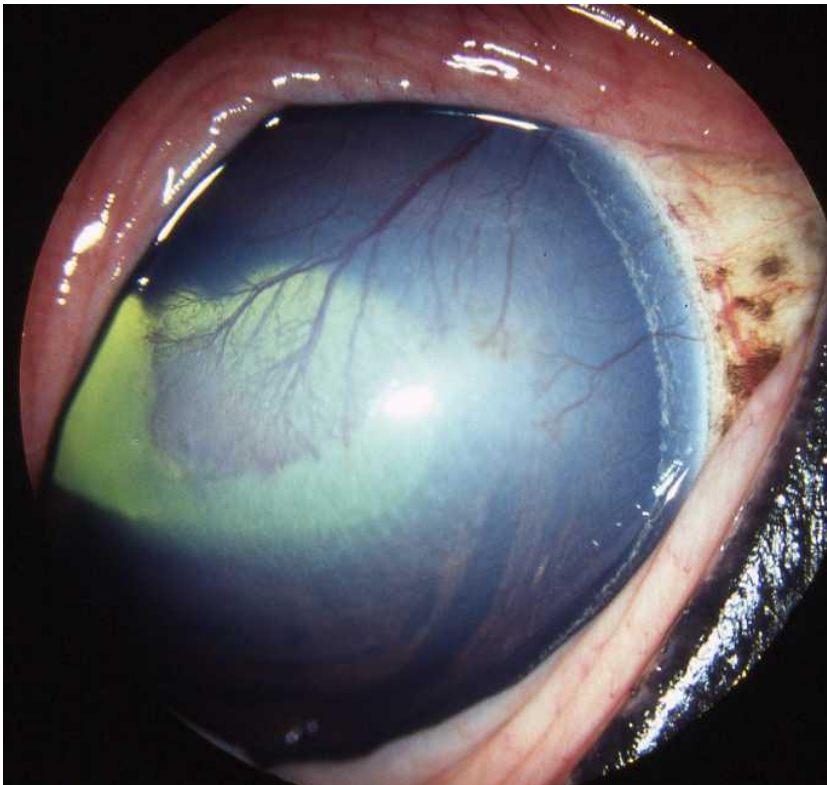


Photo 3 : KMI du stroma superficiel (ENVT)

Opacité cornéenne sous épithéliale, avec un infiltrat cellulaire stromal de coloration blanc à jaune

Néovascularisation ramifiée et superficielle

3. KMI du stroma moyen

Aux USA, les KMI du stroma moyen sont cliniquement quasi similaires aux KMI du stroma superficiel. Cependant, l'infiltrat cellulaire est plus dense ce qui confère une opacité cornéenne plus marquée. De plus, la néovascularisation est moins ramifiée. Enfin, les localisations sont dans les zones latérales, ventrales, para-centrales ou centrales de la cornée (photo 4) [8, 12, 14].

Au Royaume-Uni, le terme utilisé est kératite récurrente chronique ou kératite chronique récurrente. Elle correspond à une kératite épisodique, récurrente à intervalle régulier sur plusieurs années, non douloureuse. Dans l'anamnèse, un traumatisme oculaire est souvent à l'origine des signes. Durant la phase aiguë, on peut mettre en évidence un œdème extensif englobant soit le stroma moyen soit le stroma profond ainsi qu'une réponse fibrovasculaire. L'intensité des signes est variable d'une crise à une autre. Entre les crises, il reste une légère fibrose diffuse dans le stroma et une néovascularisation superficielle. Des bulles sous-épithéliales peuvent se former et leur rupture provoquer des érosions superficielles impliquant des signes transitoires d'inconfort. On parle alors de kératopathie bulleuse. De plus, des lacunes contenant un liquide verdâtre peuvent se collecter dans les parties centrales ou para-centrales du stroma moyen. Enfin des dépôts de calcium peuvent être mis en évidence (photo 5) [2, 8, 12].

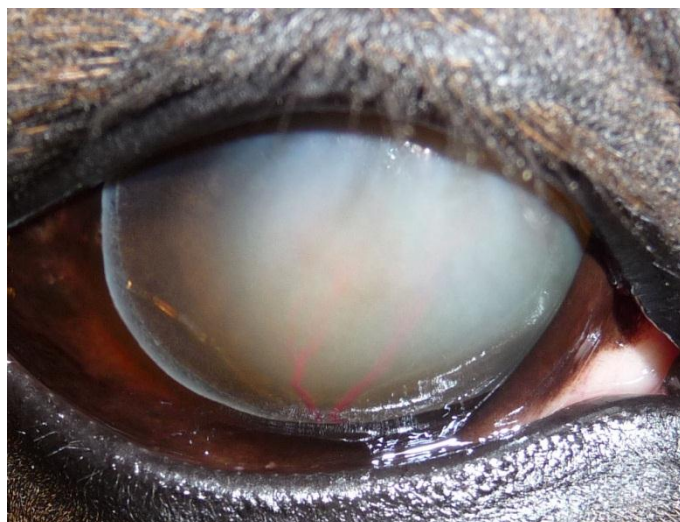


Photo 4 : KMI du stroma moyen (ENVT)

Opacité cornéenne, avec un infiltrat cellulaire stromal dense
Néovascularisation peu ramifiée et superficielle

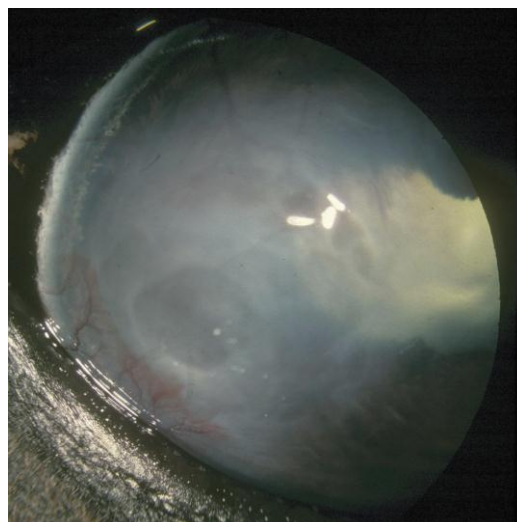


Photo 5 : KMI du stroma moyen (Royaume-Uni) [8]

Œdème extensif et dense du stroma moyen et profond
Réponse fibrovasculaire

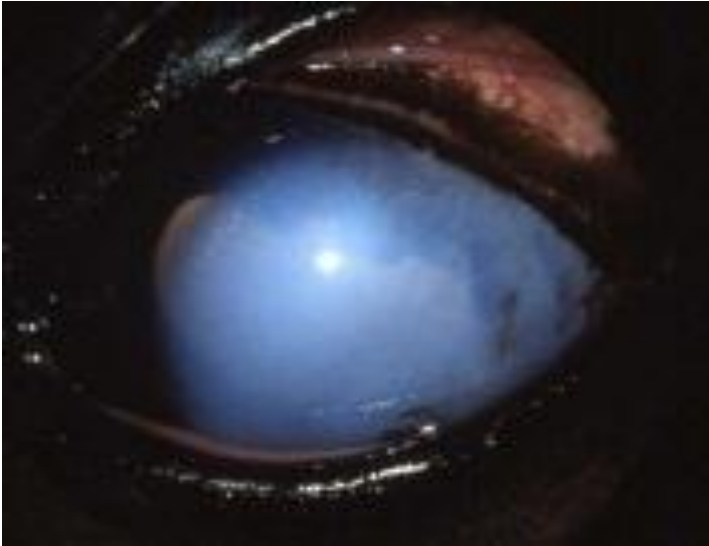


Photo 6 : KMI endothéliale (ENVT)

Œdème cornéen diffus, ventro-latéral ou ventral, avec une progression lente

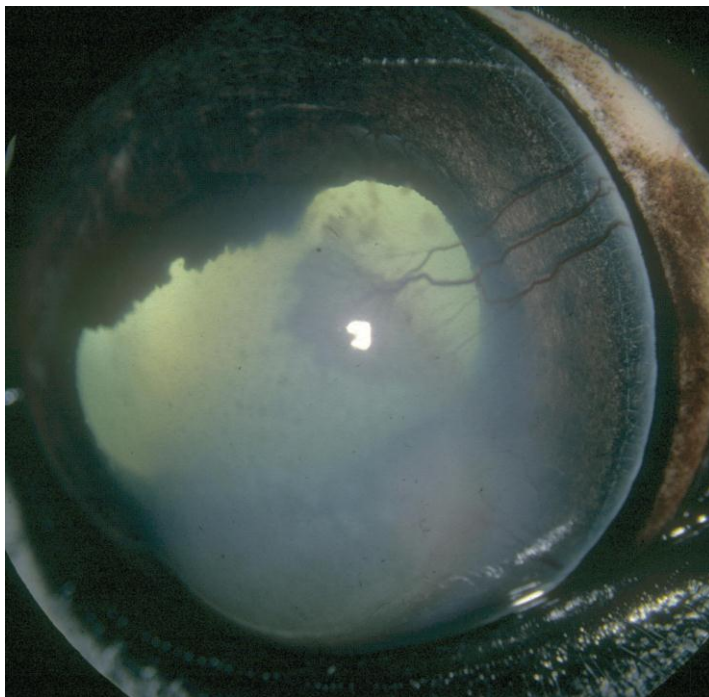


Photo 7 : KMI endothéliale (Royaume-Uni) [8]

Opacité fibrocellulaire profonde et diffuse

Œdème stromal central

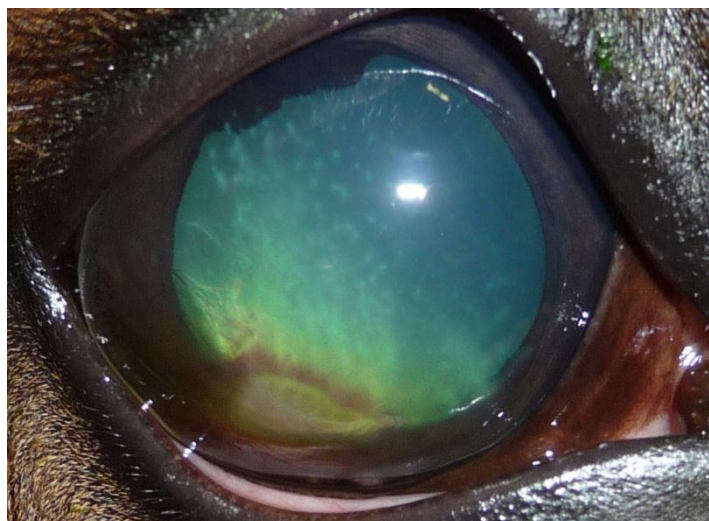


Photo 8 : Kératite éosinophilique (ENVT)

Plaque blanchâtre à la surface de la cornée, soulignée par un œdème cornéen

4. KMI's endothéliales

Aux USA, les KMI's endothéliales sont caractérisées par un œdème de la cornée qui progresse lentement et qui ne provoque pas de douleur. Il prend toute l'épaisseur de la cornée dans les zones ventrales ou latéro-ventrales de la cornée. De plus, sur les marges de l'œdème cornéen, un infiltrat cellulaire est observable dans l'endothélium. De façon occasionnelle, une kératopathie bulleuse peut évoluer en provoquant des ulcères cornéens superficiels focaux ou multifocaux (photo 6) [8, 12, 14].

Aux Royaume-Uni, les KMI's endothéliales sont décrites comme d'apparition brutale et se présentent avec un œdème stromal unilatéral central et une opacité fibrocellulaire profonde et diffuse. L'œdème peut se généraliser à toute la cornée rapidement. La néovascularisation est profonde et peu ramifiée. Elle se dirige vers le stroma postérieur et l'endothélium. Dans certains cas, où les signes cliniques durent dans le temps, une minéralisation stromale peut apparaître (photo 7) [2, 8, 12].

5. Kératites éosinophiliques

Cette kératite se retrouve dans la liste des KMI's par les auteurs américains du fait de son origine et bien qu'elle figure aussi parmi les kératites ulcéreuses. Un inconfort modéré peut être associé avec plus ou moins d'hyperhémie conjonctivale, de chémosis et d'écoulement oculaire mucoïde [74, 75, 77, 78]. Deux présentations cliniques sont possibles : soit sous forme de plaques blanchâtres uni- ou bilatérales, surlignées par un ulcère superficiel et un œdème de la cornée [2, 8, 74, 77, 78], soit sous forme d'un infiltrat jaune péri-limbique dans le stroma superficiel [8, 12]. La localisation la plus courante est sous la membrane nictitante mais elle peut aussi se situer dans les zones médio-ventrales ou latéro-ventrales de la cornée. Les lésions s'étendent des zones périphériques vers la zone axiale de la cornée (photo 8) [2, 12, 74, 75, 78].

C. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des kératites non-ulcéreuses du cheval comprend de nombreuses entités cliniques. Parmi celles-ci, on retrouve principalement l'abcès stromal profond, l'onchocercose, la kératite herpétique, les dystrophies ou les dégénérescences de la cornée et les néoplasies [2, 8, 11, 12, 14, 79]. Les kérato-uvéites ne sont pas incluse dans ce diagnostic différentiel étant donné que la représentation clinique des diverses KMI n'est associée à aucun signe d'uvéite antérieure sous forme d'une modification de la chambre antérieure ou de la pression intraoculaire. Pour les kératites éosinophiliques, la présence d'ulcère superficiel périphérique à la lésion implique la prise en compte du diagnostic différentiel des ulcères de la cornée.

1. Kératite ulcéreuse

Deux types d'agents pathogènes sont principalement responsables des kératites ulcéreuses, les champignons microscopiques et les bactéries. Dans les deux cas, des signes de douleur oculaire sont présents de façon variable et des signes d'uvéite antérieure plus ou moins sévères peuvent exister. Les keratites bactériennes se matérialisent sous forme d'ulcères plus ou moins profonds, associés à un œdème stromal, un infiltrat cellulaire et une néovascularisation [2]. Les kératites mycosiques se présentent sous plusieurs formes. Elles peuvent être superficielles. L'examen ophtalmologique révèle alors des micro-érosions de l'épithélium avec un œdème sous-épithélial blanchâtre ou un ulcère épithélial avec un dépôt présent dans le lit de cet ulcère et représentant une plaque nécrotique. Une néovascularisation superficielle et profonde est présente. Les kératites mycosiques peuvent évoluer en profondeur et dans certains cas, devenir perforantes [2, 80].

2. Ulcère épithélial chronique

Les ulcères épithéliaux chroniques présentent plus ou moins d'inconfort oculaire. Les lésions sont limitées à l'épithélium. Elles ne sont pas liées à des traumatismes ou des signes d'infection. Le test à la fluorescéine est toujours positif et met en évidence un ulcère épithélial dont les bords sont décollés. La présence de néovascularisation, d'œdème ou de signes d'uvéite antérieure est inconstante [81, 82].

3. **Abcès stromal profond**

Suite à un traumatisme profond ou à un ulcère de la cornée, des agents infectieux (bactéries ou champignons) peuvent être enfermés dans la cornée après la ré-épithélialisation. Ce mécanisme conduit à la formation d'un abcès stromal. Le plus souvent les germes impliqués sont des bactéries, notamment des coques Gram+ ou des *E. coli*. Des abcès mycosiques ou stériles peuvent également être observés [2, 11, 80, 83, 84]. Une des caractéristiques de ces abcès est leur évolution clinique avec une alternance de phases aiguës associées à des signes cliniques sévères et de phases de repos où à l'inverse ces signes sont modérés [2]. En cas de crise, les abcès du stroma provoquent une douleur sévère avec un infiltrat dense du stroma et une coloration blanchâtre à jaune. La cornée présente un œdème périphérique et une néovascularisation en provenance du limbe. En temps normal, le test à la fluorescéine est négatif. Ces abcès profonds sont régulièrement associés à une uvéite antérieure avec la présence d'hypopion, mais dans des cas d'abcès de petite taille, l'uvéite peut être minime ou absente [11, 83].

4. **Onchocercose**

Onchocerca cervicalis est un parasite qui infeste les tissus oculaires, en particulier la cornée et la conjonctive [2]. Une migration aberrante de la forme microfilaire dans la conjonctive bulbaire et/ou dans la périphérie de la cornée peut être à l'origine d'une kératite, d'une kérato-conjonctivite ou d'une kérato-uvéite [11]. L'onchocercose est devenue rare car le parasite sous forme microfilaire a largement disparu avec l'usage de l'ivermectine, molécule qui est utilisée comme vermifuge chez le cheval [2, 75]. Deux présentations cliniques, une aiguë et une chronique, ont été décrites. Une conjonctivite est présente dans les deux cas.

Dans les cas aigus, les signes cliniques sont un œdème sous-épithélial, avec des petites opacités blanchâtres du stroma superficiel, localisés dans la région limbique de la cornée et des signes d'inconfort marqués [2, 11]. Cette forme est rarement associée à des ulcérations [2]. Dans les atteintes chroniques, une fibrose cornéenne et une néovascularisation peuvent se développer. Les signes d'uvéite sont inconstants [2].

5. Kératite herpétique

La kératite herpétique, liée à l'Herpes virus équin de type 2, provoque des signes de douleur oculaire comme l'épiphora ou un blépharospasme. La manifestation clinique la plus commune est une ulcération superficielle ou une érosion de l'épithélium sous forme de points multifocaux ou sous forme dendritique. Le test à la fluorescéine ou au rose Bengale est alors positif. Il existe aussi une forme où ces deux tests sont négatifs. La cornée présente alors de multiples points d'opacification épithéliale et sous-épithéliale [2, 76, 85, 86].

6. Dégénérescences de la cornée

Les dégénérescences de la cornée sont de deux types : la dégénérescence de l'endothélium, et la kératopathie calcique en bandelette. Ces deux entités sont rares [2].

La dégénérescence de l'endothélium débouche sur un mauvais fonctionnement de cette couche cellulaire et donc aboutit à un œdème de la cornée. Au début des signes, l'œdème n'est pas diffus et permet de bien délimiter la cornée saine de la cornée œdématisée. Ensuite, les signes évoluent vers la formation de bulles épithéliales qui peuvent se rompre et former des ulcères, à l'origine de signes de douleur. Une néovascularisation peut se mettre en place si le phénomène devient chronique. Aucune autre anormalité n'est observée. Cette dégénérescence peut être uni- ou bilatérale. Chez le cheval, cette affection succède le plus souvent à une uvéite antérieure ou à un glaucome [2].

La kératopathie calcique en bandelette correspond à un dépôt de cristaux de calcium sous l'épithélium, formant des plaques blanchâtres ou crayeuses plus ou moins denses. La localisation de ces formations est de façon préférentielle dans la fente inter-palpébrale. Une néovascularisation se met en place de façon inconstante. Cette minéralisation concorde souvent avec une uvéite active [2, 11].

7. Tumeurs cornéennes

Plusieurs types de tumeurs primitives peuvent affecter la cornée du cheval comme le carcinome épidermoïde et les tumeurs vasculaires.

Le carcinome épidermoïde de la cornée provient préférentiellement du limbe mais il peut démarrer au niveau de la conjonctive ou directement de la cornée. Les lésions classiques sont nodulaires, surélevées avec une coloration blanc-rose. Toutefois, le carcinome épidermoïde de la cornée peut présenter des lésions non-surélevées, infiltrant le stroma cornéen en laissant l'épithélium intact, avec une néovascularisation dense superficielle et profonde [87]. Il provoque des signes d'inconfort modérés [2].

Les tumeurs vasculaires (hémangiome, hémangiosarcome) ont un aspect clinique très variable. On peut observer des vaisseaux sanguins limbiques dilatés, une néovascularisation de la cornée associée à un œdème ou des masses kystiques de coloration rose ou rouge respectivement au niveau du limbe ou de la conjonctive. La néovascularisation peut parfois envahir les couches profondes de la cornée. Un écoulement séro-sanguinolent peut être mis en évidence ainsi que des signes de douleur oculaire ou d'inflammation intraoculaire [2].

D. Examens complémentaires

Afin d'établir le diagnostic, différents examens complémentaires doivent être mis en place après avoir réalisé l'ensemble des tests de base comme le test de Schirmer ou les colorations à la fluorescéine ou au Rose Bengale.

Le premier examen est la cytologie cornéenne réalisée après prélèvement à la cytobrosse ou à la lame Beaver n°64. Dans la série de dix-neuf cas de Gilger et coll. en 2005, les trois types de KMI présentés sont des KMIs du stroma superficiel et du stroma moyen et des KMIs endothéliales. Dans cette étude, une cytologie a été réalisée sur douze yeux. A l'examen cytologique, les lymphocytes étaient les cellules prépondérantes. Quelques polynucléaires neutrophiles ont été mis en évidence dans deux échantillons (photo 9) [14]. Dans les études de Ramsey en 1994 et de Yamagata en 1996, l'examen cytologique des kératites éosinophiles a mis en évidence principalement des polynucléaires éosinophiles avec quelques neutrophiles, quelques lymphocytes et quelques mastocytes (photo 10) [74, 75]. Aucune preuve de la présence de micro-organismes n'a été révélée [14, 74, 75].

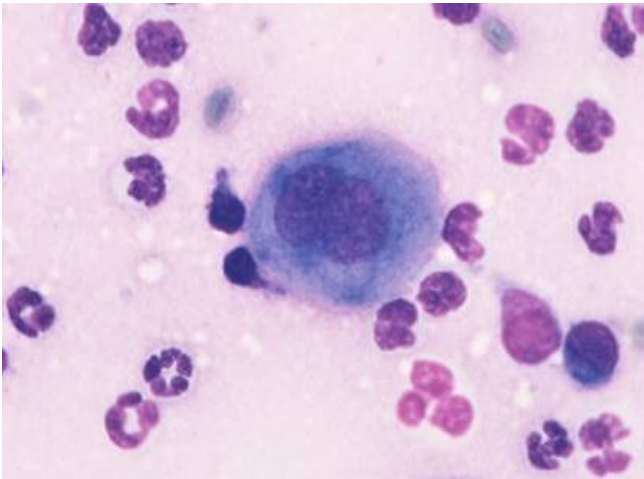


Photo 9 : Cytologie d'une KMI (ENVT)
(cellule épithéliale, lymphocytes,
polynucléaires neutrophiles)

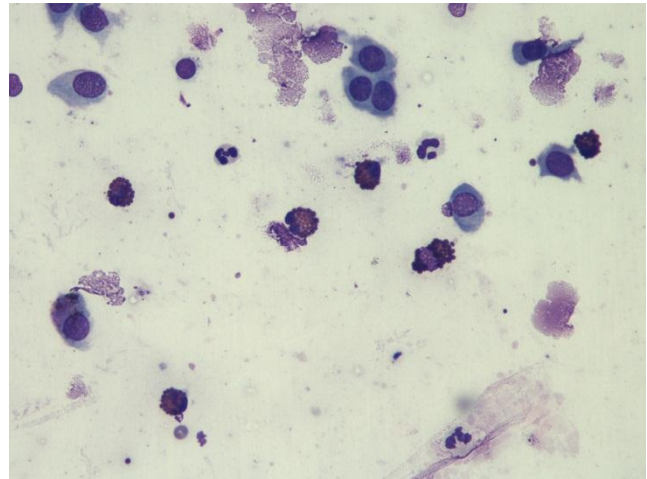


Photo 10 : Cytologie d'une kératite éosinophilique (ENVT)
(cellules épithéliales, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles)

Dans ces trois études, des prélèvements à l'écouvillon stérile ont été faits pour cultures bactériennes ou fongiques afin de rechercher la présence éventuelle de ces micro-organismes. En dehors de la flore commensale de l'œil, aucun agent pathogène n'a été identifié [14, 74, 75]. Dans les cas de kératite éosinophilique, la recherche d'*Onchocerca cervicalis* sous forme microfilaire n'a jamais été concluante [74, 75].

Enfin, des examens histologiques ont été effectués dans certains cas. Dans l'étude de Gilger et coll. en 2005, cela concernait sept yeux. L'examen a révélé la présence d'une fibrose du stroma, d'une vascularisation et d'un infiltrat cellulaire avec une prédominance de lymphocytes et de plasmocytes au sein des lésions de KMI. Cet infiltrat présentait des neutrophiles dans les cas où les signes cliniques dataient de moins de 12 mois. Dans les cas évoluant depuis plus de 24 mois, des zones minéralisées ont aussi été observées [14].

Dans l'étude de Pate en 2009, six examens anatomopathologiques ont été réalisées sur six cas de KMI. Le type prédominant d'infiltrat cellulaire était lymphocytaire et plasmocytaire. Trois lames sur les six ont montré la présence de polynucléaires neutrophiles. De plus, dans la majorité des lames, d'autres anomalies de la cornée ont été observées comme une nécrose du stroma, une hyperplasie épithéliale, une néovascularisation ou de l'œdème du stroma [88].

Dans une étude récente de Pate et coll. (2012), des examens anatomopathologiques ont été réalisés sur dix cas de KMI du stroma superficiel. Ces examens ont révélé la présence de lymphocytes T, auxiliaires et cytotoxiques, et de plasmocytes [15]. Dans les études de Ramsey en 1994 et de Yamagata en 1996, les lésions microscopiques se caractérisaient par des plaques se composant de multiples amas d'éosinophiles fragmentés et de fibres de collagène dégénérées infiltrées par des éosinophiles et des neutrophiles dégénérés ainsi que par des lymphocytes et des plasmocytes. Ces plaques étaient entourées par un matériel constitué de granules éosinophiliques [74, 75]. Aucun micro-organisme n'a été observé lors de cet examen [14, 74, 75].

A l'aide de ces examens complémentaires, les kératites ulcéreuses, l'abcès stromal profond et l'onchocercose peuvent être écartés car aucun agent pathogène n'est détecté. Lors de KMI, l'examen anatomopathologique permet d'écarter l'ulcère épithélial chronique et les dégénérescences de la cornée ainsi que les phénomènes

néoplasiques du diagnostic différentiel. L'ulcère épithélial chronique se présente comme un épithélium discontinu, hyperplasique et désorganisé avec une augmentation du nombre de kératocytes. La présence de néovascularisation ou de cellules inflammatoires est variable [81]. Dans la dégénérescence de l'endothélium, l'histologie ne devrait pas mettre en évidence de fibrose du stroma ni d'infiltrat cellulaire. Dans le cas d'une kératopathie calcique en bandelette, la présence de granules basophiles amorphes est normalement mise en évidence dans la région sous-épithéliale et dans le stroma superficiel [2]. Enfin, l'examen anatomopathologique ne met pas en évidence de structures caractéristiques comme des figures de mitoses en quantité anormale pour ce qui concerne les tumeurs vasculaires ou comme des différenciations malpighiennes concernant le carcinome épidermoïde de la cornée [2].

A la suite de ces examens, deux diagnostics restent cependant possibles : une KMI ou une kératite herpétique. Il serait possible de réaliser des amplifications géniques (PCR) afin de rechercher la présence d'herpes virus équin de type 2. Afin de différencier ces deux affections, le diagnostic thérapeutique est déterminant. En effet, la kératite herpétique s'améliore avec des traitements antiviraux alors que les KMIs s'amendent avec des traitements anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs [2, 8, 76, 85, 86].

E. Hypothèses concernant l'immunopathologie des IMMKS

L'immunopathologie des KMI s n'est pas encore élucidée [8, 9, 12, 15]. Les études histologiques de Pate en 2009 et 2012, concernant respectivement six et dix cas de KMI s, révèlent la présence de lymphocytes T auxiliaires ou cytotoxiques, de façon prépondérante, et de plasmocytes [15, 88]. Or, à l'état normal, les divers mécanismes du privilège immunologique empêchent la présence de ces cellules inflammatoires dans la cornée. Cette observation rend plausible l'hypothèse que les KMI s pourraient être dues à une rupture de ce privilège immunologique [8, 9, 11]. Par analogie, la présence de lymphocytes T est aussi retrouvée de façon prépondérante dans d'autres affections auto-immunes oculaires vétérinaires comme l'uvéite récurrente équine [89] ou la kératite chronique superficielle chez le chien [90], renforçant l'hypothèse que les KMI s pourraient être des affections auto-immunes [15]. Le mimétisme moléculaire, un des mécanismes des maladies auto-immunes, pourrait être impliqué dans l'immunopathologie des KMI s [8, 10, 12, 14]. Ainsi, une réaction croisée entre des antigènes de leptospires et des antigènes de la cornée est possible. Ces deux antigènes partagent une identité antigénique partielle [91, 92]. Cependant, dans l'étude de Gilger, en 2005, seules cinq sérologies de la leptospirose ont été effectuées sur dix-neuf cas et seuls deux cas ont eu un titre faiblement positif [14]. Une autre hypothèse serait la persistance d'un antigène étranger dans la cornée. Celui-ci serait responsable du déclenchement et/ou de la chronicité des KMI s chez les chevaux. Les méthodes d'identification actuelles ne seraient pas assez sensibles ou seraient inadéquates pour les détecter. De plus, la localisation et la profondeur de ces antigènes expliqueraient la présentation clinique des KMI s [8, 12, 14].

Lorsque l'œil est complètement recouvert par les paupières fermées, un changement des cellules et des molécules immunitaires est observé. Cependant, chez le cheval, une partie de l'œil est toujours recouverte par les paupières supérieure et inférieure. Cette partie de la cornée toujours recouverte pourrait être plus à risque. Or, la localisation préférentielle des lésions de KMI s du stroma superficiel se situe dans ces régions de la cornée, qui correspond le plus souvent à sa partie dorsale. Un lien existerait entre cette maladie et une réaction anormale de la réponse immunitaire dans cette zone de l'œil [9].

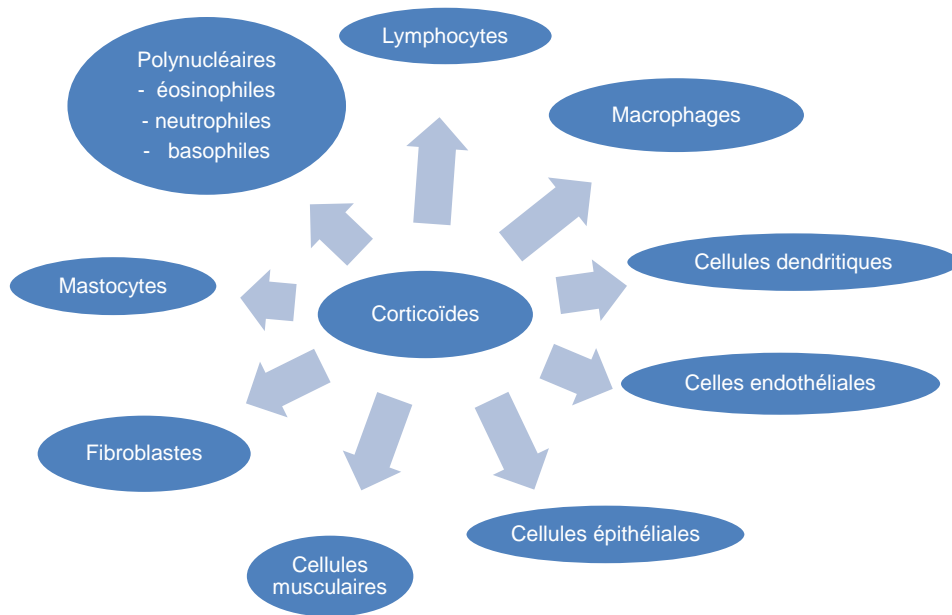


Figure 9 : Cellules cibles des corticoïdes [4]

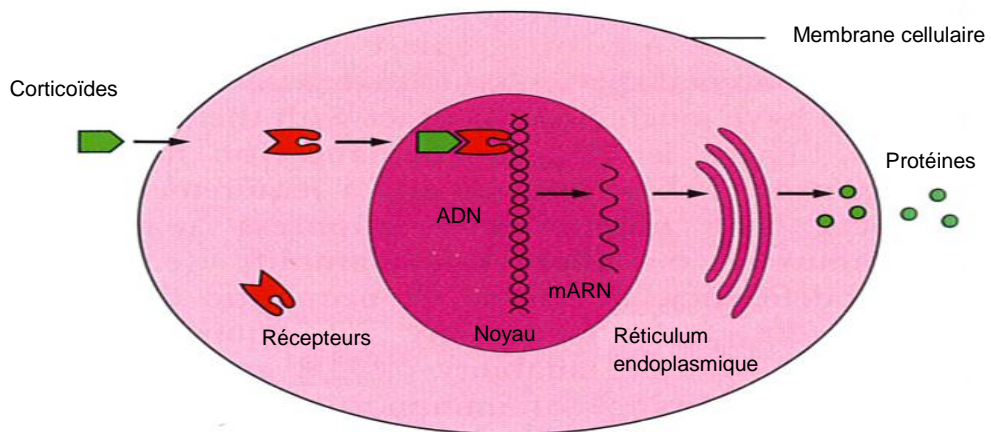


Figure 10 : Mécanisme d'action des corticoïdes [6]

IV. Traitements des kératites à médiation immune

Les KMI semblent être dues à une réponse immunitaire anormale dont la cause déclenchante est encore inconnue. Le traitement médical actuel de ces kératites fait appel à l'utilisation de molécules immunomodulatrices et/ou immunosuppressives. Des mesures chirurgicales comme la kératectomie superficielle ou la greffe de cornée constituent des mesures complémentaires. Nous allons détailler les différentes molécules immunosuppressives et ensuite présenter les différents résultats obtenus en fonction des KMI à partir des données de la littérature.

A. Les traitements immunosuppresseurs locaux

1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les corticoïdes ont un rôle anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseurs en fonction des doses utilisées. Ils sont capables d'agir sur de nombreuses cellules notamment celles impliquées dans l'immunité innée ou adaptative (figure 9).

Les corticoïdes sont des molécules lipophiles, absorbées par la cellule cible. Ils se lient directement à des récepteurs moléculaires intra-cytoplasmiques. Ce complexe migre alors vers le noyau où il se lie sur des parties particulières de l'ADN (figure 10) [6, 93].

Cette interaction active l'expression des gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires. En effet, les corticoïdes favorisent la production de lipocortine qui inhibe la phospholipase A2, ce qui empêche la synthèse d'acide arachidonique et donc de molécules inflammatoires comme les prostaglandines et les leucotriènes. Les corticoïdes permettent également une augmentation de la production du Macrophage migration inhibitory Factor, de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF β ,...) et du récepteur inhibiteur de l'IL-1. Par ailleurs, le complexe récepteur/corticoïde peut aussi inhiber l'expression de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires comme les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α ,...), les chémokines, les métalloprotéases [4, 6, 93, 94].

Ainsi lors d'administration de corticoïdes, le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des éosinophiles est supprimé. Les corticostéroïdes inhibent l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la vasodilatation lors d'une inflammation aiguë, bloquant ainsi la migration des cellules inflammatoires vers les tissus. Ils ont un effet anti-angiogénique en limitant la libération de VEGF. Ces différents mécanismes tendent à limiter la réponse innée et adaptative de la cornée [2, 4, 6, 94, 95].

Dans le cas d'atteinte de la cornée, les corticoïdes sont appliqués par voie locale (collyre ou pommade). En effet, par voie systémique, la cornée étant avasculaire, les corticoïdes n'atteignent pas la cornée. De plus chez le cheval, l'utilisation des corticoïdes par voie systémique peut avoir des effets secondaires graves comme la fourbure mais également un hypercorticisme d'origine iatrogène ou une immunosuppression. Par voie locale, la seule contre-indication est la présence d'ulcères cornéens.

2. La ciclosporine A et le tacrolimus

Dans les cas d'inflammations réfractaires aux corticoïdes, le recours à des molécules immunosuppressives est possible. La ciclosporine A et le tacrolimus sont deux molécules lipophiles qui pénètrent dans la cellule cible. Bien que leurs structures soient différentes, leur mécanisme d'action est similaire.

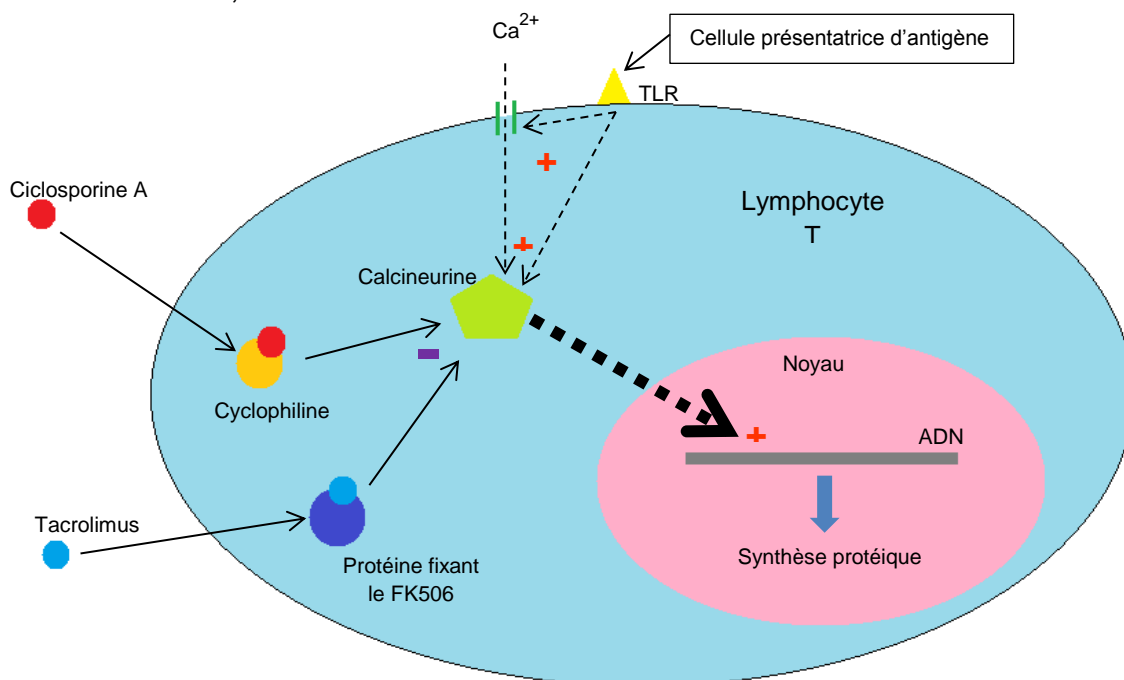


Figure 11 : Mécanismes d'action de la ciclosporine A et du tacrolimus, adapté de [1, 2]

La ciclosporine A et le tacrolimus se fixent à des récepteurs intra-cytoplasmiques, appartenant à la famille des immunophilines, représentés respectivement par la cyclophiline et la protéine fixant le FK506. Ces complexes inhibent la calcineurine. Lors de l'interaction entre une cellule présentatrice d'antigène et un lymphocyte T, une entrée de calcium dans la cellule provoque l'activation de la calcineurine. Cette dernière active par divers mécanismes la production de cytokines comme par exemple l'interleukine 2 ou l'interféron gamma (figure 11) [1, 2, 13, 95, 96]. Finalement, la ciclosporine A et le tacrolimus inhibent la production de cytokines à l'origine de l'activation et de la prolifération des cellules inflammatoires, notamment celles des lymphocytes T.

Ces molécules inhibent de même, indirectement, l'activation des macrophages et des monocytes, la dégranulation des mastocytes et des éosinophiles, l'activité des cellules Natural Killer et la différenciation des lymphocytes B. De plus, elles empêchent l'interaction entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T [1, 2, 13, 95, 96].

3. Autres molécules utilisables

D'autres molécules comme le sirolimus (ou rapamycin) et la doxycycline ont également des propriétés immunomodulatrices.

Le sirolimus est un macrolide immunosuppresseur. Il empêche la prolifération des lymphocytes T en bloquant le signal de prolifération intracellulaire, normalement activé lors de l'interaction entre l'interleukine 2 et son récepteur sur le lymphocyte T [2].

La doxycycline est un antibiotique qui a des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Il supprime la stimulation des lymphocytes T en inhibant l'expression de l'interleukine 1 par les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. De plus, il a des propriétés anti-angiogéniques en inhibant la synthèse de MMPs. L'effet est dose-dépendant [2].

Chez le cheval, les corticoïdes et la ciclosporine A administrés localement sont les seules molécules à avoir été évaluées cliniquement. Ces études ont montré des résultats intéressants en particulier dans des cas de kérato-uvéites, affections n'appartenant pas aux KMI, et dans des cas de KMI [2, 97].

B. Résultats obtenus selon les types de KMI

Actuellement, seules trois études ont présenté des séries ou des petites séries de KMI. Dans tous les traitements topiques mis en place, divers antibiotiques comme la néomycine, la polymyxine B ou encore le chloramphénicol ont été administrés comme traitements adjuvants, sans justification précise.

1. Etude de Gilger (2005) portant sur 19 cas [14]

Cette étude présente dix-neuf chevaux chez lesquels une KMI a été diagnostiquée entre 1998 et 2004. Le diagnostic a été posé après un examen ophtalmologique, et des examens complémentaires comme la cytologie cornéenne, les prélèvements pour mise en culture ou encore l'histologie. Sur les vingt-deux yeux affectés, onze présentaient une KMI du stroma superficiel, six une KMI du stroma moyen et cinq une KMI endothéliale.

Parmi les KMI du stroma superficiel, deux yeux ont reçu un traitement local à base de dexaméthasone et d'antibiotiques (néomycine, polymyxine) (toutes les six heures). Un traitement local à base de ciclosporine A (toutes les huit à douze heures) a été appliqué sur cinq yeux, associé dans trois cas à de la dexaméthasone. Une kératectomie superficielle a été réalisée sur quatre yeux suivi d'un traitement à base d'antibiotiques (néomycine, polymyxine, bacitracine) (toutes les six heures) dans un premier temps. Une fois la ré-épithélialisation obtenue, la bacitracine a été remplacée par la dexaméthasone. Tous les chevaux ont reçu des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (flunixin méglumine, 1,1 mg/Kg, per os, toutes les douze heures) pendant 5 jours.

Après un suivi moyen de 18,7 mois, ces quatre derniers yeux n'ont montré aucune récurrence. Le traitement topique a été arrêté dans les 30 jours après la chirurgie. Parmi les autres cas, un œil a été énucléé suite à la perforation de la cornée. Les six autres yeux ont nécessité un traitement topique permanent (dexaméthasone, toutes les douze à vingt-quatre heures et/ou ciclosporine, toutes les douze à vingt-quatre heures) afin de contrôler les lésions. Dans 90% des cas, la vision a été conservée.

Parmi les KMI du stroma moyen, cinq yeux ont reçu un traitement local à base de dexaméthasone et de ciclosporine. Une kératectomie superficielle a été effectuée sur un autre œil, associée à un traitement à base de dexaméthasone après la ré-épithélialisation. Après un suivi moyen de 17,8 mois, les traitements topiques ont été continués afin de prévenir les récurrences. L'œil ayant subi la kératectomie superficielle n'a pas récidivé et n'a requis aucun traitement médical. Soixante-six pour cent des cas ont conservé une excellente vision.

Parmi les KMI endothéliales, des traitements topiques à base de dexaméthasone et de ciclosporine ont été administrés sur quatre yeux. Une kératoplastie transfixiante a été réalisée sur un seul œil. Un œil sur les quatre premiers a été énucléé suite à une kératite fongique et un autre a reçu une greffe conjonctivale suite à la perforation de la cornée. Après un suivi moyen de 21,4 mois, les deux yeux ayant subi des chirurgies n'ont présenté aucune récurrence et aucun traitement supplémentaire n'a été nécessaire, contrairement aux autres yeux. En effet, les deux autres yeux ont eu un traitement permanent. Soixante pour cent des yeux sont considérés comme visuels.

2. Cas cliniques de Chahory (2009) [79]

Dans cette étude, deux chevaux présentaient une KMI unilatérale. A la lecture des résultats de l'examen ophtalmologique, il semblerait que ce soient deux KMI du stroma superficiel. Le diagnostic a été mis en place après un examen ophtalmologique, associé à des examens histologiques. Dans les deux cas, des traitements topiques à base d'anti-inflammatoire stéroïdien ou d'antibiotique ont été administrés. Une amélioration clinique a alors été notée. Cependant, à l'arrêt des traitements, des récurrences ont été observées. Dans un but diagnostique et thérapeutique, une kératectomie lamellaire a été réalisée et associée à une xénogreffe à base de Vet BioSIS[®]. Aucun traitement à base de dexaméthasone ou de ciclosporine n'a été mis en place suite à la chirurgie. Dans le premier cas, après un suivi de 10 mois, et dans le second cas, après un suivi de 3 ans, l'œil n'a présenté aucune récurrence.

3. Cas cliniques de Ramsey (1994) et de Yamagata (1996) [74, 75]

Dans ces deux études, huit chevaux étaient atteints de kératite éosinophilique uni- ou bilatérale. Les chevaux avaient reçu des traitements topiques à base d'antibiotiques et d'atropine sans aucun résultat avant leurs prises en charge par les auteurs. Le diagnostic avait été établi suite à un examen ophtalmologique associé à des mises en culture et des examens cytologiques et histologiques.

Dans l'étude de Ramsey, en 1994, une kératectomie superficielle a été effectuée sur une partie des lésions afin de réaliser l'examen histologique. Un traitement à base d'atropine (pommade, toutes les vingt-quatre heures), d'anti-inflammatoire non stéroïdien (phénylbutazone, 2.2 mg/Kg, per os, toutes les douze heures, pendant 4 jours), et d'antibiotique (pommade contenant de la gentamicine, toutes les huit heures) a été mis en place à la suite de la chirurgie. Après la ré-épithélialisation, une pommade à base de corticostéroïde (toutes les six heures) a été ajoutée. Une amélioration rapide a été observée. Le blépharospasme, le larmoiement, et la néovascularisation ont diminué respectivement vingt-quatre heures et quatre jours après le début du traitement. Onze jours après le début du traitement, les plaques cornéennes étaient pour la plupart supprimées, et à vingt-huit jours, l'ensemble de plaques avait disparu. Cependant, des opacités cornéennes résiduelles ont persisté [74].

Dans l'étude de Yamagata, de 1996, plusieurs traitements sont cités. Dans un premier cas, seul un traitement à base d'antibiotique a été mis place. Après soixante jours d'absence d'amélioration clinique, une kératectomie partielle a été effectuée. Deux semaines après la chirurgie, les lésions avaient disparu. Cependant ce cheval n'a pu être suivi sur une plus longue période. Dans un deuxième cas, le traitement topique administré était à base d'antibiotique et d'atropine. De plus, le cheval avait reçu un anti-inflammatoire non-stéroïdien (flunixin méglumine) par voie orale. Bien que le cheval n'ait reçu aucun traitement local à base de corticoïde, la résolution des lésions est complète après quatre-vingt-dix jours. Néanmoins, il subsistait une légère néovascularisation ainsi qu'une fibrose résiduelle de la cornée.

Dans cinq autres cas, le traitement initial comprenait deux pommades, l'une avec 0.05% de dexaméthasone et l'autre avec de la néomycine, de la polymyxine B et de la bacitracine. Un seul cheval a reçu en plus de l'atropine et du miconazole en solution par voie locale, ainsi qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien (flunixin méglumine) par voie orale. Dans les vingt-quatre à quarante-huit heures après la mise en place du traitement, les yeux traités apparaissaient moins douloureux (diminution du larmoiement). La résolution complète des lésions a été obtenue après soixante-quatre jours de traitement en moyenne avec présence ou non d'une petite cicatrice de la cornée [75].

KMI épithéliale	Dexaméthasone	Pommade	q 4-6H	3-7 jours
		Collyre	q 1-2H	3-7 jours
KMI du stroma superficiel	Ciclosporine A 0.2%	Pommade	q 12 -24H	7 -10 jours minimum
KMI du stroma moyen	Ciclosporine A 0.2%	Pommade	q 12 -24H	10-14 jours minimum
	Ciclosporine A 0.2%/ Dexaméthasone	Pommade	q 12 -24H	
		Pommade	q 4-6H	
		Collyre	q 1-2H	
KMI endothéliale	Dexaméthasone	Pommade	q 4-6H	10-14 jours
		Collyre	q 1-2H	
Kératite éosinophilique	Dexaméthasone Néomycine, polymyxine B	Collyre/ pommade	q 6-8H	9-10 semaines minimum
	Atropine	Collyre/pommade	q 1H jusqu'à l'obtention de la mydriase puis q 24H	
	Olopatadine	Collyre	q 6-8H	
	Ciclosporine A 0.2%	Pommade	q 12 -24H	

Tableau 2 : Traitement local des différentes KMI [2, 8, 98]

C. Bilan sur les traitements des KMI (tableau 2)

Le traitement des KMI n'a jamais été réellement codifié, comme le montrent ces différentes études. Actuellement, le nombre de cas étudiés est insuffisant pour permettre de confirmer l'efficacité des différents traitements. De plus, il n'existe pas d'étude de cas publiée concernant les KMI épithéliales. Afin de gérer médicalement ou chirurgicalement ces différentes KMI, il faudrait évaluer par des essais cliniques divers protocoles.

Pour les KMI épithéliales, l'administration d'un traitement topique immunosuppresseur à base de dexaméthasone, soit sous forme de collyre avec une instillation toutes les une à deux heures, soit sous forme de pommade avec une application toutes les quatre à six heures, permettrait une amélioration rapide des lésions cornéennes en trois à sept jours. Avec un tel traitement, il ne semble pas y avoir de récurrences. Cependant dans quelques cas, une opacité du stroma superficiel peut subsister [2, 8, 98].

Pour les KMI du stroma superficiel, l'utilisation d'une pommade à base de ciclosporine A à 0.2%, deux fois par jour, permettrait une amélioration des lésions en sept à dix jours. Pour des cas chroniques, le traitement doit être mis en place en permanence. Certains cas seraient sensibles à un traitement permanent à base de dexaméthasone. Pour les cas réfractaires, la kératectomie superficielle associée à une greffe conjonctivale semble être efficace. Une fois résolue, l'affection ne se reproduit plus [2, 8, 98, 99].

Pour les KMI du stroma moyen, dans la plupart des cas, les épisodes aigus peuvent s'améliorer sans traitement. Cependant, l'application d'un corticoïde par voie locale semble accélérer l'éclaircissement de la cornée. La ciclosporine A 0.2% en pommade, appliquée deux fois par jour, permet une suppression des lésions en dix ou quatorze jours dans la plupart des cas. Dans certains cas, le traitement (ciclosporine A seul ou associé à de la dexaméthasone) doit être permanent. Dans d'autres cas, la kératectomie superficielle a montré une réelle efficacité [2, 8, 98, 99].

Pour les KMI endothéliales, il semblerait que les traitements, bien que similaires à ceux des autres formes de KMI, se soient révélés plus efficaces dans les formes décrites au Royaume-Uni que dans celles observées aux USA. En effet, dans les cas décrits au Royaume-Uni, l'utilisation de corticoïdes a montré des résultats favorables en trois à sept jours bien que quelques cas aient récidivé. Le traitement doit être continué cinq à sept jours après la disparition des lésions. Aux USA, cette kératite est présentée avec un mauvais pronostic étant donné la chronicité de l'affection et l'absence de réponse aux traitements médicaux. Un cas a été guéri avec succès suite à une kératoplastie transfixiante [2, 8, 98].

Concernant les kératites éosinophiliques, celles-ci disparaissent spontanément dans un délai de huit à douze semaines [8]. Cependant, un traitement anti-inflammatoire stéroïdien (dexaméthasone, toutes les six à huit heures), associé à un traitement antimicrobien (antibiotique et antifongique, toutes les huit heures) et à un traitement à base d'atropine, permettent de diminuer la durée d'évolution. L'ajout d'un agent antihistaminique local (olopatadine, toutes les six à huit heures) au traitement peut être mis en place, cependant l'efficacité est encore inconnue. Afin d'être efficace, le traitement doit être continué jusqu'à la disparition des lésions (au minimum neuf à dix semaines). De la même façon une kératectomie superficielle serait efficace. Par contre, l'utilisation d'un traitement local non-stéroïdien semble augmenter la sévérité des lésions [2, 8, 98]. Chez le chat atteint de cette kératite, l'utilisation de ciclosporine A a montré une amélioration dans 88,6 % des cas [100], mais aucune étude ne démontre son effet bénéfique dans des cas de kératites éosinophiliques du cheval.

Conclusion

Les kératites à médiation immune sont rares et imparfaitement caractérisées chez le cheval. En effet, peu d'études de cas ont été présentées dans la littérature. Par ailleurs, il existe des divergences entre les auteurs américains et anglais sur la description clinique d'entités décrites sous un nom commun.

Le déterminisme de ces kératites est également mal connu, car les causes déclenchantes ainsi que les mécanismes immunopathologiques mis en jeu restent non élucidés. A l'heure actuelle, aucun antigène pouvant être impliqué dans leur apparition n'a été mis en évidence par les techniques de détection actuelles. Certaines causes n'ont cependant pas été recherchées, comme la présence d'herpès virus équin de type 2 qui peut se faire par amplification génique (PCR).

Ces KMIs se caractérisent par la présence de cellules inflammatoires dont des lymphocytes T et des plasmocytes au sein de la cornée atteinte, infiltration qui met en évidence une rupture du privilège immunologique cornéen. Cependant, préalablement à cette approche immunopathologique, des recherches fondamentales sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes normaux du privilège immunologique de la cornée chez le cheval.

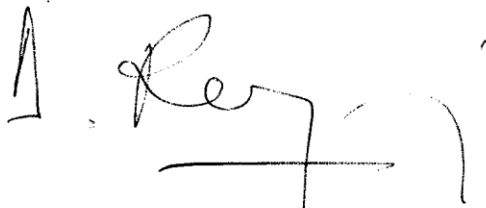
Bien que les caractéristiques cliniques soient différemment interprétées selon les auteurs, plusieurs points communs existent dans la prise en charge médicale des KMIs. Les traitements des KMIs sont uniquement symptomatiques et leur efficacité n'a été évaluée que sur quelques dizaines de cas dans toute la littérature. Ils consistent invariablement dans l'utilisation de molécules immunomodulatrices ou immunosuppressives comme les corticostéroïdes ou la ciclosporine A par voie locale. Ces protocoles ne se révèlent pas toujours efficaces et des récurrences sont possibles. La kératectomie superficielle ou la kératoplastie transfixiante de la zone atteinte semble donner de bons résultats sur tous les types de KMI et peut constituer un recours dans les cas où le traitement immunosuppresseur se révèle insuffisant pour faire régresser les lésions cornéennes.

L'amélioration des connaissances sur les KMIls équine nécessite donc des travaux fondamentaux et des études cliniques supplémentaires avant que l'on puisse comprendre les facteurs impliqués dans leur genèse et codifier les options thérapeutiques les plus efficaces.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

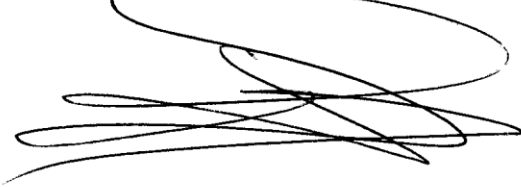
Je soussigné, **Alain REGNIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Laurent VADET** intitulée « *Les kératites à médiation immune chez le cheval* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 11 Décembre 2012
Professeur Alain REGNIER
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

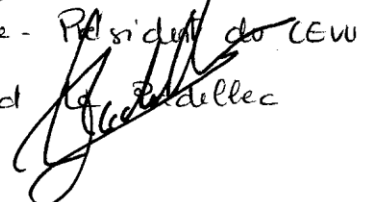

Vu :
Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON

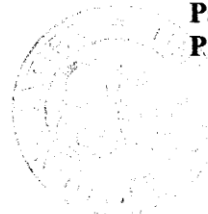

Vu :
Le Président du jury :
Professeur Jean-Louis ARNE



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier

Professeur Bertrand MONTHUBERT

Par délégation de signature
au Vice-Président de l'CEU
Arnaud Le Gall




M. Laurent VADET

a été admis(e) sur concours en : 2006
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 30/06/2010
a validé son année d'approfondissement le : 30/06/2011
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Références bibliographiques

1. Moore C (2004). Immunomodulating agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34, 725-737.
2. Clode A, Matthews A (2010). Diseases and surgery of the cornea. In *Equine Ophthalmology*. Second Ed. Gilger BC, Editor. St Louis : Elsevier Saunders, 181- 266.
3. Anatomie de la cornée [en ligne] Disponible sur : <http://perso.menara.ma/~lezmou/Anatomie/cornea.htm> (consulté le 29/11/2012).
4. Sibilia J (2003). Les corticoïdes : mécanismes d'action. *La lettre du Rhumatologue*, 289, 23- 31.
5. Dawson D, Ubels J, Edelhauser H (2011). Cornea and Sclera. In *Adler's Physiology of the Eye*. 11th Ed. Levin LA, Nilsson FR, Ver Hoeve J, et coll., Editors, St louis: Elsevier Saunders, 71-130.
6. Day M, Schultz R (2011). Immunotherapy. In *Veterinary immunology, principles and practice*. Day M, Schultz R, Editors. London : Manson Publishing, 203-214.
7. Dartt D (2011). Formation and Function of the Tear Film. In *Adler's Physiology of the Eye*. 11th Ed. Levin LA, Nilsson FR, Ver Hoeve J, et coll., Editors, St louis: Elsevier Saunders, 350-362.
8. Matthews A, Gilger BC (2010). Equine immune-mediated keratopathies. *Equine Vet J Suppl*, 37, 31-37.
9. Matthews A (2008). An overview of recent developments in corneal immunobiology potential relevance in the etiogenesis of corneal disease in the horse. *Vet Ophthalmol*, 11, 1, 66–76.
10. Gilger BC (2008). Immunology of the Ocular Surface. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38, 223-231.

11. Matthews A (2000). Nonulcerative keratopathies in the horse. *Equine Vet. Educ*, 12, 5, 271-278.
12. Matthews A, Gilger BC (2009). Equine immune-mediated keratopathies. *Vet Ophthalmol*, 12, suppl 1, 10-16.
13. Matthews A (1995). Cyclosporine A and the equine cornea. *Equine Vet J*, 27, 320-321.
14. Gilger BC, Michau T, Salmon J (2005). Immune-mediated keratitis in horses: 19 cases (1998-2004). *Vet Ophthalmol*, 8, 4, 233-239.
15. Pate D, Clode AB, Olivry T, Cullen T, Salmon JH, Gilger BC (2012). Immunohistochemical and immunopathologic characterization of superficial stromal immune-mediated keratitis in horses. *Am J Vet Res*, 73, 7, 1067-1073.
16. Ollivier F (2004). The precorneal tear film in horses: its importance and disorders. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20, 2, 301-318.
17. Ollivier F (2004). Matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase 9, and connective tissue growth factor in the equine tear fluid: possible implications in corneal wound healing. PhD Thesis, University of Florida, 158 p.
18. Van der Woerd A, Gilger BC, Wilkie DA, Strauch SM (1995). Effect of auriculopalpebral nerve block and intravenous administration of xylazine on intraocular pressure and corneal thickness in horses. *Am J Vet Res*, 56, 1, 155-158.
19. Gum G, Gelatt KN, Esson D (2007). Physiology of the eye. In *Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. Gelatt KN, Editor. Ames : Blackwell Publishing, 149-182.
20. Ollivier F (2004). The precorneal tear film in horses: its importance and disorders. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20, 301-318.
21. Renier G (2008). Immunologie de l'oeil. *Rev Fr Allergol*, 48, 303-313.
22. Samuelson D (2007). Ophthalmic anatomy. In *Veterinary Ophthalmology*, 4th ed, K. Gelatt KN, Editor. Ames : Blackwell Publishing, 37-148.

23. Boullier S. (2011). Les particularités immunologiques de l'œil. In Document pédagogique pour le C.E.S. d'Ophtalmologie Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France.
24. Carastro S (2004). Equine ocular anatomy and ophthalmic examination. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20, 285-299.
25. Lowe R, Crispin S (2003). Normal equine tear pH as measured with pH paper. in Programs and abstracts of the joint meeting of BrAVO/ECVO/ESVO/ISVO. 2003. Cambridge, UK.
26. Chen T, Ward DA (2010). Tear volume, turnover rate, and flow rate in ophthalmologically normal horses. *Am J Vet Res*, 71, 6, 671-676.
27. Gilger BC, Stoppini R (2010). Equine ocular examination: routine and advanced diagnostic techniques. In *Equine ophthalmology*, 2nd Ed. Gilger BC, Editor. Saint Louis : Elsevier Saunders, 1- 51.
28. Knop E, Knop N (2007). Anatomy and immunology of the ocular surface. *Chem Immunol Allergy*, 92, 36-49.
29. Borderie V, Touzeau O, Boucier T, Lorache L (2005). Physiologie de la cornée. *EMC-ophtalmologie*, 2, 103-117.
30. Funderburgh J (2010). The Corneal Stroma. In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set*, 1st Ed. Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 515-521.
31. Whikehart D (2010). Corneal Endothelium: Overview. In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set*, 1st Ed. Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 424-434.
32. Andrew S, Ramsey DT, Hauptman JG, Brooks DE (2001). Density of corneal endothelial cells and corneal thickness in eyes of euthanatized horses. *Am J Vet Res*, 62, 4, 479-482.
33. Bonanno J, Srinivas S (2010). Regulation of Corneal Endothelial Function. In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set*, 1st Ed. Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 21-27.

34. 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.
35. Ueta M, Nochi T, Jang MH (2004). Intracellularly expressed TLR2s and TLR4s contribution to an immunosilent environment at the ocular mucosal epithelium. *J Immunol*, 173, 5, 3337-3347.
36. Qazi Y, Turhan A, Hamrah P (2012). Trafficking of Immune Cells in the Cornea and Ocular Surface. In *Advances in Ophthalmology*. Rumelt S, Editor. New York : Intech, 79-104.
37. Hamrah P, Dana R (2010). Antigen-Presenting Cells in the Eye and Ocular Surface. In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set, 1st Ed.* Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 120-126.
38. Hamrah P, Huq SO, Liu Y, Zhang Q, Dana R (2003). Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. *J Leukocyte Biol*, 74, 172-178.
39. Novak N, Siepmann K, Zierhut M, Bieber T (2004). The good, the bad and the ugly--APCs of the eye. *Trends Immunol*, 24, 11, 570-574.
40. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR (2002). Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells. *Invest Ophth Vis Sci*, 43, 3, 639-646.
41. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR (2003). The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. *Invest Ophth Vis Sci*, 44, 2, 581-589.
42. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VFI, Berneman ZN (2007). Balancing between immunity and tolerance an interplay between dendritic cells, regulatory T cells, and effector T cells. *J Leukocyte Biol*, 82, 6, 1365-1374.
43. Koevary S (2000). Ocular immune privilege: a review. *Clin Eye Vis Care*, 12, 97-106.

44. Niederkorn J (2011). Cornea: Window to Ocular Immunology. *Curr Immunol Rev*, 7, 3, 328-335.
45. Streilein J (2003). Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol*, 3, 11, 879-889.
46. Albuquerque R, Ambati J (2010). Avascularity of the cornea. In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set, 1st Ed.* Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 146-150.
47. Wu C, Ellenberg D, Chang J (2010). Corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. In *Ocular disease and mechanisms and management.* Levin LA, Albert DM, Editors. Saint Louis : Elsevier Saunders, 74-82.
48. Ollivier F, Gilger BC, Barrie KP, et coll. (2007). Proteinases of the cornea and precocular tear film. *Vet Ophthalmol*, 10, 4, 199-206.
49. Cursiefen C, Kruse F (2006). New aspects of corneal angiogenesis. In *Cornea and External Eye Disease.* Reinhard T, Larkin F, Editors. New York : Springer, 83-99.
50. Niederkorn J (2007). Regulatory T-cells and the eye. *Chem Immunol Allergy*, 92, 131-139.
51. Niederkorn J, Chiang EY, Ungchusri T, Stroynowski I (1999). Expression of a nonclassical MHC class Ib molecule in the eye. *Transplantation*, 68, 11, 1790-1799.
52. Stuart P, Pan F, Plambeck S, Ferguson TA (2003). FasL-Fas interactions regulate neovascularization in the cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44, 1, 93-98.
53. Griffith T, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA (1995). Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science*, 270, 1189-1192.
54. Ferguson TA, Griffith TS (2007). The Role of Fas Ligand and TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) in the Ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy*, 92, 140-154.

55. Elzey B, Griffith TS, Herndon JM, Barreiro R, Tschopp J, Ferguson TA (2001). Regulation of Fas ligand-induced apoptosis by TNF. *J Immunol*, 167, 6, 3049-3056.
56. Gregory M, Repp AC, Holhbaum AM, Saff RR, et coll. (2002). Membrane Fas ligand activates innate immunity and terminates ocular immune privilege. *J Immunol*, 169, 5, 2727-2735.
57. McDermott A (2010). Defense mechanisms of tears and ocular surface. In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set, 1st Ed.* Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 1-8.
58. Flanagan J, Willcox M (2009). Role of lactoferrin in the tear film. *Biochimie*, 91, 35-43.
59. Gregory M (2010). Innate Immune System and the Eye, In *Encyclopedia of the Eye, Four-Volume Set, 1st Ed.* Dartt DA, Besharse JC, Dana R, Editors. Oxford: Elsevier Ltd, 439-445.
60. Sack R, Conradi L, Krumholz D, et coll. (2005) Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 4, 1228-1238.
61. Lavach J (2004). Conjunctiva, limbus, episclera and sclera. In *Equine Ophthalmology An Atlas and Text, 2nd Ed.* Barnett K, Crispin SM, Lavach JD, Matthews AG, Editors. Edinburgh : Elsevier Saunders, 93–106.
62. Sack R, Beaton A, Sathe S, et coll. (2000). Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res*, 19, 6, 649-668.
63. Kievits F, Kijlstra A (1985). Inhibition of C3 deposition on solid-phase bound immune complexes by lactoferrin. *Immunology*, 54, 3, 449-456.
64. Willcox M, Morris CA, Thakur A, et coll. (1997). Complement and complement regulatory proteins in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38, 1, 1-8.
65. Taylor A (2007). Ocular Immunosuppressive Microenvironment. *Chem Immunol Allergy*, 92, 71-85.

66. Takeuchi M, Alard P, Streilein J (1998). TGF-beta promotes immune deviation by altering accessory signals of antigen-presenting cells. *J Immunol*, 160, 4, 1589-1597.
67. Shen L, Barabino S, Taylor AW, Dana MR (2007). Effect of the ocular microenvironment in regulating corneal dendritic cell maturation. *Arch Ophthalmol*, 125, 7, 908-915.
68. Kennedy MC, Rosenbaum JT, Brown J, et coll. (1995). Novel production of interleukin-1 receptor antagonist peptides in normal human cornea. *J Clin Invest*, 95, 1, 82-88.
69. Sohn J, Kaplan HJ, Suk HJ, et coll. (2000). Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophth Vis Sci*, 41, 11, 3492-3502.
70. Sohn J, Bora PS, Jha P, et coll. (2007). Complement, Innate Immunity and ocular disease. *Chem Immunol Allergy*, 92, 105-114.
71. Sohn J, Kaplan HJ, Suk HJ, et coll. (2000). Complement Regulatory Activity of Normal Human Intraocular Fluid Is Mediated by MCP, DAF, and CD59. *Invest Ophth Vis Sci*, 41, 13, 4195-4202.
72. Gilger BC (2008) Immune mediated keratitis in horses. In 47th British Equine Veterinary Association Congress. Liverpool.
73. Gilger BC (2007) Immune mediated keratitis in horses. In Winter Meeting of the British Association of Veterinary Ophthalmologists. Londres, 8-10.
74. Ramsey D, Whiteley HE, Gerding PA, Valdez RA (1994). Eosinophilic keratoconjunctivitis in a horse. *J Am Vet Med Assoc*, 205, 9, 1308-1311.
75. Yamagata M, Wilkie D, Gilger BC (1996). Eosinophilic keratoconjunctivitis in seven horses. *J Am Vet Med Assoc*, 209, 7, 1283-1286.
76. Cutler T (2004). Corneal epithelial disease. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20, 2, 319-343.

77. Brooks D (2004). Inflammatory stromal keratopathies: medical management of stromal keratomalacia, stromal abscesses, eosinophilic keratitis, and band keratopathy in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20, 2, 345-360.
78. Schorling J (2009). Eosinophilic Keratoconjunctivitis. In *Current therapy in equine medicine*, 6th ed. Robinson NE, Sprayberry KA, Editors. Saint Louis : Elsevier Saunders, 645-647.
79. Chahory S, Carstanjen B, Vanore M, et coll. (2009). Deux cas de kératite non ulcèrative chez le cheval traités par kératectomie et xénogreffe. *Pratique Vétérinaire Equine*, 41, 162, 39-43.
80. Sansom J, Featherstone H, Barnett K (2005). Keratomycosis in six horses in the United Kingdom. *Vet Rec*, 156, 1, 13-17.
81. Michau T, Schwabenton B, Davidson MG, Gilger BC (2003). Superficial, nonhealing corneal ulcers in horses: 23 cases (1989-2003). *Vet Ophthalmol*, 6, 4, 291-297.
82. Brunott A, Boeve M, Velden M (2007). Grid keratotomy as a treatment for superficial nonhealing corneal ulcers in 10 horses. *Vet Ophthalmol*, 10, 162-167.
83. Hendrix D, Brooks DE, Smith PJ, et coll. (1995). Corneal stromal abscesses in the horse: a review of 24 cases. *Equine Vet J*, 27, 6, 440-447.
84. Hamilton H, McLaughlin SA, Whitley EM, et coll. (1994). Histological findings in corneal stromal abscesses of 11 horses: correlation with cultures and cytology. *Equine Vet J*, 26, 6, 448-453.
85. Matthews A, Handscombe M (1983). Superficial keratitis in the horse: treatment with the antiviral drug idoxuridine. *Equine Vet J Suppl*, 2, 29-31.
86. Miller T, Gaskin JM, Whitley RD, Wittcoff ML (1990). Herpetic keratitis in a horse. *Equine Vet J Suppl*, 10, 15-17.
87. Kafarnik C, Rawlings M, Dubielzig R (2009). Corneal stromal invasive squamous cell carcinoma: a retrospective morphological description in 10 horses. *Vet Ophthalmol*, 12, 1, 6-12.

88. Pate D, Gilger BC, Clode A (2009). Histologic Evaluation of Equine Immune Mediated Keratitis (abstract). in International Equine Ophthalmology Consortium Symposium. Lexington, KY
89. Gilger BC, Malok E, Cutter KV, et coll. (1999). Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Vet Immunol Immunopathol*, 71, 1, 17-28.
90. Williams D (2005). Major histocompatibility class II expression in the normal canine cornea and in canine chronic superficial keratitis. *Vet Ophthalmol*, 8, 6, 395-400.
91. Parma A, Santisteban CG, Villalba JS, Bowden RA (1985). Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *Vet Immunol Immunopathol*, 10, 2-3, 215-224.
92. Parma A, Sanz ME, Lucchesi PM, Mazzonelli J, Petruccelli MA (1997). Detection of an antigenic protein of *Leptospira interrogans* which shares epitopes with the equine cornea and lens. *Vet J*, 153, 1, 75-79.
93. Holmberg B, Maggs D (2004). The use of corticosteroids to treat ocular inflammation. *Vet clin small anim*, 34, 693-705.
94. Régnier A (2007). Clinical pharmacology and therapeutics. In *Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. Gelatt KN, Editor. Ames : Blackwell Publishing: Ames, 288-331.
95. Tizard I (2013). Drugs and other agents that affect the immune system. In *Veterinary Immunology*, 9th ed. Tizard I, Editor. Saint Louis : Elsevier Saunders, 467-476.
96. Gilger BC, Allen J (1998). Cyclosporine A in veterinary ophthalmology. *Vet Ophthalmol*, 1, 4, 181-187.
97. Gratzek A, Kasman RL, Martin CL, et coll. (1995). Ophthalmic cyclosporine in equine keratitis and keratouveitis: 11 cases. *Equine Vet J*, 27, 5, 327-333.

98. Matthews A (2004). Cornea. In *Equine Ophthalmology An Atlas and Text*, 2nd Ed. Barnett K, Crispin SM, Lavach JD, Matthews AG, Editors. Edinbourg : Elsevier Saunders, 107-148.
99. Pate D, Clode A, Mc Mullen R, et coll. (2009). Superfical Keratectomy for the Treatment of Equine Immune Mediated Keratitis (abstract). In 40th annual meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Chicago.
100. Spiess AK, Sapienza JS, Mayordomo A (2009). Treatment of proliferative feline eosinophilic keratitis with topical 1.5% cyclosporine: 35 cases. *Vet Ophthalmol*, 12, 2, 132-137.

NOM : VADET

Prénom : LAURENT

TITRE : LES KERATITES A MEDIATION IMMUNE CHEZ LE CHEVAL

RESUME :

Chez le cheval, la cornée est la zone privilégiée des atteintes oculaires. Les kératites sont très fréquentes, notamment les kératites ulcéreuses. Néanmoins, depuis quelques années, les ophtalmologistes se penchent sur la définition et la caractérisation des kératites non-ulcéreuses, comme les kératites à médiation immunitaire (KMI). Ces dernières sont décrites dans de rares études de cas. L'étiologie et l'immunopathologie restent, à l'heure actuelle, inexpliquées. Selon les auteurs, quatre ou cinq types de KMI sont décrits en fonction de la profondeur des lésions. On trouve les KMI épithéliales, les KMI du stroma moyen et profond, et les KMI endothéliales. Le cinquième type est la kératite éosinophilique, mais son inclusion dans les types de KMI est controversée. Les caractéristiques cliniques sont aussi une source de désaccord entre les USA et le Royaume-Uni. Le diagnostic est tout d'abord une suspicion clinique. Les différents examens complémentaires permettent d'exclure les autres causes de kératites. Enfin, le diagnostic thérapeutique permet de conclure. Les traitements sont empiriques et consistent à l'utilisation de molécules immunomodulatrices ou immunosuppressives comme la dexaméthasone ou la ciclosporine A. La kératectomie superficielle semble avoir de bons résultats sur les cas réfractaires aux traitements médicaux. D'autres études cliniques et expérimentales sont nécessaires afin d'affiner les connaissances au sujet de ces KMI.

MOTS-CLES : kératite à médiation immunitaire, privilège immunitaire, cornée, cheval

ENGLISH TITLE : IMMUNE MEDIATED KERATITIS IN HORSES

ABSTRACT :

In horses, the cornea is the privileged area of eye damage. Keratites are very common, especially ulcerative keratites. However, in recent years, ophthalmologists have been questioning the definition and characterization of non-ulcerative keratitis, such as immune-mediated keratitis (IMMK). This is described in a few case studies. The etiology and immunopathology remain, at present, unexplained. Depending on the authors, four or five types of IMMK are described by the depth of the lesions. There are the epithelial IMMKs, medium and deep stromal IMMKs, and endothelial IMMKs. The fifth type is eosinophilic keratitis, but its inclusion in the types of IMMKs is controversial. The clinical features are also a source of disagreement between the U.S. and the UK. The diagnosis is primarily clinical suspicion. Various additional tests can exclude other causes of keratitis. Eventually, therapeutic diagnosis allows to come to conclusion. Treatments are empirical and include the use of immunomodulatory or immunosuppressive molecules such as dexamethasone or cyclosporin A. Superficial or penetrating keratectomy appear to have good results in cases refractory to medical treatments. Further clinical and experimental studies are needed to refine the knowledge about IMMKs.

KEYWORDS : equine immune mediated keratitis, immune privilege, cornea, horses