

LA LEPTOSPIROSE DANS LES UVÉITES RÉCIDIVANTES DU CHEVAL : MYTHE OU RÉALITÉ

LEPTOSPIROSIS IN EQUINE RECURRENT UVEITIS : MYTH OR REALITY

Par Thomas LAUNOIS⁽¹⁾

(Communication présentée le 18 Janvier 2018,
Manuscrit accepté le 20 Mai 2019)

RÉSUMÉ

L'objectif est d'évaluer l'association entre les uvéites récurrentes chez le cheval et la leptospirose et quels sont ses traitements. Deux questions sont donc posées : d'une part qu'elle est l'incidence de la leptospirose et de ses différents sérogroupes dans les uvéites et d'autre part les protocoles de traitement des uvéites sont-ils différents si l'étiologie est leptospirosique ou liée à une autre affection ? On peut donc répondre que les leptospires présents dans certaines zones géographiques avec des conditions d'humidité particulières peuvent être un facteur de déclenchement d'uvéite par un mécanisme immunitaire plutôt que par une action pathogène directe de la bactérie. Les sérogroupes les plus souvent incriminés sont Pomona et Grippytyphosa. Les traitements sont fondamentalement immuno-modulateurs. Il semble que la vitrectomie ait une indication dans les uvéites leptospirosiques. Les bons pronostics des autres traitements chirurgicaux (implants de cyclosporine et injection microdosée de gentamicine) pratiqués indépendamment de l'étiologie de l'uvéite, relativisent l'intérêt de prendre le risque d'effectuer un prélèvement d'humeur aqueuse pour calculer la valeur C (Coefficient de Goldman-Witmer) et de réaliser d'une vitrectomie, technique invasive pouvant affecter le pronostic visuel.

Mots-clés : cheval, uvéite, leptospirose, traitement.

ABSTRACT

*The objective of the study is to evaluate if leptospirosis is a potential cause of uveitis in horses. Two questions arise : To evaluate the prevalence of leptospirosis in ERU affected horses and secondly if *Leptospira* spp is detected, would it affect the treatment strategy?*

*We can answer that *Leptospira* spp are present in some geographic area with subsequent humidity and can be a potential cause of uveitis and may be driven by the host immune response rather than virulence of the organism. Serovars are Pomona and Grippytyphosa. Treatments target mainly the immune response. Vitrectomy seems to be the treatment of *Leptospira* induced uveitis. But the successful outcome of cyclosporine implants and low dose gentamycin intravitreal injection, make questionable the rationality of risking a sample of aqueous humor to calculate the C Value (Goldman-Witmer coefficient) and then doing a vitrectomy which can affect the visual outcome.*

Key words : horses, uveitis, *Leptospira*, treatment.

INTRODUCTION

Le terme d'uvéite désigne les maladies inflammatoires de l'uvée de l'œil. L'uvée de l'œil étant l'ensemble des structures anatomiques avec une composante endothéliale (Iris, corps ciliaires, choroïde, endothélium cornéen). Lors d'uvéite le premier événement physiopathologique est représenté par la dégradation des

composantes vasculaires de la barrière hémato-oculaire entraînée par les cytokines pro-inflammatoires. Chez le cheval un certain nombre de bactéries comme *Salmonella*, *Streptococcus equi* var *equi*, *Borrelia burgdorferi* et *Rhodococcus equi*, sont connues pour être responsables d'uvéites. L'association uvéite récurrente et

(1) Docteur Vétérinaire, DECSV, DESV, DE. O, 3 chemin des Regains, 78460 Chevreuse.
Courriel : Thomas.launois@orange.fr

leptospirose a été faite pour la première fois en Allemagne en 1947 et plusieurs rapports similaires issus de différentes parties du monde ont suivi cette première observation (Brooks, 2016). Il est admis que la pathogénie des uvéites récurrentes est à médiation immunitaire et il est généralement accepté qu'une dérégulation immunitaire est responsable de ce phénomène. Cela explique la récurrence des uvéites, la réponse favorable à la corticothérapie et à d'autres immuno-modulateurs plus spécifiques et cela permet aussi de comprendre les résultats thérapeutiques imparfaits des traitements antibiotiques. L'objectif est donc d'évaluer l'association entre uvéite récurrente chez le cheval et la leptospirose et quels sont ses traitements. Deux questions sont donc posées : d'une part quelle est l'incidence de la leptospirose et des différents sérovars dans les uvéites et d'autre part les protocoles de traitement des uvéites sont-ils différents si l'étiologie est leptospirosique ou liée à une autre affection ?

HISTORIQUE

La prévalence des uvéites varie en fonction des zones géographiques et du climat. Dans certaines zones inondables la prévalence pouvait être en France de 23 à 40 %, en Allemagne de 70 % alors que dans les zones plus sèches elle n'est que de 5 % (Tömördy, 2009). Eugène Nicolas, dans sa deuxième édition de 1928, écrit que les uvéites dites primitives affectent les chevaux de façon sporadique et quelques fois de façon enzootique. Déjà il précisait que la récurrence était une complication des uvéites en général quelle que soit leurs formes cliniques et leurs formes étiologiques. L'écurie devait être considérée comme infectée quand un animal atteint d'uvéite y était détecté, il préconisait de l'évacuer et de bien la désinfecter. Les animaux sains étaient séparés des animaux infectés. Pour préserver les animaux sains on conseillait la vaccination répétée tous les 8 jours, au moyen de vaccins staphylo-streptococciques et du sérum polyvalent qui contenait des anti-toxines colibacillaires, instillés ou injectés sous la conjonctive et en intraveineuse (Nicolas, 1928). En fonction des études les sérogroupes incriminés dans les uvéites sont différents : en Amérique du Nord et en Amérique du Sud le séro groupe Pomona est identifié (Dwyer *et al.* 1995; Faber *et al.* 1987; Sillerud *et al.* 1987) alors que dans d'autres études c'est le séro groupe Grippothyphosa qui prédomine (Brem *et al.* 1999; Wollande *et al.* 2001; Gerding & Gilger, 2016). Des publications plus rares font référence aux sérogroupes Autumnalis (Schwink, 1992), Icterohaemorrhagiae (Sillerud, 1987), Australis, Sejroe (Hartskeerl *et al.* 2004). Les chevaux s'infectent avec les leptospires principalement au contact de l'eau contaminée par l'urine d'animaux porteurs excréteurs (Malalana, 2019).

LES UVÉITES D'ORIGINE LEPTOSPIROSIQUE ET PROBABLE PATHOGÉNIE

Pour un diagnostic d'uvéite récurrente d'origine leptospirosique il faut à la fois : calculer le Coefficient Goldmann-Witmer appelé C qui correspond au rapport du titre en anti corps du vitré ou

de l'humeur aqueuse sur le titre en anticorps du sérum dosé par micro agglutination (Micro Agglutination Titres : MAT) et identifier par PCR l'ADN des leptospires dans l'humeur aqueuse (Gilger, 2018). Le diagnostic de certitude est établi lorsque la valeur C est supérieure ou égale à 4 et que la PCR soit positive au niveau de l'humeur aqueuse ou du vitré ou la sérologie supérieure à 400. Une fois que l'inflammation endo-oculaire est initiée, que ce soit par après une infection leptospirosique ou toute autre affection oculaire, l'œil perd son privilège de tolérance immunitaire. Dans cet environnement, les cellules de présentation des antigènes activées dans le tissu uvéal vont présenter les auto-antigènes au système immunitaire local activé. Dans ces conditions des réactions croisées entre les auto-antigènes et l'agent infectieux peuvent avoir lieu. L'uvéite se développe. Il est accepté assez unanimement que les fragments lipoprotéiques et l'ADN des leptospires aient une mimécrie antigénique et des réactions croisées avec les tissus oculaires comme la cornée, le cristallin et la rétine (Brem *et al.* 1999; Faber *et al.* 1987; Spiess, 2010; Verma *et al.* 2012). La présence de CMH (Complexe Majeur d'histocompatibilité) class II et d'IgG dans les cellules inflammatoires ou dans les cellules uvéales des yeux présentant une infection leptospirosique, confirme que les leptospires ont un rôle initiateur et catalyseur de la réaction immunitaire locale dans l'œil (Gilger & Hollingsworth, 2017). Cette pathogénie à médiation immunitaire des leptospires dans les uvéites permet de comprendre, que ce soit lors d'infection expérimentale ou naturelle, pourquoi les uvéites se déclarent 12 à 24 mois après l'infection. Ce décalage entre l'infection et les signes uvéaux permet de comprendre pourquoi il est difficile d'établir un diagnostic d'infection leptospirosique dans le cas d'une uvéite chez un cheval. En 2017 une étude éalisée au Royaume Uni sur 30 yeux affectés par une uvéite et énucléés et 43 yeux de contrôle exempts d'uvéite prélevés sur des chevaux euthanasiés montre que la Valeur C n'a été supérieure à 4 que pour 6.7 % des chevaux affectés d'uvéite (Malalana *et al.* 2017). Les sérologies entre le groupe de contrôle et le groupe affecté d'uvéite n'étaient pas différents statistiquement (65,5 % et 41,9 % respectivement, $p > 0,05$), les sérovars identifiés étaient Hardjo et Javanica. Plus récemment Sauvage et collaborateurs (2019) dans une étude comparable en Belgique montre une prévalence de la leptospirose de 30 % pour les chevaux affectés d'uvéite, alors que pour le groupe contrôle la prévalence de la leptospirose est nulle. Les résultats différents de ces deux études montrent bien l'importance de la répartition géographique et du biotope quant à la prévalence des leptospires infectant les chevaux. L'usage des tétracyclines a conforté les praticiens dans une éventuelle étiologie leptospirosique des uvéites. L'ensemble des propriétés pléiotropiques des tétracyclines ont longtemps entretenu la confusion. Le succès thérapeutique des tétracyclines dans les uvéites, chez des individus séropositifs à la leptospirose était compris pour son action anti-infectieuse, confortant l'hypothèse d'une infection bactérienne par les leptospires. Deux modes d'action principaux expliquent l'action thérapeutique des tétracyclines dans les uvéites. Tout d'abord une action immunosuppressive en favorisant la synthèse de la protéine Fas-L au niveau endothélial, les tétracyclines limitent

l'activation des lymphocytes T en diminuant l'expression d'IL-B1 (Brooks *et al.* 2017). D'autre part par une action anti-inflammatoire à doses sub-antibiotiques qui combinent des propriétés anti-protéolytiques par l'inactivation des métalloprotéinases, des propriétés locales apoptotiques en favorisant la synthèse des Fas-L, anti-angiogénique et anti-cytoproliférative par l'inhibition de TGF-B1 permettant l'expression de MMP9 (Brooks *et al.* 2017). On peut d'autant plus avancer l'hypothèse d'une action immuno-modulatrice et anti-inflammatoire des tétracyclines et non pas d'une action antibiotique intraoculaire, que la seule étude publiée concernant l'une d'entre elle, la doxycycline administrée per-os, montre que chez un cheval ne présentant pas d'uvéite les concentrations antibiotiques thérapeutiques intraoculaires ne sont pas atteintes (Gilmour *et al.* 2005). Malgré tout on doit rester prudent pour extrapoler ces résultats à l'œil inflammatoire. En octobre 2015 un vaccin contre *L. Pomona* a été autorisé et commercialisé aux USA. Le vaccin a une AMM pour la prévention des uvéites et des avortements à *Leptospire*. La vaccination est conseillée pour les chevaux dans des zones à risque sans signe d'uvéite et avec des sérologies leptospirose négatives après pleine information du propriétaire des intérêts et des risques. A ce jour aucune étude ne permet de savoir si les chevaux vaccinés ont moins de risque de développer une uvéite. Sans traitement le pronostic des uvéites est sombre. Au-delà de déterminer si l'étiologie lors d'une uvéite récurrente est leptospirose ou non, une étude récente montre que des chevaux atteints d'uvéite et présentant des titres en anticorps supérieurs à 1/400 dans le sérum ou dans l'humeur aqueuse, ont un moins bon pronostic visuel à moyen terme (Gerding & Gilger, 2015).

LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES UVÉITES ET LA LEPTOSPIROSE

Les implants de cyclosporine en région supra-choroïdienne qui ont pour but essentiel l'action immunosuppressive de la cyclosporine contre les lymphocytes T sont réputés permettre à 79.9 % des chevaux de conserver la vision à long terme avec une nette diminution des crises inflammatoires (0.05 crises d'uvéite par mois) (Gilger & Hollingsworth, 2017). Compte tenu du mode d'action de la cyclosporine, cette technique chirurgicale conforte

la thèse d'une pathophysiologie immunitaire et auto-immunitaire mais pas celle d'une étiologie infectieuse sensu stricto. La vitrectomie par la *pars-plana* semble plus indiquée pour les uvéites dites d'origine leptospirose. En effet dans la seule étude avec des contrôles 81 % des chevaux diagnostiqués présentant des leptospires intraoculaires n'ont pas récidivé après la chirurgie alors que chez ceux qui étaient négatifs 83 % ont récidivé (Tömördy, 2009). On distingue donc, pour cette intervention, les uvéites leptospirosiques des autres. Il est nécessaire de préciser que le BSS (Balance Salt Solution) d'irrigation est composé de 20 mg de gentamicine dans 250 ml de solution. On ne peut pas exclure que la vitrectomie complète son action physique par une action de la gentamicine, bien que la gentamicine ne soit pas réputée être active contre les leptospires à la différence de la streptomycine, antibiotique de la même famille (Verma *et al.* 2013). Une troisième technique a été développée : l'injection micro-dosée de 4 mg ou 6 mg en intra-vitréen de gentamicine. Elle est pratiquée sans tenir compte de l'étiologie des uvéites. Le pronostic à long terme est de 90 à 95 % (absence définitive de crise d'uvéite et préservation de la vision), alors que l'élimination de la gentamicine à cette concentration est uniquement via la chambre antérieure avec une demi vie de 30 heures (Launois *et al.* 2019 ; Fischer *et al.* 2019 ; Miglioli & Dorigo, 1989 ; Regnier, 2013). L'hypothèse étant une action non pas antibiotique mais une action endothéliale sur la barrière hémato-oculaire permettant à l'œil de retrouver son privilège immunitaire.

CONCLUSIONS

On peut donc répondre qu'il y a une forte probabilité que la leptospirose dans des zones géographiques avec des conditions d'humidité particulières soit un facteur de déclenchement d'uvéite par un mécanisme de mimicrimie antigénique. Le pronostic visuel est moins bon quand les titres sérologiques en anticorps sont supérieurs au 1/400. Quant aux traitements, compte tenu d'une pathophysiologie à médiation immune commune à toutes les uvéites, que le facteur déclenchant soit une leptospirose ou non, ils sont fondamentalement immuno-modulateurs qu'ils soient médicaux ou chirurgicaux et leur prescription est indépendante du diagnostic d'une étiologie leptospirose.

BIBLIOGRAPHIE

- Brem S, Gerhards H, Meyer P, Kopp H: *Leptospira* isolated from the vitreous body of 32 horses with recurrent uveitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1999; 112:390-393.
- Brooks D. Les uvéites du cheval. Dans *Pratique Vétérinaire du cheval*. Numéro Spécial 2016. Volume 48. pp 116 - 130.
- Brooks DE, Matthews A, Clode AB. Diseases of the cornea. In Gilger BC (Ed) *Equine Ophthalmology*, Third Edition. Wiley Blackwell. 2017. pp: 252-368.
- Dwyer AE, Crockett RS, Kaslow CM. Association of leptospiral seroactivity and breed with uveitis and blindness in horses. 372 cases (1986-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1327-1331.
- Faber NA, Crawford M, Lefebvre RB et al. Detection of *Leptospira spp.* in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis in two horses. *Equine Vet J* 1987; 112: 390-393.
- Fischer BM, McMullen RJ, Reese S, Brehm W. Intravitreal injection of low dose gentamicin for treatment of recurrent or persistent uveitis in horses : preliminary results. *BMC Veterinary Research* 2019; 15:29.
- Gerding JC, Gilger BC. *Leptospira* status and prognosis in horses with equine recurrent uveitis In: *Proceedings of International Equine Ophthalmology Consortium/Acrivet, Inc.* 2015, Symposium. Savannah, Georgia.
- Gerding JC, Gilger B.C. Prognosis and impact of equine recurrent uveitis. *Equine Vet J* 2016; 48: 290-298.
- Gilger BC. Association of acute leptospirosis with systemic disease and uveitis in horses. *Equine Vet. Educ.* 2018, 30: 137-138.
- Gilger BC, Hollingsworth SR. Diseases of the uvea, uveitis and recurrent uveitis. Gilger BC. (Ed). *Equine Ophthalmology*. Third Edition. Wiley Blackwell. 2017. pp : 369 - 415.
- Gilmour M A, Clarke CR, Macallister CG et al. Ocular penetration of oral doxycycline in the horse. *Vet Ophthalmol* 2005; 8: 331-335.
- Hartskeerl, RA, Goris MG, Brem S et al. Classification of *Leptospira* from the eyes of horses suffering from recurrent uveitis. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004; 51: 110-115.
- Launois T, González Hilarión LM, Barbe F, Leurquin C, Bihin B, Hontoir F, Dugdale A, Vandeweerd JM. Use of intravitreal injection of gentamicin in 71 horses with equine recurrent uveitis. *Journal of Equine Veterinary Science* 2019; 77 : 93-97.
- Malalana F. Leptospirosis in horses : a European Perspective. *Equine Veterinary Journal*. 2019; 51: 285-286.
- Malalana F, Blundell RJ, Pinchebeck GL, McGowan MC. The role of *Leptospira spp* in horses affected with recurrent uveitis in the UK. *Equine Vet J* 2017;49:706-709.
- Miglioli PA, Dorigo MT. Antibiotics levels in aqueous and in vitreous humor after intraocular administration. *Chemotherapy*, 1989; 35, 406-409
- Nicolas E. Tractus uvéal : iris, corps ciliaire et choroïde. In E. Nicolas (Ed). *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*. Deuxième Edition. Vigot Frères, Editeurs. 1928. pp : 199 - 264.
- Regnier A. Clinical Pharmacology and therapeutics. Part 1: Drug Delivery and Pharmacokinetics. In: *Veterinary Ophthalmology*. Fifth Edition. Volume one. Wiley Blackwell, Ames, Iowa USA / Oxford, UK, 2013; pp. 351-380.
- Schwink KL. Equine Uveitis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1992; 8 : 557-574
- Sillerud CL, Bey RF, Ball M, Bistner SI. Serologic correlation of suspected *Leptospira interrogans* serovar Pomona induced uveitis in a group of horses. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 1576-1578.
- Spiess BM. Equine Recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine vet J* 2010 ; Suppl 37: 50-70.
- Tömördy E. Verlaufsstudie nach Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. 2009, University of Zurich, <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/27529/1/BS8.pdf>.
- Verma A, Artiushin S, Matsunaga J, Haake DA, Timoney JF, Lru A, Lru B. Novel lipoproteins of pathogenic *Leptospira interrogans* associated in equine recurrent uveitis. *Infect Immun* 2005; 73: 7259-7266.
- Verma A, Matsunaga J, Artiushin S, et al. Antibodies to a novel leptospiral protein in the eye fluids and sera of horses with leptospiral uveitis. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19 : 452 - 456.
- Verma A, Stevenson B, Adler B. Leptospirosis in Horses. *Veterinary Microbiology* 2013; 167: 61-66.
- Wollande B, Gerhards H, Brem S, Kopp H, Meyer P: Intra-ocular and serum titers to *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *J Am Vet Med Assoc*; 2001; 219: 795-800.