

ARTICLE DE SYNTHÈSE

Maladie pulmonaire obstructive chronique dans l'espèce équine

VANDENPUT S., LEKEUX P.

Laboratoire d'Investigation Fonctionnelle,
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège,
Bât. B42 Sart Tilman, B — 4000 Liège

RESUME. La maladie pulmonaire obstructive chronique, communément appelée «pousse», est un syndrome respiratoire rencontré dans l'espèce équine et associé à l'exposition de poussières, plus particulièrement celles du foin. Ce travail de synthèse expose les connaissances actuelles relatives à cette pathologie : son étiologie, les méthodes de diagnostic, les différentes formes que peut prendre son évolution ainsi que ses conséquences sur les capacités sportives du cheval. Enfin, l'accent est également porté sur l'importance de la prévention et les différents moyens thérapeutiques de cette pathologie.

INTRODUCTION

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est l'un des syndromes pulmonaires les plus fréquemment rencontrés en pratique équine dans les régions tempérées. Cette affection est associée à l'exposition au foin, particulièrement lorsque celui-ci contient beaucoup de moisissures. Les signes cliniques peuvent être très variables en fonction du degré d'atteinte et de l'état de crise; ils comprennent habituellement de l'intolérance à l'effort, du jetage, de la toux, une dyspnée expiratoire et de l'abattement. Les difficultés expiratoires, plus fortement marquées lors d'une crise, sont dues à une diminution du diamètre des voies respiratoires, attribuable principalement à la contraction des muscles lisses des voies respiratoires et à un excès de sécrétions.

De nombreuses dénominations sont utilisées pour décrire ce syndrome, ce qui dénote de la confusion qui entoure la MPOC. En effet, certains emploient une dénomination clinico-descriptive telle que «pousse» ou en anglais «heaves» tandis que d'autres préfèrent une définition à

caractère anatomo-pathologique telle que emphysème, bronchiolite chronique ou encore maladie des petites voies respiratoires, même si les anomalies macro- ou microscopiques sont rarement identifiées. Le terme de MPOC ou chronic obstructive pulmonary disease (COPD) est le plus couramment utilisé dans la littérature depuis le début des années 70. Il est cependant regrettable que la notion de récurrence n'apparaisse pas dans la dénomination (Derksen *et al.*, 1985a).

Malgré de nombreuses études, plusieurs inconnues persistent quant à l'étiologie, la physiopathologie et les traitements de la MPOC. En effet, les symptômes, leur durée, leur intensité et les handicaps qu'ils induisent sont sujets à d'énormes variabilités interindividuelles. C'est pourquoi le diagnostic et surtout le pronostic quant à la capacité sportive du cheval atteint de MPOC sont difficiles et délicats à déterminer.

L'objectif de cette synthèse est de préciser les aspects étiologiques, cliniques, fonctionnels, lésionnels et thérapeutiques de la MPOC chez le cheval.

ETIOLOGIE

Mécanismes de défense physiologiques des poumons

Le tractus respiratoire est continuellement exposé à des agents nosogènes présents dans l'air inhalé. L'air, avant de pénétrer dans les poumons, traverse les voies respiratoires supérieures c'est-à-dire : les naseaux, le nasopharynx, le larynx et la trachée. Au cours de ce trajet, il est progressivement porté à la température du corps et saturé en vapeur d'eau; en même temps, il est soumis à la filtration aérodynamique. L'air inspiré à grande vitesse est ralenti progressivement. La plupart des particules en suspension dans l'air vont s'impacter tout au long des voies respiratoires selon un gradient où la taille des particules joue un rôle important. La sédimentation gravitationnelle, un second mécanisme de déposition, se produit lorsque le débit d'air est inférieur à 1 mm par seconde (Buechner-Maxwell, 1995a). Finalement, les plus petites particules peuvent être déposées par mouvement brownien. Néanmoins la plupart des particules dont le diamètre

est inférieur à $0,5 \mu$ sont exhalées (Buechner-Maxwell, 1993a).

Chez le cheval, l'épithélium de la trachée et des bronches est constitué d'une majorité de cellules ciliées. Bien qu'elles décroissent en nombre au fur et à mesure que l'on descend dans le système respiratoire, elles sont présentes jusqu'aux bronchioles terminales (Dixon, 1992). Chacune de ces cellules porte environ 200 à 250 cils dont la hauteur diminue avec le diamètre des voies respiratoires (environ 6μ au niveau de la trachée). Cet épithélium cilié est recouvert de mucus. Les cellules épithéliales ciliées et le mucus forment l'appareil mucociliaire. Les cils sont animés d'un mouvement synchrone qui permet le drainage des particules et du mucus vers le carrefour pharyngien où le tout est éliminé par déglutition (Fig. 1). Près de 90 % des particules déposées au niveau des bronches sont éliminées en une heure (Deconto, 1986; Sibille *et al.*, 1990). L'intégrité de la couche de mucus semble essentielle, qualitativement et quantitativement, pour l'épuration des particules ainsi que pour jouer son rôle de barrière aux agents toxiques. Outre une protection physique, le mucus véhicule des facteurs importants de la défense anti-infectieuse comme des neutrophiles, des immunoglobulines, de la lactoferrine, etc. Cet appareil mucociliaire peut être affecté à des degrés variables par l'hypoxie, l'inhalation d'agents irritants tels que le SO_2 , l'ammoniac, certaines substances thérapeutiques telles que l'atropine, des variations importantes de température ou d'humidité ou encore par de nombreuses infections microbiennes. L'inhalation d'air froid ralentit l'activité des cils tandis que les β -agonistes et les dérivés de la méthylxanthine augmentent la fréquence et l'amplitude des mouvements ciliaires, améliorant ainsi la clairance mucociliaire. Une paralysie complète ou partielle de ce transport mucociliaire peut prédisposer à une infection pulmonaire.

La toux participe également à la défense en permettant le rejet des corps étrangers et des sécrétions contenus dans les voies respiratoires, sans avoir aucun effet sur le mouvement de la couche de mucus (Turgut et Sasse, 1989).

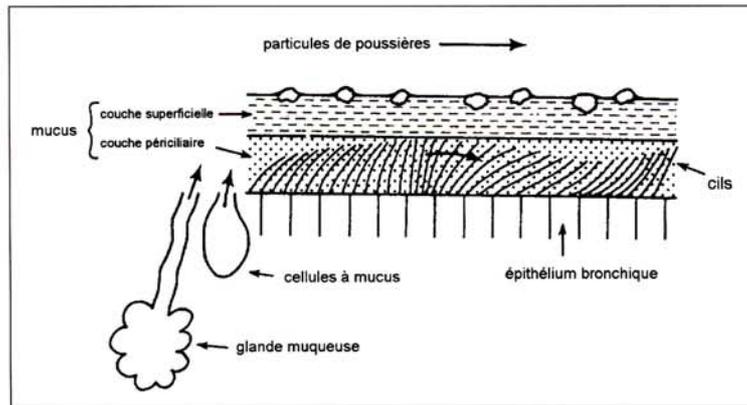


Figure 1

L'ascenseur mucociliaire.

La partie superficielle de la couche de mucus emprisonne les particules inhalées. Les mouvements ciliaires synchronisés permettent le déplacement de cette couche de mucus vers le naso-pharynx où il est dégluti.

Par contre, les voies respiratoires inférieures et les alvéoles sont dépourvues de système d'épuration mécanique et dépendent presque exclusivement du système cellulaire et humoral pour éliminer les plus petites particules.

A ce titre, les macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles accompagnent les facteurs humoraux tels les lysozymes, l'interféron, la lactoferrine et les immunoglobulines (Ig) dans la protection.

A l'état normal, les macrophages constituent la majorité des phagocytes des alvéoles et de l'interstitium pulmonaire. On distingue plusieurs types de macrophages dans les poumons : les macrophages alvéolaires, les bronchiques, les interstitiels et les intravasculaires. Tous ont en commun la capacité de phagocyter ou de digérer des particules exogènes. En dehors de cette fonction de phagocytose, les macrophages pulmonaires participent activement aux réactions immunes locales. Cette participation s'explique d'une part, par leur richesse en récepteurs membranaires et d'autre part, par la libération d'un grand nombre de médiateurs. Au repos, en absence de toute stimulation, le macrophage alvéolaire libère peu de médiateurs et n'active que faiblement les fonctions lymphocytaires. Par contre, lorsqu'il est stimulé, il libère d'importantes quantités de médiateurs et active les lymphocytes et les neutrophiles, jouant ainsi un rôle important dans les réactions inflammatoires et immunes au niveau du poumon. Parmi

ces médiateurs, on peut citer les radicaux libres dérivés de l'oxygène, les enzymes (surtout les protéases), les cytokines, les dérivés de l'acide arachidonique et le facteur activateur des plaquettes (PAF). Les lymphocytes, acteurs majeurs de la défense cellulaire des poumons, sont localisés dans les ganglions lymphatiques, situés essentiellement au niveau des grosses bronches, dans des nodules lympho-épithéliaux. Dans la lumière alvéolaire, on trouve des lymphocytes isolés. Malgré le peu de neutrophiles présents dans les bronches, et leur absence virtuelle dans l'alvéole, le poumon constitue un large réservoir de neutrophiles rassemblés dans le lit vasculaire pulmonaire. Dans certaines circonstances pathologiques telles que la MPOC, les neutrophiles peuvent très rapidement affluer dans les alvéoles. En tant que phagocyte, les éosinophiles sont beaucoup moins efficaces que les neutrophiles. Une augmentation de leur nombre dans les sécrétions pulmonaires survient au cours de réactions d'hypersensibilité résultant principalement d'infestations parasitaires. Les Ig détectés dans les sécrétions des voies respiratoires sont des IgA, des IgG et des IgM. Les IgA et les IgG prédominent, mais leur rapport varie selon les différents sites du tractus respiratoire. La plupart des IgA sont synthétisées localement par des plasmocytes distribués le long du tractus respiratoire. Les IgG des voies respiratoires supérieures dérivent de la transsudation du plasma tandis que celles des voies inférieures sont pro-

duites localement. Les IgM sont plus particulièrement présentes au niveau des bronchioles et des alvéoles. Les IgE, présents à la surface des mastocytes ou des basophiles, interviennent lors de réactions d'hypersensibilité immédiate.

Le contact permanent du poumon avec une grande quantité d'antigènes laisse supposer que les mécanismes de protection préviennent le développement de réactions immunes exagérées. La capacité du macrophage à la fois de phagocyter les particules exogènes et d'être peu réactif lui permet de jouer un rôle fondamental dans l'homéostasie pulmonaire.

Par contre, dans certaines circonstances, le poumon peut très rapidement devenir le siège de réactions inflammatoires et immunes intenses. Le recrutement de neutrophiles et d'éosinophiles, de lymphocytes et de mastocytes libérant de grandes quantités de médiateurs, peut aboutir à des phénomènes lésionnels qui empêchent le poumon de remplir sa fonction de filtre pour les échanges gazeux.

La MPOC équine est le résultat d'un dysfonctionnement pulmonaire. Il paraît peu probable que les signes cliniques observés chez tous les chevaux atteints de MPOC soient causés par un agent étiologique unique et commun. Néanmoins, chez un grand nombre de chevaux, la pathologie a clairement une origine allergique (Derksen, 1991).

Allergie

L'implication de l'allergie dans l'étiologie de la MPOC équine est appuyée par nombreuses études immunologiques (Eyre, 1972; Mansmann *et al.*, 1975; Halliwell *et al.*, 1979; McPherson *et al.*, 1979a; Eriksen, 1986; Sasse *et al.*, 1986; McGorum *et al.*, 1993a). Ainsi, plusieurs études ont démontré que la MPOC est une réaction d'hypersensibilité pulmonaire, principalement de type III-Arthus (McPherson *et al.*, 1979a), due à des antigènes inhalés (Halliwell *et al.*, 1979; McGorum *et al.*, 1993a). Les antigènes les plus souvent incriminés incluent des actinomycètes thermophiles tels que *Faenia rectivirgula* (*Faenia rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*)) et

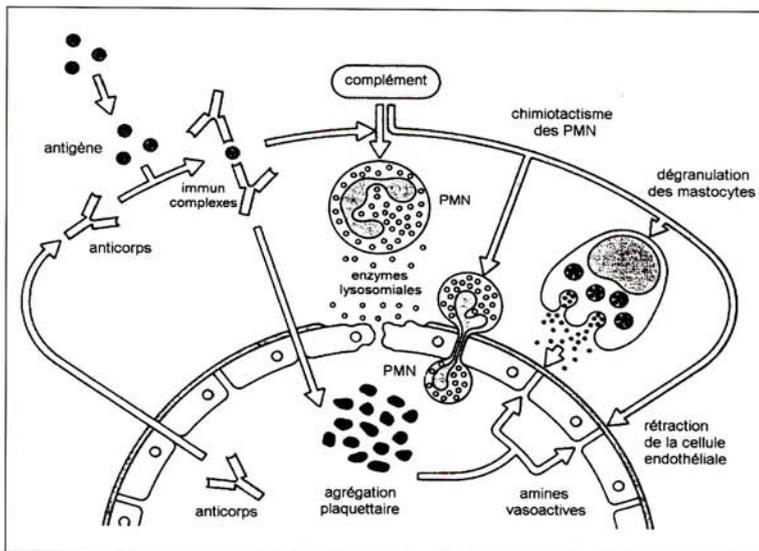


Figure 2
Hypersensibilité de type III.

L'antigène se lie aux anticorps circulants spécifiques, entraînant la formation d'immunocomplexes (IC). Les complexes activent le complément et agissent sur les plaquettes qui libèrent leurs amines vasoactives. Les fragments C3a et C5a du complément provoquent une rétraction des cellules endothéliales, la dégranulation des mastocytes et l'attraction des neutrophiles. Les produits libérés par les mastocytes, en particulier l'histamine et les leucotriènes, induisent une augmentation du débit sanguin et de la perméabilité capillaire. Les neutrophiles, attirés à proximité des dépôts, amplifient la réaction inflammatoire par la libération de leurs enzymes lysosomiales.

Thermoactinomyces vulgaris et des moisissures telles que *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium* et *Rhizopus sp.* (Lawson *et al.*, 1979; Madelin *et al.*, 1991). Tous ces microorganismes se retrouvent dans le foin, principalement lorsque celui-ci a «chauffé» après avoir été stocké alors qu'il était encore trop humide. Les spores de ces microorganismes sont, de par leur petite taille (inférieure à 3 µm de diamètre), capables d'atteindre les voies respiratoires profondes. A ce niveau, elles provoquent une réaction allergique et sont également responsables d'une réaction irritative.

Une réaction d'hypersensibilité apparaît rarement seule chez un individu. Le plus souvent une combinaison variée des réactions de type I, III et IV se manifeste chez le même patient, simultanément ou successivement. Cependant un de ces types prédomine le plus souvent (Barta et Barta, 1990).

Tous les types d'hypersensibilité requièrent une période de sensibilisation, pouvant durer des années, pendant laquelle l'animal est exposé à des doses répétées d'allergènes (antigènes). Dans le cas de la MPOC, il s'agit principalement de réactions

d'hypersensibilité de type III survenant lors de l'inhalation répétée de spores d'actinomycètes et d'*Aspergillus fumigatus*. Dans ces hypersensibilités de type III, les antigènes induisent la formation d'anticorps formant entre eux des complexes antigènes-anticorps ou immunocomplexes (IC) susceptibles d'activer le complément, de provoquer l'agrégation plaquettaire et la libération d'amines vasoactives responsables des lésions inflammatoires (Fig. 2).

Pour bon nombre de chevaux, une hypersensibilité immédiate de type I est également impliquée (Eyre, 1972; Halliwell et Gorman, 1989). L'hypersensibilité de type I est due à des allergènes pouvant réagir avec des anticorps essentiellement d'isotype IgE et parfois de certains sous-types d'IgG, fixés par leurs parties Fc sur la membrane des mastocytes par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. La réaction antigène-anticorps est suivie d'une dégranulation de ces cellules, avec libération de médiateurs tels que la sérotonine et l'histamine qui agissent sur la perméabilité des capillaires ou sur les fibres musculaires lisses. De plus, des modifications membranaires associées à l'activation permettent

l'induction de la synthèse de médiateurs néoformés à partir de l'acide arachidonique (Fig. 3).

Des pneumopathies associées à de l'hypersensibilité, dont le mécanisme et l'étiologie sont semblables à la MPOC équine, sont rencontrées chez l'homme et chez les bovins. En médecine humaine, l'exposition à de la poussière de foin moisi ou à tout autre composant végétal comprenant des spores de *Faenia rectivirgula* (*Faenia rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*)) et d'autres actinomycètes thermophiles est responsable d'une entité appelée «maladie du poumon de fermier». Cette pathologie est le résultat principalement d'une réaction allergique de type III-Arthus provoquée par l'inhalation de ces antigènes (Pepys et Jenkins, 1965; Breeze et Heaves, 1979; Wilkie, 1982; Kotimaa *et al.*, 1984). L'incidence de cette allergie pulmonaire est d'autant plus marquée dans les régions tempérées du globe les plus humides telles que la Scandinavie et l'Ecosse où, d'après une étude, 8,6 % des fermiers sont hypersensibles aux poussières de foin moisi, tandis que dans des régions moins humides seuls quelques 2 % des fermiers sont atteints (Grant *et al.*, 1972). Une pathologie similaire est observée chez certains éleveurs de pigeons (Barta et Barta, 1990).

Classiquement, les signes cliniques de la maladie du poumon de fermier apparaissent 4 à 6 heures après l'exposition et se traduisent par une sévère dyspnée, de la cyanose, une toux sèche accompagnée à l'auscultation de râles et de sifflements (Pepys et Jenkins, 1965; Grant *et al.*, 1972).

La race bovine présente également une hypersensibilité principalement de type III (Jenkins et Pepys, 1965; Nicolet *et al.*, 1972; Wiseman *et al.*, 1973; Wilkie, 1982; Halliwell et Gorman, 1989); il s'agit de l'alvéolite allergisante extrinsèque dirigée contre les spores d'actinomycètes.

Divers tests permettent, en théorie, de mettre le ou les allergènes incriminés en évidence, ou du moins de mettre en évidence l'aspect allergique de la pathologie : les tests cutanés, la recherche d'anticorps sériques et les tests de provocation par inhalation.

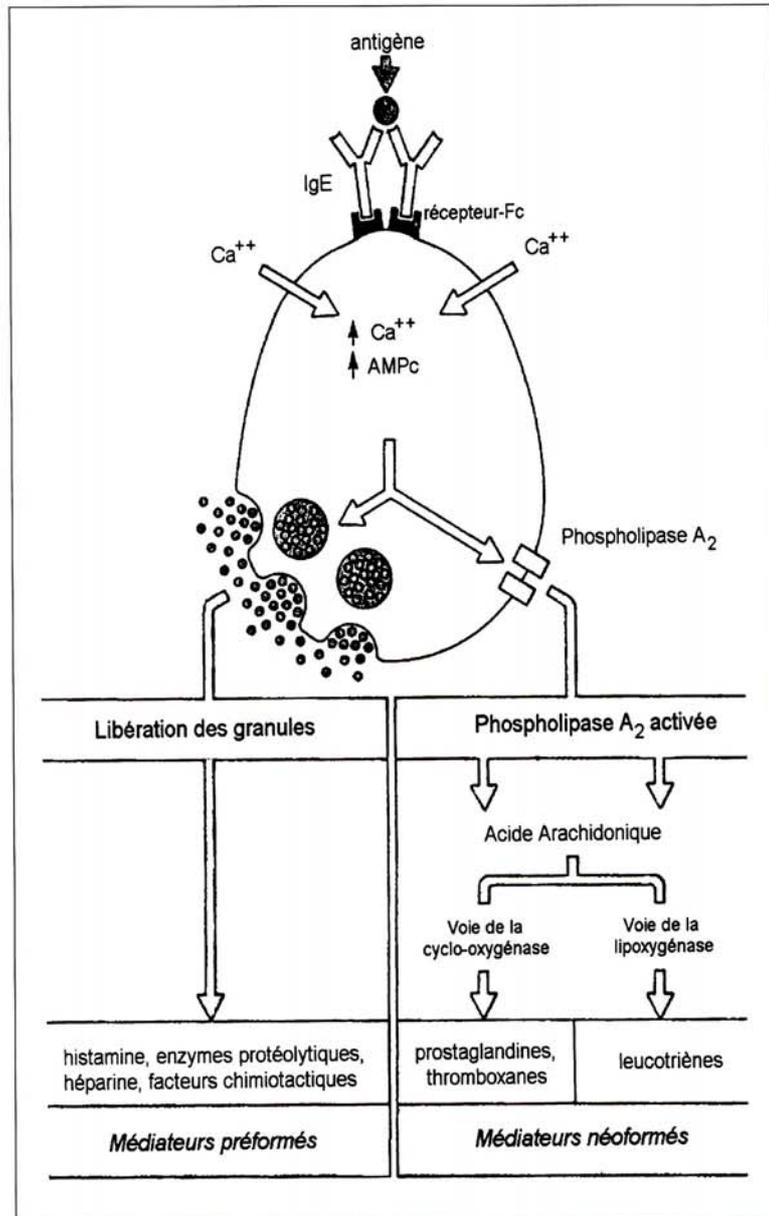


Figure 3
Hypersensibilité de type I.

Les mastocytes fixent les IgE par leurs récepteurs Fc. En présence d'antigène, un pontage s'établit entre les IgE. La membrane mastocytaire perturbée par le pontage va dès lors ne plus pouvoir empêcher l'entrée d'ions calcium (Ca⁺⁺) dans la cellule, déclenchant ainsi la dégranulation et la libération des médiateurs dans le milieu extracellulaire. De plus, les modifications membranaires associées à l'activation donnent à la phospholipase A₂ la possibilité de libérer de l'acide arachidonique conduisant à la production de médiateurs de l'inflammation qui agiront directement sur les tissus environnants.

Les tests cutanés qui consistent à administrer des allergènes par injection intradermique n'offrent qu'une estimation grossière du taux d'anticorps systémiques (Halliwell *et al.*, 1993). Globalement, le nombre de réactions positives aux injections intradermiques est plus important chez les chevaux atteints de MPOC que pour les individus sains (Halliwell *et al.*,

1979; McPherson *et al.*, 1979a; Eriksen, 1986). Certains allergènes induisent une réponse immédiate (30 minutes après l'injection) et d'autres, 4 à 6 heures après (Halliwell *et al.*, 1979). Ces réactions retardées, qui correspondent à une réaction d'hypersensibilité de type III, sont surtout observées avec *Faenia rectivirgula* (*Faenia rec-*

tivirgula (*Micropolyspora faeni*) (Eriksen, 1986). Néanmoins, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'importance relative des deux types d'hypersensibilité dans le cas de la MPOC chez le cheval (Halliwell et Gorman, 1989).

Cependant, les résultats obtenus suite à des tests cutanés ne concordent pas pour tous les chevaux testés aux résultats obtenus par les tests d'inhalation (McPherson *et al.*, 1979a). De plus, tous les chevaux atteints de MPOC ne présentent pas de réactions positives aux tests cutanés alors que certains chevaux sains réagissent positivement (McPherson *et al.*, 1979a). Pour certains, ces faits pourraient refléter simplement une exposition préalable à ces agents plutôt que d'indiquer que ceux-ci jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie (Lawson *et al.*, 1979; McPherson *et al.*, 1979a; Madelin *et al.*, 1991). Bien qu'il semble que les hypersensibilités de type I et III, selon la classification de Gell et Coombs, soient impliquées dans la pathogénie de la maladie, une activation non spécifique de la cascade du complément ou tout autre voie immunopathogénique ne peut être exclue (Halliwell et Gorman, 1989).

L'évaluation sérique des chevaux atteints de MPOC démontre également la présence concomitante d'une réaction d'hypersensibilité de type I et III chez la plupart des chevaux. De la même façon que pour les tests cutanés, les anticorps précipitants spécifiques dirigés contre les antigènes inhalés sont trouvés dans le sérum de la majeure partie des chevaux atteints de MPOC (Assmundsson *et al.*, 1983) mais également chez les animaux sains (Lawson *et al.*, 1979; Madelin *et al.*, 1991). L'environnement dans lequel vit tout cheval influence la quantité de précipitines sériques. Ainsi les chevaux sains vivant dans un milieu riche en allergènes et en poussières présentent plus de précipitines dirigées contre un ou plusieurs allergènes régulièrement rencontrés dans les écuries que des chevaux mis dans un environnement plus sain, sans pour autant présenter le moindre signe de pathologie respiratoire (Madelin *et al.*, 1991). Une autre étude récente a estimé la production

locale et systémique d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques (en l'occurrence *F. rectivirgula* (*F. rectivirgula* (*M. faeni*)) et *A. fumigatus*) chez des chevaux atteints de MPOC par rapport aux chevaux sains. Dans le liquide récolté par lavage bronchoalvéolaire (BAL), une augmentation de la production locale de toutes les classes d'Ig [sauf IgG (T)] est observée chez tous les chevaux symptomatiques atteints de MPOC. De même, une augmentation importante de la production locale d'IgE spécifiquement dirigées contre les allergènes est observée chez les chevaux atteints de MPOC. Cependant, aucune augmentation de la quantité d'anticorps systémiques n'a pu être mise en évidence dans le sérum de chevaux atteints de MPOC (Halliwell *et al.*, 1993).

Les tests de provocation peuvent être effectués de différentes manières : une stimulation naturelle par une mise en box en présence de foin et de paille, l'inhalation d'allergènes spécifiques ou l'administration locale d'antigènes par voie endoscopique. Le fait que les chevaux prédisposés présentent une réaction pulmonaire typique lorsqu'ils sont placés durant quelques heures dans un box en présence de foin constitue non seulement une preuve supplémentaire de l'origine allergique de la maladie mais également un moyen diagnostique très facile à réaliser en pratique. Ces mêmes animaux montrent une rémission clinique dans les deux semaines après avoir été soustraits aux poussières allergisantes (Thomson et McPherson, 1984; Derksen *et al.*, 1985a; Beech, 1989b). Puisque les signes cliniques n'apparaissent qu'après quelques heures de stimulation, la MPOC semble plus caractérisée par la réaction retardée de type III. Cette conclusion est appuyée par deux études récentes. Le taux d'histamine dans le BAL augmente significativement 5 heures après que les chevaux atteints de MPOC soient placés dans un box peu ventilé en présence de foin et de paille sans qu'aucune modification du taux plasmatique n'ait été observée. Cette augmentation d'histamine est associée à la présence d'un grand nombre de cellules métachromatiques (mastocytes et/ou basophiles) (McGorum *et al.*, 1993b). De

même, on ne constate l'infiltration de neutrophiles que 3 à 5 heures après la stimulation (Fairbairn *et al.*, 1993).

Un recrutement pulmonaire sélectif de différentes populations de lymphocytes T a été mis en évidence dans le liquide obtenu après lavage bronchoalvéolaire chez des chevaux atteints de MPOC, placés depuis quelques heures en présence de foin et de paille (McGorum *et al.*, 1993c). Ceci laisse à penser que les mécanismes de défense immunitaire cellulaire jouent un rôle dans la pathogénèse de la MPOC chez le cheval. Les cellules T activées sont potentiellement capables d'induire l'inflammation pulmonaire caractéristique de la MPOC du cheval (McGorum *et al.*, 1993c). En effet, elles produisent et libèrent des lymphokines qui influent sur la production d'IgE, sur la différenciation des mastocytes, sur le chémotactisme des neutrophiles, des éosinophiles et des basophiles. Le mécanisme par lequel des allergènes induisent le recrutement pulmonaire de sous-populations de lymphocytes est décrit chez l'homme mais son mode d'action reste jusqu'alors inconnu. L'implication immunitaire dans la pathogénèse de la MPOC est également appuyée par l'observation de l'augmentation du nombre de cellules périvasculaires et pérbronchiolaires contenant des IgA et des IgG(Fc) (Winder et von Fellenberg, 1988), par le taux élevé d'immunoglobulines dans les lavages bronchoalvéolaires et trachéaux (Mair *et al.*, 1988; Halliwell *et al.*, 1993) et par la présence de mastocytes dans les espaces intracellulaires bronchiques des chevaux atteints de MPOC (Kaup *et al.*, 1990a).

Des tests d'inhalation spécifique consistant en des nébulisations d'extraits de *F. rectivirgula* (*F. rectivirgula* (*M. faeni*)) et d'*A. fumigatus* ont provoqué chez des chevaux atteints de MPOC des réactions pulmonaires identiques à celles observées chez ces mêmes chevaux soumis à des poussières de foin et de paille. Les animaux sains ne réagissent à aucun de ces tests de provocation. *T. vulgaris* ne peut être inclus avec certitude comme agent étiologique car il a provoqué des réactions positives semblables dans les deux groupes de che-

vaux. L'absence de pathologie pulmonaire chez les chevaux contrôlés après inhalation de *F. rectivirgula* (*F. rectivirgula* (*M. faeni*)), *A. fumigatus* et des poussières de foin et de paille conduit à penser que la MPOC chez le cheval est due à une hypersensibilité pulmonaire plutôt qu'à une réponse toxique non-spécifique (McGorum *et al.*, 1993a).

En médecine humaine, l'administration directe d'un antigène dans une bronche par voie endoscopique est utilisée depuis 1985 comme test de provocation. Cette méthode permet d'obtenir des informations importantes sur la pathogénie de l'asthme. Ainsi, cette instillation d'allergènes provoque, en quelques minutes chez des sujets asthmatiques, des modifications visibles telles qu'une pâleur bronchique suivie d'une hyperhémie, d'œdème et d'un rétrécissement bronchique. Chez les sujets sains, même à des concentrations 100 fois supérieures, aucune réaction n'est observée. Le BAL effectué dans la région testée permet de préciser la réaction inflammatoire. Chez le cheval, cette technique n'offre aucun résultat valable car les différences observées entre les chevaux atteints et les chevaux sains ne sont pas significatives. De plus, contrairement à ce qui est observé en médecine humaine, les allergènes ainsi administrés (*F. rectivirgula* (*M. faeni*)), les poussières de foin et de paille ainsi que la solution saline tamponnée devant normalement servir de témoin négatif provoquent une réaction inflammatoire pulmonaire neutrophilique et ce aussi bien chez les chevaux sains que chez les chevaux atteints de MPOC. Cela contraste avec les réactions observées lorsque ces mêmes allergènes sont inhalés (McGorum *et al.*, 1993a). En conclusion, cette technique n'offre aucun avantage dans l'investigation de l'hypersensibilité pulmonaire équine (McGorum et Dixon, 1993).

Les observations épidémiologiques décrivant la MPOC comme étant une pathologie fréquente chez les chevaux maintenus au box et nourris avec du foin durant une bonne partie de l'année sont ainsi confirmées. La maladie est rare dans les régions où les animaux sont maintenus en pâture. Toutefois, dans le sud des

USA, dans l'état de la Louisiane, une pathologie pulmonaire obstructive dont les symptômes sont similaires à ceux observés chez les chevaux atteints de MPOC est rapportée chez les chevaux en pâture durant les mois d'été. Pour ces chevaux, les signes cliniques disparaissent lorsqu'ils sont placés à l'écurie. Dans ce cas bien précis, des allergènes spécifiques tels que des pollens et des champignons retrouvés dans l'environnement sont suspectés comme étant les agents étiologiques (Clarke, 1992; Seahorn et Beadle, 1994).

Agents toxiques ingérés

Puisque beaucoup de données épidémiologiques incriminent l'exposition au foin et à la paille comme étant un facteur important dans l'étiologie de la MPOC, il a été suggéré que la paille et le foin pourraient contenir des substances lésant les poumons. Le 3-méthylindol (3 MI), un agent pneumotoxique bien connu chez les bovins, induit, lorsqu'il est administré par voie orale chez le cheval, l'apparition de signes cliniques semblables à ceux rencontrés chez les chevaux atteints de MPOC (Breeze *et al.*, 1978) ainsi que des lésions pulmonaires caractérisées par de la bronchiolite nécrosante et de l'emphysème alvéolaire (Breeze *et al.*, 1978; Derksen *et al.*, 1982). Le 3 MI est un métabolite du L-tryptophane, un acide aminé fréquemment retrouvé dans le foin. Bien qu'à priori le L-tryptophane ne soit pas métabolisé en 3 MI chez le cheval, il apparaît que dans certaines conditions, une pneumotoxine orale telle que le 3 MI puisse être ingérée et induise alors les lésions pulmonaires précitées et des signes cliniques similaires à ceux observés lors de MPOC.

Agents infectieux

Virus

Beaucoup d'auteurs rapportent que la MPOC est fréquemment précédée par une infection virale du tractus respiratoire (Gerber, 1973; Chabchoub *et al.*, 1994). Ainsi en Suisse, plusieurs études signalent une augmentation significative de cas de MPOC au cours des années qui ont suivi une épidémie de grippe (influenza) (Breeze et Heaves, 1979).

En médecine humaine, divers travaux suggèrent que les infections respiratoires profondes au cours de la jeune enfance, en particulier les bronchites et les pneumonies, jouent un rôle dans l'apparition d'affections respiratoires telles que l'asthme et les bronchopneumopathies chroniques obstructives (Shaheen *et al.*, 1995).

Le mécanisme par lequel les virus peuvent induire des lésions pulmonaires à long terme est inconnu. Il semblerait que certaines infections virales puissent altérer le rapport entre les récepteurs alpha et bêta-adrénérgiques dans les voies respiratoires en faveur des récepteurs alpha (Burse, 1977). Au cours d'une stimulation adrénérgique, cela provoquerait une constriction des voies respiratoires au lieu d'une dilatation (Derksen, 1991). Ces faits expliqueraient en partie l'hyperréactivité des voies respiratoires observée chez les patients asthmatiques et les chevaux atteints de MPOC (Derksen, 1991). Le rôle des infections virales dans la pathogénie de cette maladie nécessite de plus amples investigations chez le cheval. Toutefois, il est clair que les virus peuvent induire des dysfonctionnements pulmonaires à long terme (Derksen, 1991). En effet les maladies infectieuses respiratoires sont connues pour endommager les surfaces épithéliales et altérer les réponses immunes à ce niveau (McChesney, 1975; Allen et Bryans, 1986). Les déceliations temporaires ainsi que les lésions de la muqueuse induites par certains virus peuvent altérer la clairance mucociliaire durant plus d'1 mois après une infection virale du tractus respiratoire (Willoughby *et al.*, 1991; 1992). Ainsi, le dysfonctionnement du mécanisme de la clairance mucociliaire peut permettre aux allergènes et aux irritants de pénétrer profondément dans le tractus respiratoire et de stimuler les récepteurs de l'irritation situés sous l'épithélium (Gerber, 1973). Dans le cas du MPOC, il existerait une relation entre le degré de perte de cellules ciliées et la sévérité de la symptomatologie; de plus, les macrophages phagocyteraient les cils avant même qu'une dégénérescence ne soit visible (Drommer *et al.*, 1986).

Les taux d'IgE dans les liquides récoltés par BAL augmentent chez les

chevaux souffrant de MPOC ainsi que chez les chevaux atteints d'une pathologie pulmonaire d'origine virale. Cela soutient non seulement le rôle important que jouent les anticorps IgE dirigés contre les allergènes dans l'immunopathogénie de la MPOC mais cela suggère également que les infections respiratoires virales peuvent prédisposer au développement de la maladie chez certains chevaux (Halliwell *et al.*, 1993).

Bactéries

Chez un individu sain, très peu de bactéries sont récoltées dans le BAL. En effet, les mécanismes de défense du poumon, en grande partie physiques, comme décrits ci-dessus, sont capables d'assurer l'épuration de l'air inspiré. De plus, les sécrétions des voies respiratoires contiennent plusieurs substances à activité antibactérienne. Les neutrophiles, les macrophages et les cellules de l'épithélium glandulaire produisent des lysozymes qui dégradent la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif (Sibille *et al.*, 1990). La lactoferrine, la transferrine et les composants du complément sont également capables d'activité antibactérienne.

Lors de pathologies pulmonaires chroniques, les altérations pulmonaires induisent des modifications des systèmes locaux de défense et facilitent ainsi l'infection. En effet, les modifications de viscosité et de quantité du mucus, le rétrécissement des voies respiratoires par l'inflammation et l'œdème, les lésions épithéliales sont autant de facteurs susceptibles de favoriser le développement de surinfections bactériennes (Jansen *et al.*, 1995; Widdicombe, 1995). Les chevaux atteints de MPOC ne sont pas épargnés, d'autant plus s'ils sont traités par anti-inflammatoires stéroïdiens. Les bactéries peuvent aggraver le dysfonctionnement pulmonaire en agissant à plusieurs niveaux. Certaines bactéries sécrètent des toxines qui en diffusant à travers l'épithélium provoquent des dommages, en particulier au niveau des cellules ciliées. D'autres induisent une hypersécrétion de mucus (Grünig *et al.*, 1986b), aggravant ainsi l'obstruction des voies respira-

toires et offrant un terrain plus favorable aux multiplications bactériennes.

Certaines bactéries telles que *Streptomyces* sp. et *Bacillus* sp. libèrent des enzymes protéolytiques. Ces dernières, dont les spores ont moins de 5 µ de diamètre, sont retrouvées dans l'environnement du cheval notamment dans le foin et la paille (Grünig *et al.*, 1986b). Les enzymes protéolytiques ou protéases peuvent induire de l'inflammation et de la bronchoconstriction (Thomson *et al.*, 1983). De plus, les protéases élastolytiques (élastases) peuvent être impliquées dans la formation d'emphysème (Grünig *et al.*, 1986b) (Fig. 4) L'activité protéasique dans les sécrétions respiratoires est étroitement liée aux signes cliniques (Grünig *et al.*, 1986a). Néanmoins, il est difficile d'objectiver l'importance du rôle que jouent les protéases dans la pathogénie de la maladie. En effet, lorsque des chevaux sains et atteints de MPOC sont soumis à un aérosol de chymotrypsine, un type de protéase produite par *F. rectivirgula* (*M. faeni*) et *A. fumigatus*, l'existence d'un lien entre la présence de cette enzyme et l'exacerbation des signes cliniques de la MPOC n'a pu être établi (Thomson *et al.*, 1983). De plus, cette activité protéasique n'est pas systématiquement liée à la présence de bactéries (Grünig *et al.*, 1986a) et pourrait, dans ce cas, être expliquée par la présence des neutrophiles.

La croissance bactérienne et la production d'endotoxines qui pourrait en résulter sembleraient jouer un rôle dans la pathogénie de la mala-

die, comme cela a été démontré aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Des taux importants d'endotoxines peuvent se retrouver dans la poussière respirable d'une écurie. Pour certains, ce contact quasi permanent entre les poumons et les endotoxines pourrait jouer un rôle dans l'étiologie de la MPOC (McGorum et Dixon, 1993). En médecine humaine, il est démontré que l'inhalation de lipopolysaccharides bactériens provoque une obstruction bronchique ainsi qu'une hyperréactivité bronchique objectivée par un test d'inhalation à l'histamine chez les sujets asthmatiques alors qu'aucun changement n'est observé chez les personnes saines (Michel *et al.*, 1989). Les lipopolysaccharides des bactéries gram négatives (ou endotoxines) ont la capacité d'intervenir directement et indirectement via la libération de cytokines au niveau des cellules inflammatoires et d'activer la cascade du complément. Ainsi chez les asthmatiques, les endotoxines pourraient contribuer à la réaction inflammatoire bronchique et à l'hyperréactivité non-spécifique des voies respiratoires (Michel *et al.*, 1989). Peu d'études permettent à l'heure actuelle de connaître la charge en endotoxines dans l'environnement des animaux, mais il est suggéré que, dans du foin de mauvaise qualité, la croissance bactérienne et la charge en endotoxines qui en découle soient élevées (McGorum et Dixon, 1993). Dans ce cas, il n'est pas à exclure que les endotoxines soient un élément tout au moins aggravant pour les chevaux atteints de MPOC.

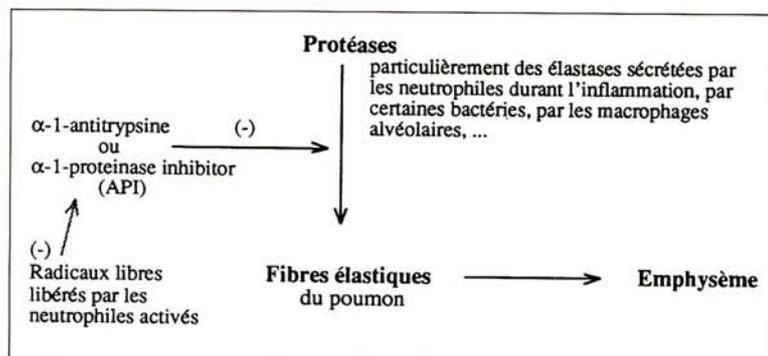


Figure 4
Mécanisme protéases-antiprotéases de l'emphysème.

Prédispositions génétiques

D'après une étude effectuée sur plus d'une centaine de chevaux, il semblerait qu'il y ait 3 fois plus de risques d'apparition de la maladie chez un cheval de plus de 8 ans dont un des parents est atteint, et 4,6 fois plus si les deux parents sont atteints (Marti *et al.*, 1991). Néanmoins, la même étude confirme l'importance que jouent les facteurs environnementaux dans l'apparition de la maladie.

La MPOC est plus fréquente chez les poneys et les chevaux de trait. Cette dernière observation peut être expliquée par la faible valeur économique des poneys et des chevaux de traits et par conséquent les mauvaises conditions de management dans lesquelles ces animaux peuvent être maintenus (McPherson *et al.*, 1979b).

Une déficience héréditaire en enzymes antiprotéolytiques telle que l' α -1-antitrypsine sérique est connue pour prédisposer au développement d'emphysème chez l'homme. L' α -1-antitrypsine est une glycoprotéine plasmatique dont la fonction majeure est d'inhiber les élastases produites par les neutrophiles (Milne *et al.*, 1994a; 1994b). Les premières observations montrent que les chevaux atteints de MPOC ont des valeurs sériques normales en α -1-antitrypsine (Matthews, 1979), et que donc une déficience en cette enzyme ne peut apparaître comme étant la cause de la maladie.

Facteurs irritants

Outre la présence d'agents capables d'initialiser une infection, d'induire une allergie ou de détruire des tissus tels que peuvent le faire les migrations de certains parasites, les écuries peuvent être riches en gaz irritants et nocifs ainsi qu'en particules de poussières qui peuvent surcharger les systèmes de défense pulmonaire et accroître ainsi la capacité pathogène des autres agents.

L'ammoniac est le gaz nocif le plus couramment rencontré dans les écuries (Clarke, 1992). Peu étudié chez le cheval, l'ammoniac est un facteur important de perte de poids dans les unités d'engraissement des porcs. Il a été démontré qu'il affecte la fonction

respiratoire des poulets, des dindes, des porcs et des moutons et diminue la résistance de la volaille aux infections respiratoires (Lawrence *et al.*, 1988). L'ammoniac est le produit de dégradation par des bactéries de l'urée fécale et urinaire. Un renouvellement régulier de la litière, un bon écoulement de l'urine et une bonne ventilation sont autant de paramètres favorables à un taux acceptable d'ammoniac.

Les particules respirables, même si elles ne sont pas responsables de réactions allergiques, peuvent induire une inflammation de par leur action irritante. Les récepteurs de l'irritation, une fois stimulés, induisent une réaction réflexe responsable de la bronchospasme, de la toux et de l'augmentation de la production de mucus.

ANAMNESE ET SIGNES CLINIQUES

La MPOC est avant tout un syndrome complexe caractérisé par plusieurs degrés d'atteinte pulmonaire. L'anamnèse aide dans bien des cas à faire un diagnostic de présomption.

La maladie est en général saisonnière et s'observe lorsque le cheval est à l'écurie (McPherson *et al.*, 1979a; Clarke, 1992). Le propriétaire constate souvent que l'animal se porte mieux lorsqu'il est en pâture. La MPOC peut apparaître soudainement ou plus fréquemment de façon insidieuse (McPherson et Thomson, 1983; Clarke, 1987a). En effet, dans de nombreux cas, les propriétaires sont incapables de préciser le moment d'apparition des signes cliniques. Pour certains chevaux, les signes cliniques apparaissent après une infection virale suite à laquelle le cheval ne récupère jamais entièrement. Cette situation est fréquemment rencontrée chez les chevaux de course qui sont plus enclins à développer des pathologies virales étant donné les nombreux contacts avec d'autres animaux qu'exige leur discipline ainsi que leur jeune âge au moment du stress de la mise à l'effort. De plus, les enjeux économiques sont tels que souvent la période de repos indispensable qui devrait suivre une atteinte virale est écourtée (Derksen, 1991).

Le développement de la maladie étant pour la plupart des chevaux insidieux, les signes cliniques ne sont apparents, dans un premier temps, que lors d'un exercice. Les chevaux affectés ne montrent alors aucun signe clinique au repos ou au travail léger (McPherson et Thomson, 1983) mais sont incapables d'effectuer des performances sportives adéquates. Lorsque la maladie progresse, d'autres signes plus manifestes incluant de la toux, du jetage nasal mucopurulent intermittent particulièrement visible après effort, et une dyspnée expiratoire apparaissent (Cook, 1976; Breeze et Heaves, 1979). La toux chronique est habituellement en alternance sèche et productive. Lors d'une crise, provoquée par le contact avec de la pousière de foin, la dyspnée se fait en deux temps, le deuxième temps mettant en jeu la contraction des muscles expiratoires abdominaux. A un stade plus avancé, la respiration est soubresautante.

Progressivement, ce qui n'était au départ qu'une intolérance à l'effort devient une dyspnée marquée au repos. Cette dyspnée se caractérise par la dilatation des naseaux et la double expiration forcée (Cook et Rosedale, 1963) qui, dans les cas très avancés et chroniques, provoque l'hypertrophie des muscles abdominaux (Derksen, 1991). Ces signes cliniques sont le résultat du rétrécissement et de l'inflammation des voies respiratoires (Derksen, 1993).

A partir d'un certain stade d'évolution de la maladie, le cheval ne peut plus être maintenu en contact avec du foin, dans une écurie, sans présenter des signes permanents de détresse respiratoire. Aucun traitement médicamenteux n'est alors efficace à moyen et long terme sans un contrôle strict de l'environnement. Placé loin de toute source d'allergène telle que le foin et les ambiances d'écurie mal ventilée, le cheval va entrer progressivement en rémission clinique. Suivant les lésions irréversibles laissées ou non par les crises précédentes, il récupérera sa capacité respiratoire partiellement ou totalement. Lorsqu'on soustrait un cheval en crise du milieu défavorable dans lequel il se trouve, en quelques jours voire une semaine

ou deux, il devient asymptomatique au repos. Cette phase transitoire peut être considérée comme une phase de semi-rémission. Néanmoins, il conservera encore une certaine intolérance à l'effort se traduisant par de la toux et une dyspnée expiratoire. Durant cette période de transition, l'hyperréactivité bronchique régresse progressivement, la dyspnée expiratoire s'atténue ainsi que le réflexe de toux. Au bout de cette période dont la durée est variable selon le cheval, l'intensité et la durée de la crise qui la précède, la rémission clinique peut être obtenue si les conditions environnementales sont optimales pour le cheval.

D'énormes variabilités quant aux symptômes, à leur durée, à leur intensité et aux handicaps qu'ils induisent existent entre chevaux. C'est pourquoi le diagnostic et surtout le pronostic quant à la capacité sportive du cheval atteint de MPOC sont bien difficiles et délicats à préciser.

PHYSIOPATHOLOGIE

La MPOC est caractérisée par une obstruction des voies respiratoires qui est le résultat concomitant de la contraction des muscles lisses, d'une production excessive de mucus et de la présence d'exsudat et d'œdème dans la lumière suite à l'inflammation péribronchiolaire (Muyllé et Oyaert, 1973; Willoughby et McDonnell, 1979; Genetzky et Loparco, 1985; Nuytten *et al.*, 1988; Paradis, 1990). Ces modifications induisent une augmentation du travail respiratoire d'une part et une altération des échanges gazeux d'autre part, se traduisant principalement par la diminution de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (McPherson *et al.*, 1978).

La diminution du diamètre des petites voies respiratoires lors des phases d'exacerbation entraîne une augmentation de la résistance au passage de l'air, principalement lors de l'expiration. Cette dyspnée expiratoire induit une augmentation du volume pulmonaire résiduel. Or le poumon du cheval, contrairement à d'autres espèces animales, offre très peu de ventilation collatérale, laquelle permettrait de laisser échapper

per l'air emprisonné dans les voies respiratoires distales à l'obstruction. Le cheval devra donc augmenter son travail expiratoire afin de vider l'excès d'air dans ses poumons. La pression pleurale nécessaire pour vaincre les résistances tissulaires augmente donc pour un volume respiratoire donné.

Le but final du système respiratoire est l'échange de l'oxygène et du gaz carbonique pour répondre à la demande métabolique de l'organisme. Pour transférer ces deux gaz de façon appropriée, la ventilation et le débit sanguin doivent être répartis uniformément dans les poumons. L'altération de la diffusion capillaire et les inégalités des rapports ventilation-perfusion ont pour conséquence la chute de la tension artérielle en oxygène et l'hypoxie (McPherson *et al.*, 1978; Littlejohn et Bowles, 1981). De plus, suite à cette probable mauvaise distribution de la ventilation pulmonaire (Littlejohn et Bowles, 1982; Doucet *et al.*, 1991a), on observe, chez de rares cas de MPOC, une augmentation de la pression partielle en CO₂ dans le sang artériel malgré les mécanismes de contrôle (Littlejohn et Bowles, 1981).

L'hypoxémie induit une vasoconstriction réflexe responsable d'une hypertension pulmonaire (Dixon, 1978), ce qui va augmenter le travail du cœur droit mais qui, contrairement à de nombreux cas présentés en médecine humaine, ne semble pas induire une dilatation et une insuffisance cardiaques droites (Dixon *et al.*, 1982). Cette hypertension pulmonaire est réversible lors des périodes de rémission ou lors d'administration d'oxygène (Dixon, 1978). Ce phénomène de vasoconstriction pulmonaire hypoxique réflexe est bien connu en altitude et a été décrit chez des poneys sains (Bisgard *et al.*, 1975). En effet, en réponse à une diminution de la concentration en oxygène dans l'alvéole, une contraction des muscles lisses des vaisseaux situés dans la région hypoxique permet d'améliorer la perfusion dans les régions mieux ventilées. Lorsque l'hypoxie est généralisée, la vasoconstriction pulmonaire est étendue à toute la surface pulmonaire induisant ainsi une augmentation de la

pression artérielle pulmonaire et donc l'augmentation du travail du cœur droit.

Mécanismes d'obstruction

La résistance des voies respiratoires des chevaux atteints de MPOC lorsqu'ils sont en phase de rémission clinique n'est pas différente de celle observée chez les chevaux sains (Derksen, 1985a). Mais lorsque les chevaux «poussifs» sont mis en box en présence de foin, en d'autres termes lorsqu'une crise est provoquée, leur résistance pulmonaire augmente considérablement parallèlement à l'apparition des signes cliniques.

Les muscles lisses et la sécrétion de mucus par les voies respiratoires sont contrôlés par une série de mécanismes autonomes dont l'équilibre est altéré par les médiateurs libérés durant la réponse inflammatoire (Leff, 1988). Lorsque des allergènes ou des particules irritantes sont inhalées, il y a libération d'acétylcholine qui va provoquer la contraction des muscles lisses (Robinson et Wilson, 1989). Certains médiateurs de l'inflammation tels que le facteur d'activation plaquettaire (PAF) peuvent faciliter cette libération d'acétylcholine. Des tachykines telles que la substance P libérées par les nerfs sensitifs des voies respiratoires irritées ou enflammées peuvent également provoquer la contraction des muscles lisses (Sonea *et al.*, 1994). Leurs rôles chez le cheval ne sont cependant pas encore parfaitement connus (Robinson et Wilson, 1989). Néanmoins, ces neurotransmetteurs sont responsables de réflexes tels que la toux, l'augmentation des sécrétions trachéo-bronchiques et le laryngospasme (Sonea *et al.*, 1994).

Le système parasympathique, qui est le premier système à provoquer la contraction des muscles lisses des voies aériennes, se propage dans la trachée ainsi qu'au niveau des petites et grosses bronches des chevaux (Broadstone *et al.*, 1991a; LeBlanc *et al.*, 1991). Suite à une stimulation, l'acétylcholine produite par les nerfs postganglionnaires du système nerveux parasympathique

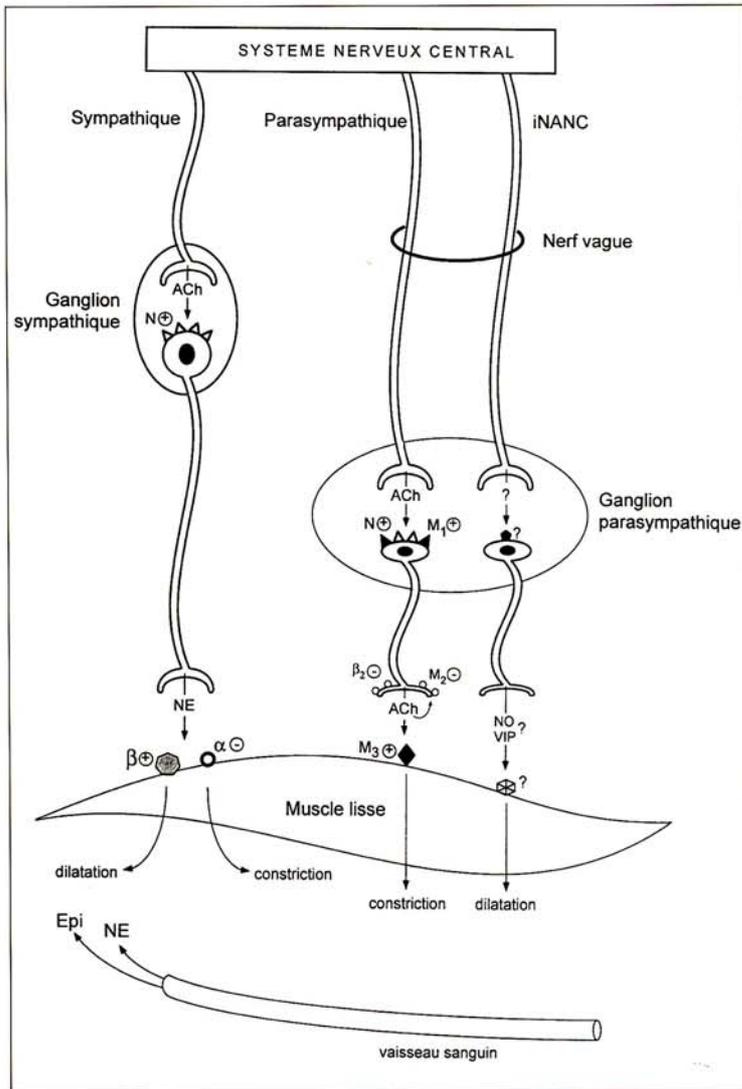


Figure 5

Contrôle nerveux des muscles lisses des voies respiratoires.

Le système parasympathique est le système bronchoconstricteur majeur chez tous les animaux, y compris chez l'homme. En parallèle, il existe deux systèmes inhibiteurs : le système parasympathique qui relaxe uniquement les muscles de la trachée et le système nonadrénergique non-cholinergique inhibiteur (iNANC) qui relaxe les muscles de la trachée et des grosses bronches. ACh = acétylcholine; N = récepteur nicotinique; M = récepteur muscarinique; a = récepteur alpha; b = récepteur bêta; NE = noradrénaline; Epi = adrénaline; VIP = peptide vasoactif intestinal; NO = oxyde nitrique.

(Fig. 5) active les récepteurs muscariniques des muscles lisses. Ce système se place dans le nerf vague et les ganglions se situent dans les parois des voies respiratoires.

L'administration d'un antagoniste muscarinique tel que l'atropine n'a aucun effet sur les muscles lisses respiratoires chez les chevaux sains, et cela aussi bien en pâture qu'à l'écurie. Il n'existe donc pas de tension dans les muscles lisses des voies res-

piratoires chez les chevaux en bonne santé (Robinson, 1993). En pâture, lorsque les chevaux atteints de MPOC sont en rémission clinique, l'atropine ne modifie pas la résistance qui est par ailleurs identique à celle d'un cheval sain. Par contre lorsqu'ils sont placés à l'écurie, dès l'apparition des signes cliniques, la résistance qui est alors augmentée diminue rapidement suite à l'administration d'atropine. Cette diminution de la résistance induite par

l'atropine indique qu'une grande partie de l'augmentation de l'obstruction des voies respiratoires chez les chevaux atteints de MPOC est le résultat de l'activation des récepteurs muscariniques (Broadstone *et al.*, 1988; 1991a).

Chez les chevaux atteints de MPOC en crise, l'utilisation à des fins thérapeutiques de substances anticholinergiques telles que l'atropine (Broadstone *et al.*, 1988) et l'ipratropium bromide (Robinson *et al.*, 1993) permet de diminuer efficacement la résistance des voies respiratoires, sans qu'une augmentation significative de la compliance dynamique ne soit observée (Broadstone *et al.*, 1991a). Le mécanisme exact responsable de cette activation n'est cependant pas encore connu. Différentes expériences (Broadstone *et al.*, 1991a; LeBlanc *et al.*, 1991) ont permis de rejeter l'hypothèse qui consistait à croire que, chez les chevaux atteints de MPOC, la réponse des muscles serait augmentée pour une même stimulation à l'acétylcholine. Le dysfonctionnement d'un ou plusieurs systèmes inhibiteurs jouerait un rôle dans l'augmentation de la libération d'acétylcholine par les nerfs. D'autre part, la libération d'acétylcholine est peut-être augmentée par un médiateur inflammatoire chez les chevaux affectés (Robinson, 1993).

Dans d'autres espèces, l'activation de récepteurs sensoriels interfère avec les muscles lisses via des arcs réflexes. Ceux-ci n'ont jamais été étudié chez les chevaux mais pourraient jouer un rôle important dans les phénomènes de bronchoconstriction, d'hyperproduction de mucus.

La libération d'acétylcholine par les nerfs parasympathiques post-ganglionnaires est de plus localement contrôlée. Ainsi la libération d'ACh par les nerfs post-ganglionnaires est inhibée par l'activation de récepteurs muscariniques préjonctionnels (Wang *et al.*, 1993) ainsi que par des récepteurs α_2 qui peuvent être stimulés par les catécholamines (Yu *et al.*, 1993) (Fig. 4). Les récepteurs muscariniques préjonctionnels appelés M2 répondent à un feedback négatif induit par l'ACh elle-même.

Autre système excitateur, le eNANC, est principalement localisé autour des vaisseaux sanguins et de l'épithélium; il semble rare dans les muscles lisses (Sonea *et al.*, 1994). De part sa localisation, il jouerait donc plutôt un rôle sur la circulation bronchique.

Parallèlement aux systèmes parasympathique et eNANC, il existe deux systèmes inhibiteurs, le système sympathique et le système inhibiteur nonadrénergique noncholinergique (iNANC). De grandes différences sont observées entre espèces quant à l'importance relative de ces deux systèmes et quant à leur localisation dans le tractus respiratoire. Chez le cheval, le système sympathique se localiserait uniquement au niveau des muscles de la trachée tandis que les nerfs du iNANC occuperaient la trachée et les bronches jusqu'à la troisième génération (Broadstone *et al.*, 1991a; LeBlanc *et al.*, 1991; Yu *et al.*, 1994a).

Les nerfs sympathiques produisent de la noradrénaline (NE) qui active les nombreux récepteurs β et quelques récepteurs α situés dans les muscles lisses respiratoires (Robinson, 1993). Les récepteurs β et α sont également activés par l'adrénaline (EPI) et la noradrénaline (NE) sécrétées par les surrénales et véhiculées par le sang. L'importance de l'activation des récepteurs β -adrénergiques lors d'une crise de MPOC a été démontrée par l'administration d'un β -bloquant tel que le propranolol (Scott *et al.*, 1988a). Chez les chevaux sains, l'inhalation d'un agoniste α -adrénergique ne provoque aucune bronchoconstriction, contrairement à ce qui est observé chez les chevaux MPOC et cela aussi bien en rémission que durant une phase d'exacerbation de la maladie (Scott *et al.*, 1988b). Cette différence de réaction semble plaider pour une modification de la population en récepteurs α -adrénergiques chez les animaux atteints de MPOC. Cette situation a été décrite en médecine humaine chez les personnes présentant de l'asthme (Barnes *et al.*, 1980). Ces récepteurs α 1-adrénergiques ne semblent par ailleurs ne pas jouer un rôle très important dans le processus de bronchoconstriction comme le démontre l'utili-

sation de prazosin, un antagoniste α 1-adrénergique, par aérosol. En effet, cette dernière n'est associée à aucune diminution de la résistance pulmonaire chez un cheval en crise (Scott *et al.*, 1988b).

Le système iNANC quant à lui se trouve dans le nerf vague avec le système parasympathique. Sa fonction et son importance relative dans le phénomène de relaxation des muscles lisses ne sont pas encore connus car le neurotransmetteur n'est pas déterminé avec certitude chez le cheval. Il n'existe dès lors aucun agent bloquant spécifique. Le peptide intestinal vasoactif (VIP) ainsi que le monoxyde d'azote (NO) ont été tous deux proposés comme neurotransmetteurs ou médiateurs du iNANC. A l'état actuel des recherches, il semblerait que le monoxyde d'azote soit le médiateur de ce système chez le cheval (Yu *et al.*, 1994a).

En plus de l'inhibition due aux systèmes nerveux sympathique et non adrénergique non cholinergique (iNANC), la contraction des muscles lisses de la trachée peut être inhibée par un facteur relaxant produit par l'épithélium des voies respiratoires (Tessier *et al.*, 1991). Bien que l'épithélium soit endommagé chez les chevaux atteints de MPOC, ce facteur relaxant est produit normalement et confère ainsi une protection supplémentaire aux bronchospasmes (Yu *et al.*, 1994b).

Inflammation

Au cours du 19^e siècle, la MPOC a été reconnue comme étant une entité inflammatoire (Derksen, 1993). Depuis, beaucoup d'investigations ont permis de définir clairement que les chevaux «poussifs» présentent une importante neutrophilie pulmonaire (Derksen *et al.*, 1985b; 1986; van den Ingh, 1986; Grünig *et al.*, 1989; Winder *et al.*, 1989). Cette constatation a des implications cliniques considérables, car le contrôle de la réponse inflammatoire devient dès lors un important objectif thérapeutique.

Chez les chevaux sains ainsi que les chevaux atteints de MPOC en phase de rémission, les macrophages et les lymphocytes constituent la majorité des cellules retrouvées dans le BAL

(Tremblay *et al.*, 1993). Une exacerbation aiguë de la pathologie (initialisée par une mise à l'écurie) est associée à une augmentation marquée du nombre de neutrophiles dans le BAL (Derksen *et al.*, 1985b; 1986; McGorum et Dixon, 1993). Cette augmentation ne s'accompagne cependant pas d'une neutrophilie sanguine (Olszewski *et al.*, 1993).

Lorsque ces mêmes chevaux sont placés en pâture loin de toute source d'allergènes, le nombre de neutrophiles dans le liquide récolté par BAL diminue dans la semaine qui suit. Chez certains de ces chevaux, une augmentation parallèle du nombre d'éosinophiles dans le BAL est observée.

Suite à l'administration par aérosol de *Faenia rectivirgula* (*Microspolyspora faeni*) ou d'*Aspergillus fumigatus*, les chevaux atteints de MPOC présentent des modifications de leur fonction respiratoire (McPherson *et al.*, 1979a; Derksen *et al.*, 1988; McGorum *et al.*, 1993a). La mise en box en présence de foin de mauvaise qualité de chevaux atteints de MPOC induit, dans les 90 minutes, une modification de la fonction pulmonaire; l'hypoxémie apparaît dans les 5 heures qui suivent la mise en box ainsi que l'augmentation du nombre de neutrophiles dans le BAL (McGorum *et al.*, 1993a). Lors de l'administration par aérosol de *F. rectivirgula* ou d'*A. fumigatus*, on observe également une augmentation du nombre de neutrophiles dans le BAL mais aucun signe de modification de la fonction pulmonaire (McGorum *et al.*, 1993a). Dès lors, la seule présence des neutrophiles dans le BAL ne semble pas suffisante pour expliquer l'altération de la fonction pulmonaire (Grünig *et al.*, 1986a; Derksen *et al.*, 1988; Fairbairn *et al.*, 1991). L'état d'activation de ces neutrophiles ainsi que la libération des médiateurs inflammatoires ont probablement une importance toute particulière dans ce processus inflammatoire (Tremblay *et al.*, 1993), comme cela a été démontré en médecine humaine, dans les cas de maladie «du poumon de fermier» (Vogelmeier *et al.*, 1993). L'activité phagocytaire et oxydative des neutrophiles et des macrophages des voies respiratoires des chevaux

atteints de MPOC est décuplée par rapport à ces mêmes phagocytes sanguins (Olszewski *et al.*, 1993). Cette activité augmentée conduit à penser que chez les chevaux «pous-sifs», il existe une hyperstimulation des cellules récoltées dans les sécrétions des voies respiratoires, mais l'origine de cette stimulation n'est pas connue à l'heure actuelle (Olszewski *et al.*, 1993).

Il n'est par ailleurs pas certain que les neutrophiles récoltés dans le liquide du BAL soient représentatifs des neutrophiles qui influencent directement la fonction respiratoire, à savoir ceux localisés dans la sous-muqueuse aux abords des vaisseaux sanguins, des nerfs et des muscles lisses.

Une fois les cellules inflammatoires comme les mastocytes, les neutrophiles et les éosinophiles activées, celles-ci libèrent de nombreux médiateurs issus de leurs granules cytoplasmiques et des phospholipides membranaires. Les principaux sont l'histamine, la sérotonine, les eicosanoïdes c'est-à-dire les prostaglandines, et leucotriènes et le PAF. De plus, elles libèrent des radicaux libres qui amplifient le processus inflammatoire (Robinson et Wilson, 1989; Sanders *et al.*, 1995). Les protéases libérées principalement par les neutrophiles et par certaines bactéries pourraient jouer un rôle important car l'activité protéasique semble étroitement liée au nombre de neutrophiles dans les sécrétions trachéales (Grünig *et al.*, 1985).

La β -glucuronidase, une enzyme lysosomiale, voit sa concentration augmenter dans les sécrétions trachéales des chevaux atteints de MPOC. Cette augmentation est soit le reflet d'une synthèse plus importante d'enzymes lysosomiales dans les neutrophiles, soit le reflet de la dégranulation d'autres cellules du système respiratoire telles que les macrophages (Maisi *et al.*, 1994).

Le dosage de l'activité d'enzymes protéolytiques et anti-protéolytiques diverses dans le sérum (Breeze *et al.*, 1977; Matthews, 1979) et dans les sécrétions trachéales (Grünig *et al.*, 1986a) de chevaux atteints de MPOC n'a pas permis de démontrer que ces dernières pouvaient jouer un rôle pathologique significatif.

Des études se sont également penchées sur les inhibiteurs des protéases : principalement l' α -1 antitrypsine (API). Aucune déficience génétique n'a pu être mise en évidence chez les chevaux atteints de MPOC (Matthews, 1979). Paradoxalement, une augmentation significative de l'API dans le liquide de surnageant des sécrétions pulmonaires récoltées par lavage bronchoalvéolaire est observée chez les chevaux atteints de MPOC présentant des signes cliniques, tandis que chez ces mêmes chevaux en rémission la concentration en API est normale (Milne *et al.*, 1994b). Une augmentation parallèle d'albumine dans les sécrétions des voies respiratoires permet de soutenir que la majorité de l'API est dérivée du plasma et qu'elle atteint la lumière des voies respiratoires par transudation (Milne *et al.*, 1994a; 1994b).

Les eicosanoïdes

L'acide arachidonique est le principal acide gras libéré lors de l'hydrolyse de la bicouche phospholipidique membranaire. Une fois libéré, l'acide arachidonique se transforme en une série de métabolites actifs, les eicosanoïdes (Fig. 6).

Issus de la voie de la cyclo-oxygénase, les prostanoides ont pour principal effet d'attirer de nouveaux neutrophiles sanguins vers les poumons. Ils augmentent également la perméabilité vasculaire et la production

de mucus. De nombreux métabolites issus de la biotransformation de l'acide arachidonique sous l'action des cyclo-oxygénases ont été étudiés dans le plasma et dans le liquide récolté par BAL chez des chevaux atteints de MPOC. Le thromboxane B2 (Tx_{B2}) est le seul métabolite dont la concentration augmente dans le plasma des chevaux MPOC après exposition à de la poussière de foin et de paille (Gray *et al.*, 1989). Le blocage de l'activité cyclo-oxygénase par un anti-inflammatoire non stéroïdien tel que la flunixin méglumine empêche cette augmentation de Tx_{B2} dans le plasma sans toutefois contrôler l'apparition de la bronchoconstriction, ni de l'hyperactivité des voies respiratoires (Gray *et al.*, 1989). Dans le liquide récolté par BAL, seules les concentrations en PGE₂ et PGF₂ sont significativement augmentées chez les chevaux lors des épisodes aigus de la maladie (Watson *et al.*, 1990; 1992). Globalement, puisque le blocage de leur synthèse ne modifie pas les signes cliniques lors de la provocation d'une crise, il semble que les prostanoides ne jouent pas un rôle prépondérant dans la pathogénie de la maladie (Gray *et al.*, 1989).

Les leucotriènes, issus du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la lipoxygénase, sont formés principalement à partir des membranes phospholipidiques des leucocytes et des macrophages et agissent

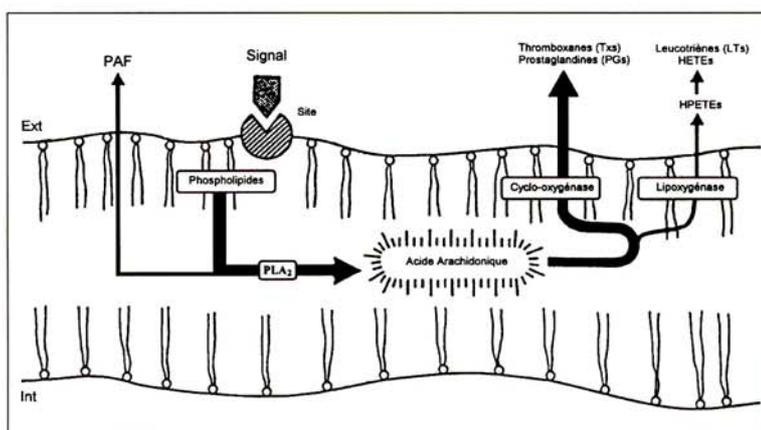


Figure 6

La voie de l'acide arachidonique dans la cascade de l'inflammation.

L'induction de la synthèse de médiateurs néoformés à partir de l'acide arachidonique conduit à la production de prostaglandines et de leucotriènes, entre autres. Ces médiateurs agissent directement sur les tissus environnants. Ainsi, au niveau des poumons, ils provoquent une bronchoconstriction immédiate et facilitent l'apparition d'œdème muqueux et d'hypersecretion.

strictement localement. Ainsi, même si leurs taux ne sont pas augmentés dans les BAL lors d'une crise (Watson *et al.*, 1992), il ne faut pas exclure que ces substances jouent un rôle important dans la pathogénie de la MPOC. En effet, les neutrophiles sont de grands producteurs de leucotriènes dans l'espèce équine; il semblerait logique d'avoir une concentration élevée dans le BAL des chevaux atteints de MPOC en crise. Il est donc probable que les leucotriènes soient rapidement détruites dans la lumière bronchique (Watson *et al.*, 1992).

Par contre, la production pulmonaire d'acide 15-hydroxyeicosatétraénoïque (15-HETE) est fortement stimulée chez les chevaux atteints de MPOC en rémission, elle est encore plus importante lors d'une crise, tout comme cette augmentation est observée chez les sujets asthmatiques (Gray *et al.*, 1992b). Bien que le 15-HETE possède quelques actions pro-inflammatoires telles que l'augmentation de la production de mucus et la capacité potentielle d'induire la contraction des muscles lisses (Hoogsteden et Van Hal, 1991), ce médiateur est reconnu actuellement comme étant avant tout anti-inflammatoire. Ainsi, chez l'homme, il inhibe la voie de la cyclo-oxygénase vasculaire (Setty et Stuart, 1986), modifie l'activité de la lipoxigénase et la production de leucotriènes (Vanderhoek *et al.*, 1980a; 1980b). L'augmentation des taux plasmatiques de 15-HETE chez les chevaux atteints de MPOC pourrait donc être un moyen de protection mis en œuvre contre les processus inflammatoires.

Le PAF a été peu étudié dans l'espèce équine. Il possède entre autre la propriété d'agréger les plaquettes sanguines (Saunders *et al.*, 1987) et d'induire la libération de leur contenu (histamine, sérotonine) (Voelkel *et al.*, 1986). Il est également un puissant médiateur de l'inflammation sécrété par de multiples cellules. Il est capable de moduler et d'amplifier la cascade de l'inflammation. Bien étudié en médecine humaine notamment, le PAF, lorsqu'il est inhalé, induit chez l'homme sain des symptômes similaires à ceux observés lors d'une crise d'asthme (Cuss *et al.*, 1986).

L'histamine

L'histamine est stockée dans les granules cytoplasmiques des mastocytes et des basophiles. Divers stimuli peuvent provoquer l'exocytose de ce contenu granulaire. Une fois libérée, l'histamine induit très rapidement la contraction des muscles lisses, une hyperperméabilité vasculaire et une sécrétion muqueuse accrue dans les poumons.

Son administration par voie intraveineuse ou par inhalation permet d'objectiver l'état de réactivité des bronches. En médecine humaine, les sujets sains présentent des manifestations asthmatiformes après l'inhalation de doses d'histamine 20 fois supérieures à celles nécessaires pour obtenir les mêmes résultats chez des asthmatiques.

Chez les chevaux, l'administration d'histamine par voie intraveineuse ou par inhalation provoque l'apparition de signes cliniques similaires à ceux observés lors d'une crise de MPOC (Klein et Deegen, 1986a). Seuls les chevaux atteints de MPOC en phase aiguë présentent une hyperréactivité se traduisant par une sensibilité exagérée à l'histamine (Derksen *et al.*, 1985a; 1985c; Doucet *et al.*, 1991b). Lorsque ces mêmes chevaux sont en rémission clinique, la réponse à l'histamine est identique à celle observée chez les chevaux sains (Derksen *et al.*, 1985a).

L'histamine peut induire une vasoconstriction ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire contribuant de cette manière aux désordres hémodynamiques pulmonaires et à la formation d'œdème pulmonaire. Elle induit également une augmentation de la sécrétion de mucus chez l'homme (Lundgren et Shelhamer, 1990). Chez le cheval, l'augmentation de la production de mucus semble due aussi bien à la stimulation des récepteurs H1 que par celle des récepteurs H2 (Tessier *et al.*, 1991). L'obstruction des voies respiratoires produite par l'histamine chez les chevaux peut dès lors être à la fois le résultat du bronchospasme, de l'œdème et de la production de mucus. Cependant, l'administration d'antihistaminiques n'apporte rien dans la plupart des cas (Beech, 1991).

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est localisée dans les cellules chromaffines du tractus gastro-intestinal, dans les plaquettes sanguines et les mastocytes. Durant les réactions d'hypersensibilité, elle est libérée par les mastocytes et les plaquettes agrégées. La sérotonine induit des contractions des muscles lisses et la disjonction des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins provoquant l'œdème tissulaire.

Les cytokines

Les cytokines constituent un groupe de médiateurs polypeptidiques transmettant des signaux de cellule à cellule. De concert avec d'autres substances, elles sont le support du langage moléculaire de l'inflammation et de l'immunité. Elles jouent probablement un rôle dans la coordination et l'exécution des réactions de défense vis-à-vis d'infections ou d'agressions diverses. Comme les hormones, les cytokines peuvent agir à distance lorsqu'elles sont sécrétées en quantité suffisante dans le courant circulatoire mais, le plus souvent, elles agissent vraisemblablement dans le micro-environnement. Leurs implications n'ont pas encore été étudiées chez le cheval dans le cadre de la MPOC. Néanmoins, il a été démontré en médecine humaine que les complexes immuns et les lipopolysaccharides sont capables de stimuler la libération de cytokines (Kelley, 1990) et que celles-ci jouent des rôles essentiels dans la réponse inflammatoire et dans l'immunité cellulaire notamment.

Le complément

Le complément a été découvert à la fin du siècle dernier lorsque plusieurs auteurs ont constaté que le sérum d'animaux convalescents d'une infection bactérienne était capable de lyser les bactéries responsables de l'infection grâce à deux substances : d'une part l'anticorps qui agit spécifiquement et d'autre part, une substance non spécifique, le complément, présente dans le sérum en dehors de toute immunisation. Le complément est formé d'un ensemble complexe d'une vingtaine

de composants, représentant environ 5 % des protéines sériques. La majeure partie de ses composants sont des protéases. Ce système d'enzymes complètent de façon non spécifique les effets immunologiques spécifiques des anticorps en remplissant 3 fonctions essentielles : l'activation cellulaire, la cytolysse et l'opsonisation. Les protéines du complément forment 2 cascades enzymatiques reliées entre elles, et qui sont appelées respectivement la voie classique et la voie alterne. Le complément, outre sa participation à la défense contre les agents infectieux, intervient également au niveau de la réaction inflammatoire non spécifique par l'action des anaphylatoxines, en induisant une augmentation de la perméabilité vasculaire et la chimiotaxie des polynucléaires. Il entraîne la contraction des muscles lisses, la dégranulation des mastocytes, l'activation des neutrophiles ainsi que la margination et le chimiotactisme des neutrophiles. La contraction des muscles lisses est encore augmentée par l'histamine libérée par la dégranulation des mastocytes. L'activation de la cascade du complément pourrait être une composante importante dans le processus inflammatoire de la crise de MPOC (Halliwell et Gorman, 1989).

Les radicaux libres

Des facteurs tels que les bactéries, les complexes immuns, le complément, le PAF ainsi que de nombreux médiateurs de l'inflammation entraînent une série de réactions oxydatives en chaîne déclenchées par une stimulation appropriée de la membrane des cellules inflammatoires. Cette activation métabolique respiratoire (respiratory burst) induit notamment la génération de radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROL) (Pastoret *et al.*, 1990).

Ainsi, chez l'homme, l'irritation provoquée par certaines particules de poussières est capable de provoquer l'activation des neutrophiles et des macrophages pulmonaires, qui libèrent, entre autres, des ROL (Cantin *et al.*, 1988). La production de ROL par les macrophages et les leucocytes pulmonaires chez les asthmatiques augmente parallèlement à

l'hyperréactivité des voies respiratoires. L'inhalation de ROL induit d'ailleurs une hyperréactivité *in vivo*. De plus, les ROL peuvent provoquer des lésions épithéliales et endothéliales, de l'hypersécrétion de mucus, la synthèse de PAF en plus de la bronchoconstriction et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, cette dernière favorisant la formation d'œdèmes (Doelman et Bast, 1990).

Chez les chevaux MPOC, l'activation métabolique respiratoire des phagocytes récoltés par BAL est dix fois plus importante que celle des phagocytes sanguins; alors qu'il n'y a aucune différence entre les phagocytes sanguins des chevaux sains de ceux qui sont atteints de MPOC (Olszewski *et al.*, 1993). Il est donc probable que les ROL soient impliqués dans la pathogenèse de la crise de MPOC, plus particulièrement dans les phénomènes inflammatoires et destructifs, mais d'autres études sont nécessaires pour objectiver leur implication dans cette pathologie.

Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité des voies respiratoires n'est autre qu'une bronchoconstriction exagérée en réponse à des stimuli non-spécifiques tels que de l'air froid, des poussières, de la fumée, de l'ammoniac, ... (Boushey *et al.*, 1980; Laitinen *et al.*, 1991). En médecine humaine, l'inhalation d'histamine ou d'autres agonistes comme la métagoline est utilisée pour évaluer le degré d'hyperréactivité des voies respiratoires. Ces tests de provocation bronchique servent de méthodes de diagnostic (Cockcroft *et al.*, 1977; Armstrong *et al.*, 1986). Des techniques similaires sont utilisées en médecine équine afin d'objectiver l'hyperréactivité des chevaux (Derksen *et al.*, 1985a; 1985c; Armstrong *et al.*, 1986; Klein et Deegen, 1986a; Robinson *et al.*, 1986; Doucet *et al.*, 1991b; Fairbairn *et al.*, 1993).

Chez les chevaux atteints de MPOC, l'hyperréactivité est uniquement le fait d'une exacerbation de la maladie (Armstrong *et al.*, 1986; Robinson *et al.*, 1986; Robinson et Wilson, 1989), contrairement à ce qui est observé en médecine humaine chez les personnes asthmatiques

(Derksen *et al.*, 1985a; Robinson *et al.*, 1986). En effet, en période de rémission clinique lorsque les chevaux sont maintenus en pâture loin de tout allergène, la réactivité de leurs voies respiratoires est identique à celle observée chez les chevaux sains (Derksen *et al.*, 1985c; Armstrong *et al.*, 1986; Fairbairn *et al.*, 1993). Après quelques heures de contact avec des poussières de foin, une hyperréactivité se développe parallèlement à l'apparition des signes cliniques (Fairbairn *et al.*, 1993) et de l'inflammation des voies respiratoires (Derksen *et al.*, 1985c; Armstrong *et al.*, 1986; Fairbairn *et al.*, 1993). Cette réactivité exagérée des voies respiratoires persiste au moins 3 jours après le contact avec l'allergène (Fairbairn *et al.*, 1993) puis s'atténue de manière à disparaître dans les deux semaines qui suivent la remise en pâture (Robinson *et al.*, 1986).

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer l'origine de l'hyperréactivité. Pendant longtemps on a supposé, tout comme en médecine humaine, que la diminution du calibre des voies respiratoires, se traduisant par une augmentation de la variation maximale de la pression pleurale (ΔmaxPpl), était la cause de cette réactivité excessive (Derksen *et al.*, 1985a). Il est clairement démontré que chez les chevaux sains une inhalation d'histamine, de métagoline ou d'acide citrique provoque une bronchoconstriction sans que celle-ci ne soit accompagnée d'hyperréactivité bronchique (Armstrong *et al.*, 1986; Robinson *et al.*, 1986; Fairbairn *et al.*, 1993). De même, des chevaux atteints de MPOC peuvent présenter de l'hyperréactivité des voies respiratoires quelques jours après une stimulation antigénique tout en ne présentant plus aucun signe clinique (Fairbairn *et al.*, 1993). A la vue de ces résultats, il est évident que l'hyperréactivité bronchique ne peut être entièrement expliquée par la modification du calibre des voies respiratoires (Derksen *et al.*, 1985a; Armstrong *et al.*, 1986; Klein et Deegen, 1986a; Fairbairn *et al.*, 1993). Cependant, une étude comprenant 6 chevaux atteints de MPOC a mis en évidence la corrélation qui existe entre la

sévérité de la réponse des voies respiratoires lors de l'inhalation d'allergènes (évaluée par la Δ_{maxPpl}) et le développement de l'hyperréactivité des voies respiratoires (Fairbairn *et al.*, 1993). Une observation similaire a été faite en médecine humaine chez des sujets asthmatiques (Cockcroft *et al.*, 1977). Bien que cela semble vérifié pour un groupe d'individus, la relation de cause à effet ne peut se faire pour un individu seul, et cela aussi bien en médecine humaine (Josephs *et al.*, 1989) que dans le cas des chevaux atteints de MPOC (Fairbairn *et al.*, 1993).

En médecine humaine, chez les sujets asthmatiques, on considère que l'inflammation des voies respiratoires contribue aux symptômes et à l'hyperréactivité bronchique (Alabaster et Moore, 1993). C'est pourquoi beaucoup d'études sont effectuées sur les relations entre les médiateurs de l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique. Ainsi le PAF administré par voie exogène est le médiateur qui reproduit le plus fidèlement les symptômes cliniques de l'asthme ainsi que de l'hyperréactivité bronchique (Alabaster et Moore, 1993). Mais des études récentes démontrent qu'en administrant par inhalation ou par voie orale des substances anti-PAF telles que le WEB 2086, on ne peut empêcher l'apparition d'aucun symptôme suite à une stimulation antigénique ni empêcher l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique suite à une stimulation par des agonistes (Alabaster et Moore, 1993). Chez les chevaux atteints de MPOC, la relation précise qui existe entre l'inflammation, la réactivité des voies respiratoires et les symptômes cliniques n'est pas encore connue avec certitude.

Les dommages épithéliaux ou le dysfonctionnement des cellules épithéliales semblent contribuer à l'augmentation de la réactivité des muscles lisses des voies respiratoires (Derksen *et al.*, 1985c; Jeffery *et al.*, 1989; Olson *et al.*, 1989; Buechner-Maxwell, 1993b). Les lésions épithéliales ont pour effet de modifier l'osmolarité des sécrétions, désorganisant ainsi la barrière constituée par les sécrétions normales des voies respiratoires et les cellules épithéliales. De plus les cellules épithéliales en-

dommagées libèrent des médiateurs de l'inflammation (Barnes, 1989).

Il a également été proposé que l'hyperréactivité des bronches chez les asthmatiques humains soit le résultat d'une diminution de l'influence inhibitrice du système nerveux sympathique (Buechner-Maxwell, 1993b). Mais chez le cheval atteint de MPOC, une expérience *in vitro* a démontré que les muscles lisses répondent normalement aux substances β -adrénergiques. L'hyperréactivité de ces animaux ne résulte donc pas d'une altération de la réponse à une stimulation β -adrénergique (LeBlanc *et al.*, 1991). Les mêmes auteurs suggèrent que l'autre système inhibiteur, le système iNANC, puisse jouer un certain rôle dans la pathogénie de l'hyperréactivité.

S'ajoutent à cela les différents rôles que peuvent jouer certains médiateurs tels que l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, le PAF et les médiateurs issus de la cascade du complément.

ANATOMOPATHOLOGIE

A l'ouverture de la cage thoracique, le poumon du cheval atteint de MPOC peut apparaître hyperinsufflé mais le plus souvent il aura un aspect normal (Cook et Rossdale, 1963; Viel, 1983; Beech, 1991). L'emphysème, terme utilisé par certains pour décrire ces symptômes (Gillespie *et al.*, 1966; Eyre, 1972), n'est que très rarement observé (Breeze et Heaves, 1979; Wilkie, 1982; Genetzky et Loparco, 1985; Derksen, 1991). Il s'agit plutôt d'une hyperinflation des alvéoles qui est réversible (Breeze et Heaves, 1979). Par contre, on note souvent un excès de mucus dans la trachée et les voies principales. Chez beaucoup d'espèces et particulièrement chez l'homme, la MPOC a pour résultat une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire) qui entraîne, à la longue, une hypertrophie ventriculaire droite («*cor pulmonale*») et une insuffisance cardiaque droite (Macnee, 1994). Chez le cheval atteint de MPOC, bien qu'une augmentation significative de la pression artérielle pulmonaire soit invariable-

ment observée lors d'une crise (Dixon, 1978; Muylle *et al.*, 1984), aucune dilatation du cœur droit n'est constatée (Dixon *et al.*, 1982). Cela s'explique probablement par le fait que l'hypertension pulmonaire soit réversible (Dixon *et al.*, 1982) et disparaisse pendant les périodes de rémission.

En ce qui concerne l'examen microscopique, les principales lésions sont situées au niveau des petites voies respiratoires (moins de 2 mm de diamètre) et des alvéoles (Breeze et Heaves, 1979; Viel, 1983; Kaup *et al.*, 1990b) (Figs 7a et 7b). C'est ainsi qu'au niveau des bronchioles, une infiltration de cellules inflammatoires, principalement des neutrophiles, une dégénérescence des cellules de Clara accompagnée d'une métaplasie des cellules à mucus est remarquée. Dans les cas les plus sévères, les cellules de Clara sont remplacées par des cellules à mucus, ce qui accentue encore la production anormale de mucus (Kaup *et al.*, 1990b). L'augmentation de la production de mucus est en partie due à une stimulation des cellules à mucus et des glandes de la sous-muqueuse par des médiateurs de l'inflammation et par une stimulation, du système parasympathique principalement. De plus, les propriétés rhéologiques du mucus sont modifiées dans le MPOC équin comme dans toutes pathologies s'accompagnant d'un processus inflammatoire. Le mucus est plus visqueux et la présence de sécrétions purulentes en modifie aussi son élasticité (Dixon, 1992). Au niveau des alvéoles, il y a présence de nécrose des cellules épithéliales de type I et de fibrose alvéolaire accompagnée d'une transformation de certaines cellules épithéliales de type II (Kaup *et al.*, 1986; 1990b). Une hyperinflation des alvéoles est également constatée, celle-ci est accompagnée d'une augmentation du nombre des pores de Köhn permettant une ventilation collatérale (Kaup *et al.*, 1986; 1990b). Néanmoins, la destruction des parois alvéolaires est rarement observée (Breeze et Heaves, 1979; Kaup *et al.*, 1986). Dans certains cas, une accumulation de macrophages alvéolaires est observée (Kaup *et al.*, 1986; Naylor *et al.*,

1992). Toutes ces lésions sont d'autant plus marquées que la pathologie est sévère (Viel, 1983; Drommer *et al.*, 1986; Viel, 1986).

Ainsi la production excessive de mucus et l'hyperplasie épithéliale contribuent à l'obstruction de la lumière des voies respiratoires profondes (Viel, 1983).

Au niveau de l'épithélium des larges voies respiratoires (trachée, bronches et bronchioles à parois cartilagineuses), bon nombre de cellules ciliées sont remplacées par des cellules non-ciliées indifférenciées (Drommer *et al.*, 1986; Kaup *et al.*, 1990a). Cette raréfaction des cils entraîne une perturbation majeure de la clairance mucociliaire, ce qui explique que l'endoscopie permet de visualiser des placards de mucus stagnant dans la trachée et les bronches. Bien que ces observations ne soient pas effectuées chez tous les chevaux atteints de MPOC, on constate généralement une concordance étroite entre les lésions microscopiques et la sévérité de la maladie (Kaup *et al.*, 1990a).

De plus, par une technique immunohistochimique, une augmentation progressive de cellules présentant des récepteurs pour IgA et IgG (Fc) est observée dans le parenchyme pulmonaire autour des vaisseaux sanguins et des bronchioles. Cette même technique a permis d'observer une augmentation du nombre de lymphocytes, probablement des lymphocytes T, produits suite à une stimulation antigénique (Winder et von Fellenberg, 1988). Ces immunoglobulines peuvent être en partie responsables des lésions des voies respiratoires et, suite à l'activation du complément, peuvent entraîner l'appel de neutrophiles. Le rapport IgA/albumine dans les sécrétions bronchiques est supérieur chez les chevaux atteints de MPOC par rapport aux chevaux sains, ce qui suggère qu'il y a augmentation de la production locale d'IgA (Mair *et al.*, 1988). De plus, l'augmentation importante du rapport IgA/albumine dans les sécrétions trachéales des chevaux «poussifs» par rapport aux valeurs sériques indique la présence de complexes anticorps-antigènes capables d'initialiser entre

autre l'activation du complément (Mair *et al.*, 1988).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic précis de la MPOC et l'évaluation du handicap respiratoire qui en résulte ne sont pas faciles à poser chez des chevaux à des stades peu avancés ou subcliniques de la maladie. Bien que plusieurs techniques d'investigations ne soient disponibles que dans des centres de recherche et des laboratoires, d'autres sont plus accessibles et donnent déjà des informations utiles d'un point de vue thérapeutique sur le terrain.

Le cas le plus aisément diagnostiquable est évidemment celui du cheval qui lorsqu'il est en pâture ne présente aucun signe d'intolérance à l'effort mais qui après un séjour plus ou moins long dans un box en présence de foin et/ou de paille montre de façon variable de l'intolérance à l'effort, de la toux, du jetage bilatéral et, dans les cas les plus graves, une détresse respiratoire marquée par une expiration en deux temps. Le diagnostic peut être confirmé avec certitude grâce à une injection intraveineuse d'un bronchodilatateur tel que l'atropine (0,02 mg/kg de poids vif) (Beech, 1988; Thomson et McPherson, 1988). Chez les chevaux MPOC présentant une crise, l'amélioration clinique est évidente dans les 10 minutes qui suivent l'administration intraveineuse. Ce même animal alors placé dans un environnement strictement protégé de toute source d'allergènes redeviendra asymptomatique pour peu que les lésions causées par les crises ne soient pas irréversibles.

Pour les chevaux asymptomatiques ou ceux qui sont à un stade moins avancé de la maladie, le diagnostic peut être très difficile à poser. L'anamnèse joue parfois un rôle déterminant et permet alors un diagnostic de présomption que les examens complémentaires permettront d'affiner.

Auscultation et Percussion

Chez les chevaux atteints de MPOC pour lesquels le seul signe clinique est une diminution de la tolérance à l'effort, l'auscultation est pratique-

ment toujours normale. Toutefois, la possibilité de mettre en évidence des bruits respiratoires anormaux à l'auscultation peut être accentuée par l'utilisation d'un sac ré-inspiratoire ou suite à un exercice. Les anomalies peuvent être particulièrement apparentes à la fin de l'expiration quand les voies aériennes sont rétrécies par l'obstruction, ce qui entraîne une augmentation de la turbulence de l'air (Viel, 1985). Dans les cas les plus sévères, une variété de bruits respiratoires accessoires peut être entendue, incluant du cornage pendant toute la respiration et plus rarement des crépitements. Il est important de comprendre que l'auscultation est seulement un test qualitatif et ne permet pas d'évaluer la sévérité de la pathologie pulmonaire présente. Néanmoins, particulièrement après un effort ou l'épreuve du sac, elle peut aider à détecter la présence de sécrétions dans la trachée ou d'un rétrécissement au passage de l'air. Il est à remarquer que l'utilisation d'un sac ré-inspiratoire peut induire une quinte de toux chez les chevaux dont la réactivité bronchique est exacerbée.

La percussion peut aussi être utile. Dans les cas peu sévères de MPOC, la percussion du thorax est habituellement normale. Pour les cas plus avancés, cet examen peut révéler une augmentation de l'aire pulmonaire dans sa portion caudodorsale ainsi que la présence de sons plus résonnants, suggérant une hyperinflation pulmonaire. Comme signalé plus haut, rappelons ici que l'emphysème est une très rare découverte d'autopsie mais qu'elle est néanmoins décrite (Cook et Rosedale, 1963).

Endoscopie

L'examen endoscopique des voies respiratoires permet de visualiser la quantité de sécrétions présentes dans les voies respiratoires, d'évaluer la sensibilité de celles-ci et permet également d'effectuer des lavages bronchoalvéolaires nécessaires pour étudier la nature des cellules. Grâce à la longueur de certains endoscopes, le clinicien peut évaluer les voies respiratoires au-delà de la carina.

Chez les chevaux atteints de MPOC, les voies respiratoires supérieures sont habituellement normales, même si parfois de l'exsudat remontant de la trachée peut recouvrir le pharynx. Chez la plupart des chevaux sains, le passage de la fibre optique de l'endoscope du larynx jusque dans la trachée s'effectue sans, ou presque, provoquer de toux. Chez les chevaux atteints de MPOC, l'introduction de l'endoscope dans la trachée induit très fréquemment des quintes de toux, suggérant ainsi une irritabilité exacerbée des voies respiratoires. De plus, chez la majorité de ces chevaux, une quantité variable de sécrétions est visualisée dans la trachée (MacNamara *et al.*, 1990). L'évaluation cytologique de ces sécrétions récoltées par lavage trachéal confirme qu'il s'agit le plus souvent d'un exsudat muco-purulent plutôt qu'une quantité excessive de mucus. Chez certains chevaux, l'exsudat trachéal est seulement apparent immédiatement après effort. Chez les chevaux atteints de MPOC, les voies centrales n'apparaissent pas enflammées, mais de l'exsudat est présent dans leurs lumières, ce qui souligne l'importance de prélever les sécrétions par BAL comme précisé dans le chapitre ci-dessous.

Radiographie

La radiographie du thorax du cheval adulte requiert un équipement généralement non disponible chez le praticien équin. Même avec le matériel le plus puissant, le détail radiographique est faible. Toutefois, lorsque l'équipement permet la réalisation d'images pulmonaires, chez les chevaux atteints de MPOC, les radiographies du thorax révèlent un élargissement du champ pulmonaire dont la radiodensité est variable. Cependant, lorsqu'une pathologie pulmonaire est induite expérimentalement chez le cheval, la preuve a été faite que les anomalies radiologiques apparaissent bien après que les lésions soient installées dans le poumon. Dès lors, les radiographies thoraciques permettent plutôt de distinguer les cas de MPOC des autres pathologies pulmonaires. Par contre, elles n'apportent qu'une aide

limitée dans la détection des cas précoces ou subcliniques de MPOC.

Cytologie

Le BAL est une méthode relativement simple et peu coûteuse permettant de récolter les cellules et molécules des voies respiratoires profondes (Beech, 1989; Fogarty, 1990; Sweeney et Beech, 1991; Vrins *et al.*, 1991; McGorum et Dixon, 1994). Fréquemment appliqué en médecine humaine, le lavage bronchoalvéolaire a été adapté en médecine équine pour la première fois en 1980 (Viel, 1983; Derksen *et al.*, 1986) et depuis son utilisation s'est largement répandue aussi bien en recherche qu'en clinique (Lapointe *et al.*, 1994). Le lavage est effectué soit en utilisant un long endoscope (> 2 mètres) ou un tube à lavage bronchoalvéolaire, l'opération s'effectuant alors à l'aveugle. Afin de minimiser le réflexe de toux et de défense lors du passage de l'endoscope, les chevaux sont tranquilisés. Pour les chevaux les plus irrités ou les plus sensibles, une instillation d'anesthésique local (lidocaïne à 0,4 %) à hauteur de la carina peut être effectuée afin de faciliter le passage de l'endoscope dans les bronches (Sweeney et Beech, 1991). C'est le diamètre de l'endoscope ou du tube qui détermine dans quelle génération de voies respiratoires l'extrémité ira se coincer. Ainsi, pour un endoscope de 8 mm de diamètre, chez un cheval adulte, l'extrémité de l'endoscope se coince au niveau de la 4^e génération des voies respiratoires (Sweeney et Beech, 1991). Une fois que l'endoscope ou le tube est bloqué, 300 à 500 ml, selon les auteurs, de solution saline isotonique stérile à 37° C sont envoyés et directement réaspirés sous pressions positive puis négative, respectivement. En moyenne, 50 % du liquide est ainsi récupéré (McGorum et Dixon, 1994). La cytologie effectuée à partir du liquide récolté par BAL apporte des renseignements intéressants quant à la présence ou non de cellules inflammatoires et de leur type dans les voies respiratoires profondes. L'importance clinique du nombre de cellules nucléées récoltées dans le lavage est très difficile à interpréter étant donné l'existence

de grandes variations individuelles (Derksen *et al.*, 1985b).

Une neutrophilie pulmonaire caractérise tous les chevaux atteints de MPOC présentant des signes de maladie (Derksen *et al.*, 1985b; McGorum *et al.*, 1993a). Le nombre des neutrophiles dans le BAL des chevaux atteints de MPOC tourne autour de 61,5 à 184 cellules/ μ l (Derksen *et al.*, 1987; Mair, 1987) ce qui représente 58 à 60 % des cellules nucléées (Derksen *et al.*, 1987; Naylor *et al.*, 1992); alors que chez les chevaux sains, le nombre absolu de neutrophiles se situe entre 4,4 et 8,9 cellules/ μ l (Derksen *et al.*, 1987; Mair, 1987; Naylor *et al.*, 1992), soit environ 5 % des cellules nucléées totales (Sweeney et Beech, 1991). Cette augmentation du nombre de neutrophiles est en rapport avec la sévérité des lésions pulmonaires (Viel, 1983; Vrins et Doucet, 1995). La neutrophilie pulmonaire est un très bon indicateur de MPOC car elle est plus sensible que l'examen clinique, que l'analyse des gaz sanguins et que les tests de fonction pulmonaire (McGorum et Dixon, 1994), d'autant plus que le profil cytologique des chevaux atteints d'affections inflammatoires pulmonaires autre que la MPOC est tout à fait différent (Moore *et al.*, 1995). Le nombre total de cellules dans le BAL des chevaux présentant des signes cliniques de MPOC n'est pourtant pas significativement augmenté (Derksen *et al.*, 1985a; Naylor *et al.*, 1992) car le nombre de lymphocytes et de macrophages n'augmente pas, voire diminue (Derksen *et al.*, 1985a; Naylor *et al.*, 1992; McGorum et Dixon, 1993). Dans de rares cas de MPOC, parallèlement à l'augmentation du nombre de neutrophiles, certains chevaux MPOC symptomatiques présentent une légère augmentation du nombre de mastocytes (Viel, 1983; Derksen *et al.*, 1985b; Winder et von Fellenberg, 1990), de cellules épithéliales ciliées desquamées (Viel, 1983; Deconto, 1986; Vrins et Doucet, 1995) et/ou d'éosinophiles (Viel, 1983; Derksen *et al.*, 1985b). En médecine humaine, l'élévation du pourcentage de mastocytes suggère une exposition récente à un allergène et une réponse

allergique de type I (Hunninghake *et al.*, 1979).

Les résultats des analyses phénotypiques des sous-populations de lymphocytes dans le BAL sont différents entre les chevaux présentant une affection respiratoire d'origine inflammatoire et les chevaux atteints de MPOC (McGorum *et al.*, 1993c). Bien que la majorité des lymphocytes retrouvés dans le BAL de ces deux types de chevaux soient des lymphocytes T, les chevaux atteints de MPOC présentent une plus grande proportion de cellules CD5+/CD8- (sensées représenter les cellules CD4+ helper) et une plus faible proportion de cellules T suppressives (CD4-/CD8+), en comparaison à une population contrôlée (McGorum *et al.*, 1993c). Ce profil semble refléter le piégeage des cellules T helper dans les poumons, pouvant résulter de l'exposition antigénique (Jeffery *et al.*, 1989).

Dans les cas chroniques de MPOC (Doucet et Ford-Hutchinson, 1992), des cellules géantes de type Langhans (Deconto, 1986; Vrins et Doucet, 1995) et des spirales de Curshmann qui représentent les bouchons de mucus délogés des petites voies respiratoires (Viel, 1983; Vrins et Doucet, 1995) sont aussi observées. Des spores sont retrouvées dans tous les liquides de lavage bronchoalvéolaire aussi bien chez des chevaux sains que atteints de MPOC sans que cela n'ait de signification clinique.

La bonne corrélation entre les résultats obtenus d'une part par le lavage bronchoalvéolaire et d'autre part par l'histopathologie (Naylor *et al.*, 1992) chez les chevaux atteints de MPOC incite à utiliser cette méthode à des fins diagnostiques.

L'aspiration transtrachéale a été également proposée pour l'évaluation des populations cellulaires des voies respiratoires chez les chevaux. Cette technique qui permet de récolter sans contamination des sécrétions trachéales est invasive (Darien *et al.*, 1990) puisqu'elle consiste à introduire de manière stérile entre deux anneaux de la trachée un cathéter via lequel on pourra aspirer les sécrétions. La cytologie du liquide d'aspi-

ration transtrachéal ne correspond que faiblement à la population cellulaire des voies respiratoires évaluée par histopathologie et par lavage bronchoalvéolaire (Larson et Busch, 1985; Derksen *et al.*, 1989). Néanmoins, cette technique stérile reste très utile pour mettre en évidence le type de bactéries impliquées dans une complication secondaire éventuelle et ainsi faire un antibiogramme (Nuytten *et al.*, 1983; Mair et Sweeney, 1990).

Biopsies pulmonaires

La biopsie pulmonaire transcutanée est une technique utilisée chez le cheval depuis le début des années 80 (Raphael et Gunson, 1981). La technique est simple et relativement sûre (Naylor *et al.*, 1992). La seule complication rencontrée est l'hémoptysie mais celle-ci est rare. Une antibiothérapie de 3 jours accompagnée de repos (Naylor *et al.*, 1992) est préconisée lorsque les biopsies effectuées s'accompagnent d'hémoptysie mais dans la majorité des cas, le repos est suffisant (Raphael et Gunson, 1981).

La biopsie pulmonaire est facile à effectuer : une zone de 5 cm de côté est rasée, infiltrée à l'aide d'un anesthésique local tel que la lidocaïne à 2 % puis désinfectée soigneusement à hauteur du 7^e au 9^e espace intercostal, approximativement 8 cm au dessus de l'articulation huméroradiale (Raphael et Gunson, 1981). Ensuite une incision cutanée est préalablement effectuée à l'aide d'une lame de bistouri juste à l'avant de la côte afin d'éviter de léser les vaisseaux sanguins et les nerfs qui s'infiltrent entre les côtes juste à leur partie caudale. L'aiguille est insérée au travers de la paroi thoracique, puis rapidement dans le poumon afin de minimiser au maximum les lésions. Les prélèvements ainsi effectués doivent être immédiatement placés dans du formol. Pour être interprétable, le prélèvement doit inclure au moins 3 bronchioles.

Les risques de complication sont plus importants chez les chevaux en forte dyspnée ou ayant une toux persistante (Raphael et Gunson, 1981). Parmi 20 chevaux sur les-

quels ont été effectuées des biopsies pulmonaires, aucune anomalie macroscopique telle que de la pleurésie, des adhérences, des signes d'infections et/ou d'hémorragies n'a été observée suite à leur autopsie effectuée un jour à 5 mois après les prélèvements (Raphael et Gunson, 1981).

Les modifications histopathologiques les plus communément rencontrées sont de la métaplasie des cellules à mucus au niveau des bronchioles, de l'accumulation d'exsudat dans la lumière bronchiolaire, de l'infiltration péribronchiolaire de cellules inflammatoires et une accumulation de neutrophiles (Naylor *et al.*, 1992) (Fig. 7a et 7b).

Tests de fonction pulmonaire

L'évaluation de la fonction respiratoire à l'aide de tests pulmonaires mécaniques est essentielle à l'identification et au suivi des maladies pulmonaires chez l'homme (Cherniack, 1985). Malheureusement, plusieurs procédés, tel que le volume forcé en fin d'expiration (FEV1) requièrent la coopération du patient et ne sont donc pas réalisables chez les animaux (McPherson *et al.*, 1978).

Malgré les variations significatives des paramètres de mécanique ventilatoire observées par différentes études sur des chevaux atteints de stades modérés ou avancés de MPOC, il a été démontré qu'aucun test ne permet d'identifier de façon certaine les cas subcliniques ou peu avancés de la maladie (Viel, 1983). Ces tests, outre leur grand intérêt en recherche, sont dès lors surtout nécessaires à l'évaluation de l'handicap respiratoire d'un cheval et au suivi fonctionnel (Sasse *et al.*, 1986). La compliance dynamique (C_{dyn}), représentant la mesure de ces résistances tissulaires en plus de l'élasticité du poumon (Willoughby et McDonnell, 1979), constitue une valeur plus sensible que la résistance pulmonaire totale pour l'évaluation de la fonction pulmonaire (Muyllé *et al.*, 1972; Derksen *et al.*, 1985a; Klein et Deegen, 1986a).

Toute méthode de mesure du débit et des volumes respiratoires chez le cheval requiert l'utilisation d'un

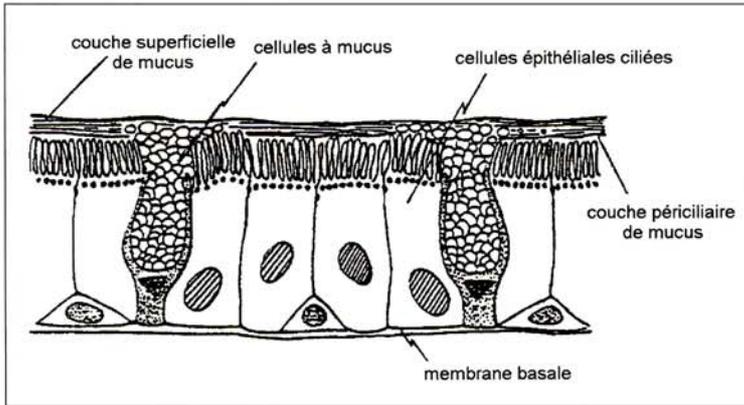


Figure 7a

Epithélium des voies respiratoires d'un cheval sain : les cellules produisant du mucus s'intercalent entre les très nombreuses cellules ciliées. Les cils battent dans la couche de mucus la plus fluide, permettant ainsi le déplacement efficace de la couche supérieure vers la partie antérieure du système respiratoire.

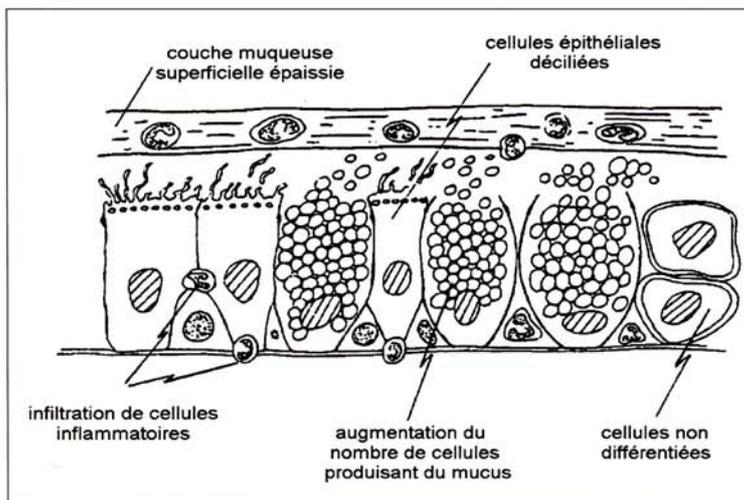


Figure 7b

Epithélium des voies respiratoires d'un cheval atteint de MPOC : on observe une diminution importante du nombre de cellules ciliées qui sont remplacées par des cellules à mucus et des cellules indifférenciées.

masque qui assure un minimum de liberté de mouvement autour des réseaux (Willoughby et McDonell, 1979; Art et Lekeux, 1988). La pression, toujours négative à l'intérieur de l'espace pleural, est mesurée de manière indirecte grâce à un ballonnet à paroi mince disposé au bout d'un cathéter et introduit dans l'œsophage au niveau thoracique moyen. Le cathéter est relié à un transducteur de pression qui permet d'enregistrer les variations de pression pleurale. L'enregistrement simultané des modifications de débit, de volume et de pression intrapleurale permettent les mesures de plusieurs paramètres de mécanique res-

piratoire chez les chevaux non tranquillisés. La résistance pulmonaire totale (RL) est le rapport entre la chute de la pression de l'air (ΔP) lors de son passage dans les voies respiratoires et le débit de l'air (ΔV) et correspond donc à $RL = \Delta P / \Delta V$ (Willoughby et McDonell, 1979). Chez le cheval, comme chez la plupart des espèces, la plus grande proportion de cette perte de pression du gaz en mouvement est produite dans les cavités nasales et les grosses voies respiratoires (Robinson et Sorenson, 1978). La Cdyn représente à la fois la mesure de l'élasticité et celle de la résistance tissulaire du poumon (Willoughby et McDonell, 1979). A

l'inspiration, une tension se crée dans les tissus pulmonaires élastiques afin de vaincre leur tendance naturelle à s'affaisser surtout lors de l'expansion du thorax. La variation de pression nécessaire pour atteindre un équilibre des forces thoraciques et pleurales est proportionnelle au volume d'air inspiré.

Lors d'une crise de MPOC, le diamètre des petites voies respiratoires diminue et la pression pleurale nécessaire pour vaincre les résistances tissulaires augmente pour un volume respiratoire donné. La diminution de la Cdyn peut être partiellement expliquée par l'augmentation de la rigidité du parenchyme pulmonaire. Néanmoins, l'asynchronisme ventilatoire dû aux obstructions partielles des petites voies respiratoires est probablement le facteur le plus impliqué dans la modification de la Cdyn. L'augmentation de la résistance pulmonaire totale peut être due à une accumulation excessive de sécrétions dans la lumière des voies aériennes, à la contraction des muscles lisses, à l'inflammation de la muqueuse ainsi qu'au collapsus dynamique dû à une pression transmurale compressive (Lekeux *et al.*, 1993).

Analyse des gaz sanguins artériels

Les échanges gazeux sont altérés chez les chevaux atteints de MPOC. L'hypoxémie est vérifiée au stade avancé de la maladie (McPherson *et al.*, 1978; Littlejohn et Bowles, 1981; Viel, 1983; Muylle *et al.*, 1986; Nuytten *et al.*, 1988), mais la détermination de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO_2) est une procédure trop peu sensible pour dépister les stades précoces de MPOC (Doucet et Ford-Hutchinson, 1992). La pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel ($PaCO_2$) illustre le rapport entre la production métabolique et la ventilation alvéolaire, c'est-à-dire la fraction de la ventilation qui participe aux échanges gazeux. Cette $PaCO_2$ n'est que rarement augmentée, même lors de crises sévères. En effet, la grande solubilité du CO_2 permet généralement un transfert plus aisé que celui de O_2 à travers la paroi alvéolo-capillaire.

Les raisons de la chute de la PaO_2 lors d'une crise de MPOC sont mul-

tiples : mauvais rapports ventilation-perfusion, propriétés des parois alvéolo-capillaires et caractéristiques du réseau vasculaire pulmonaire.

Des mesures hémodynamiques effectuées à titre expérimental ont permis de mettre en évidence, chez les chevaux souffrant de MPOC, une augmentation significative de la pression artérielle pulmonaire (PAP) par rapport à des chevaux sains (Dixon, 1978; Dixon *et al.*, 1982). Cette augmentation de la PAP lors de crise de MPOC est significativement associée à la chute de la PaO₂ (Muylle *et al.*, 1986).

Tests permettant de mettre en évidence la réaction allergique

Excepté pour les chevaux qui répondent clairement à une exposition aux allergènes, la détection de l'origine allergique de la MPOC peut être difficile. Les tests cutanés, les tests de provocation bronchique ainsi que la sérologie peuvent être utilisés pour aider au diagnostic mais ils fournissent, selon les auteurs, des résultats controversés (Eyre, 1972; Mansmann *et al.*, 1975; Halliwell *et al.*, 1979; Lawson *et al.*, 1979; McPherson *et al.*, 1979a; Asmundsson *et al.*, 1983; Madelin *et al.*, 1991).

Les tests cutanés sont largement utilisés en médecine humaine afin de mettre en évidence les allergènes responsables des sensibilités. Chez les chevaux, les corrélations entre les résultats de ces tests et les signes cliniques sont très variables. L'intérêt de ces tests est donc remis en cause (Eyre, 1972; Halliwell *et al.*, 1979; Evans *et al.*, 1992; McGorum *et al.*, 1993d). Certaines des variations observées peuvent refléter la variabilité de l'antigène, la variabilité de chaque cheval face à la pathologie, la limite de déclenchement de l'allergie, ainsi que la variabilité de la technique et de son interprétation.

Les tests cutanés sont faciles à réaliser et habituellement bien tolérés. La partie médiale de l'encolure est rasée et les sites d'injection, séparés de 3 cm environ chacun, sont préalablement signalés par un marqueur foncé. 0,1 ml de chaque allergène est injecté par voie intradermique. Un contrôle positif d'histamine

(1:1000) ainsi qu'un contrôle négatif d'une solution saline permettent la comparaison entre les injections. Les sites sont examinés plusieurs fois : environ 20 à 30 minutes, 3 à 4 heures et 24 heures après les injections. Des réactions faussement positives peuvent apparaître suite à une irritation non spécifique ou à des contaminants dans la solution. Par ailleurs, des réactions faussement négatives peuvent être causées par une dilution excessive des antigènes, par les thérapeutiques antérieures, ou par la qualité des extraits allergéniques. Ce dernier point est l'écueil principal de l'allergologie vétérinaire.

La recherche des anticorps spécifiques d'allergènes circulants est un test sérologique largement utilisé en médecine humaine afin de déterminer les allergènes responsables de pathologies respiratoires allergiques telles que la «maladie du poumon de fermier» (Burrell et Rylander, 1981). Bien que les anticorps précipitants dirigés contre *Faenia rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*) et *Aspergillus fumigatus* soient plus fréquemment rencontrés chez les chevaux atteints de MPOC, un certain pourcentage de chevaux sains en est également porteur. Cependant, il apparaît que certains chevaux présentant une nette aggravation clinique suite à d'inhalation d'allergènes sont dépourvus d'anticorps spécifiques (Lawson *et al.*, 1979). Dans le BAL de chevaux atteints de MPOC, les anticorps IgE et IgA spécifiques à *Faenia rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*) et à *Thermoactinomyces vulgaris* sont significativement plus nombreux et cela aussi bien chez les individus symptomatiques que chez les asymptomatiques (Halliwell *et al.*, 1993).

En médecine humaine, la démonstration d'une bronchoconstriction réversible induite par un test d'inhalation contribue fortement au diagnostic de l'asthme chez les patients en phase asymptomatique. Le principe des tests de provocation bronchique spécifique repose sur le fait que les chevaux atteints de MPOC démontrent une hyperréactivité respiratoire à des allergènes spécifiques comme le foin poussiéreux ou certains actinomycètes et champignons (Halliwell *et al.*, 1979; McPherson *et*

al., 1979a; Mirbahar *et al.*, 1985; Derksen *et al.*, 1988) ou à des substances non-spécifiques telles que l'histamine, la métacholine et l'acide citrique (Derksen *et al.*, 1985a; Armstrong *et al.*, 1986; Klein et Deegen, 1986a; Doucet *et al.*, 1991b). Les plus grands obstacles à la technique de bronchoprovocation comme élément de diagnostic chez l'homme comme chez les animaux, demeurent la standardisation des doses, les méthodes choisies pour l'interprétation des résultats et l'établissement des spécificités et sensibilités précises pour chaque agent.

En déplaçant les chevaux suspects de MPOC d'un environnement où les poussières et le foin sont absents vers une écurie qui en est riche, on pratique de manière moins spécifique un test de provocation par inhalation. Les chevaux atteints de MPOC vont alors déclencher une crise en quelques heures à quelques jours (McGorum *et al.*, 1993b).

D'autres techniques en pleine évolution telles que la scintigraphie pulmonaire et le lavage à l'azote permettront probablement dans un futur proche de mieux comprendre les modifications fonctionnelles observées chez les chevaux atteints de MPOC.

THERAPIE

La thérapie peut être préventive ou curative. Les mesures préventives consistent à éviter à tout cheval atteint de MPOC l'exposition d'une part aux agents allergisants spécifiques et d'autre part à des facteurs pouvant provoquer ou entretenir le processus inflammatoire (poussières organiques, virus, bactéries, gaz nocifs, ...). Du repos, une écurie bien ventilée et bien entretenue, la réduction au maximum de toute source de poussière sont les composants les plus importants pour la prévention d'une crise de «pousse» chez les chevaux atteints de MPOC. Le traitement de la MPOC implique avant tout un contrôle le plus strict possible de l'environnement qui peut, le cas échéant, être accompagné d'un ou plusieurs traitements médicamenteux.

La thérapie sera appliquée pour 1) lever la bronchoconstriction; 2) réduire le processus inflammatoire

par l'utilisation de corticostéroïdiens (Thomson et McPherson, 1983) et/ou 3) agir prophylactiquement en administrant du cromoglycate de sodium, afin d'atténuer la réponse inflammatoire suite à un contact avec des allergènes (Thomson et McPherson, 1983). L'utilisation d'expectorants et de mucolytiques afin d'éliminer l'excès de mucus est peu décrite dans la littérature (Deegen, 1982; Klein et Deegen, 1986a; Halliwell et Gorman, 1989; Paradis, 1990).

Bien que la littérature scientifique n'aborde que très rarement le sujet, une antibiothérapie peut s'avérer nécessaire afin d'obtenir un traitement efficace car un cheval atteint de MPOC est prédisposé à développer une surinfection bactérienne et le devient encore plus suite à l'utilisation de corticostéroïdes.

Changement d'environnement

Les chevaux maintenus à l'écurie sont exposés à un grand éventail d'éléments potentiellement pathogènes, tels que des bactéries, des virus, des spores de champignons et d'actinomycètes, des gaz nocifs, des poussières, des débris végétaux et des acariens. Leur pathogénie émane de leur capacité à initialiser une infection, à induire une allergie, à se comporter comme des toxiques ou des irritants ou encore à altérer les mécanismes de défense des poumons augmentant ainsi la susceptibilité aux autres agents pathogènes. Outre le fait que l'environnement de l'écurie puisse initialiser ou potentialiser la maladie, celui-ci peut, en outre, affecter la durée et la sévérité des épisodes de maladies. Ainsi, plusieurs études ont démontré que si le repos après une affection respiratoire était primordial pour obtenir une guérison plus rapide, l'environnement dans lequel était placé le cheval influençait lui aussi énormément la durée de récupération (McPherson et Thomson, 1983; Burrell, 1986; Clarke *et al.*, 1987a). Dans le cas bien précis de la MPOC, les allergènes sont des constituants importants de la poussière contenue dans les fourrages.

La ventilation ainsi que le changement régulier de la litière sont im-

portants pour diminuer la charge en poussières et en gaz nocifs (Clarke, 1987b; Clarke *et al.*, 1987b; Webster *et al.*, 1987). De plus, dans la zone proche des naseaux, la concentration en poussières et en allergènes est beaucoup plus importante que dans le box (Woods *et al.*, 1993). La nourriture du cheval s'avère ainsi être la source la plus importante de particules respirables et d'allergènes. Il est, pour cette raison, primordial de diminuer au maximum les aliments poussiéreux ou susceptibles de contenir beaucoup de spores (Clarke, 1987b; Webster *et al.*, 1987; Woods *et al.*, 1993). Le fait de détremper le foin et de le distribuer au sol s'avère être une solution suffisante pour un certain nombre de chevaux. Néanmoins pour certains chevaux, le remplacement pur et simple du foin est nécessaire. Dans cette optique, l'ensilage d'herbe préfané (Clarke, 1987a) ainsi que les pellets de luzerne (Cuddeford, 1994) offrent une alternative très satisfaisante en permettant de diminuer très fortement la quantité de poussières respirables et la concentration en allergènes.

Les allergènes les plus fréquemment incriminés sont des spores d'actinomycètes thermophiles, *Faenia rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*) et *Thermoactinomyces vulgaris*, et d'un champignon, *Aspergillus fumigatus*, qui pour se développer demandent un taux élevé d'humidité et de l'oxygène. De plus, ces trois éléments allergisants ont une croissance optimale à des températures élevées (45 à 55° C). On comprend alors que le facteur prépondérant pour le développement de grandes quantités d'actinomycètes et de champignons dans les fourrages est la teneur en humidité du fourrage lors de la mise en BALlot. Le foin emballé avec 15 - 20 % d'humidité «chauffe» très peu. Il semble non poussiéreux. Si le pourcentage d'humidité du foin lors de la mise en ballot est de 20 - 30 %, la température au sein de ce dernier peut monter jusque 35 à 45° C. Les foins rentrés alors qu'ils contiennent 35 à 50 % d'eau peuvent quant à eux voir leur température monter spontanément jusqu'à 50 - 60° C. Ce pourcentage d'humidité et ces températures élevées sont des conditions

très favorables à la multiplication des microorganismes (Corbaz *et al.*, 1963; Cross, 1968), en particulier les trois incriminés dans la réaction allergique. Leurs spores sont de taille inférieure à 5 μ et vont dès lors se déposer dans les parties profondes des poumons lorsqu'ils sont inhalés.

Les mesures préventives doivent également comprendre une bonne vaccination. L'herpès virus de type 1 et l'influenza équin sont les agents viraux les plus communément responsables des pathologies respiratoires virales. Ces virus sont responsables de lésions épithéliales et ciliaires qui favorisent le développement bactérien, ce qui explique l'apparition de bronchite et de pneumonie bactériennes secondaires.

Le repos, une bonne hygiène des écuries, une ventilation adéquate ainsi que le contrôle strict des poussières sont les composants primordiaux de l'efficacité du traitement de ces atteintes pulmonaires.

Traitements médicamenteux

Traitement des chevaux en crise

Bronchodilatateurs

Comme décrit ci-dessus, la crise de MPOC est caractérisée par une obstruction des voies respiratoires provoquée en partie par la constriction des muscles lisses. Par conséquent, les bronchodilatateurs jouent un rôle important dans la thérapie symptomatique. Toutefois, après traitement aux bronchodilatateurs, les valeurs de fonction pulmonaire restent significativement différentes de celles observées chez les animaux sains (Murphy *et al.*, 1980). Cela confirme le rôle que jouent l'hypersecretion de mucus et l'exsudat inflammatoire dans le phénomène d'obstruction. Les proportions relatives du bronchospasme, de l'obstruction due au mucus, aux exsudats et à l'œdème varient fort d'un jour à l'autre et d'un cheval à l'autre, ce qui explique pourquoi la réaction pour une même dose varie tant, non seulement d'un individu à l'autre, mais également d'un jour à l'autre pour le même cheval.

De plus en plus, en médecine humaine, les bronchodilatateurs ainsi

que les corticostéroïdes sont administrés par inhalation, par aérosols doseurs ou sous forme de poudres sèches. Cette forme d'administration permet la limitation au maximum des effets systémiques. D'autre part, la plupart des bronchodilatateurs ont une durée d'action de l'ordre de 4 à 6 heures, nécessitant une multiplication des prises. En médecine humaine, les formes à longue durée d'action, autorisant 2 prises par 24 heures pallient cet inconvénient; mais leur place dans le traitement n'est pas encore clairement évaluée. En médecine équine, l'utilisation de bronchodilatateurs à longue durée d'action n'est encore qu'expérimentale mais offre beaucoup de perspectives pour l'avenir. De nouvelles méthodes d'administration plus aisées et plus efficaces sont étudiées; outre la nébulisation qui est de plus en plus appliquée en médecine équine, l'utilisation d'un inhalateur doseur déjà largement employé par les asthmatiques est étudiée afin d'administrer les particules actives par voie locale (Tesarowski *et al.*, 1994).

- Les agents sympathicomimétiques ou β agonistes

Les agents sympathicomimétiques ayant une affinité spécifique pour les récepteurs β_2 -adrénergiques appartiennent au groupe le plus communément utilisé de bronchodilatateurs en médecine vétérinaire. Ils comprennent entre autre la noradrénaline, l'isoprotérénol, l'éphédrine, le pirbutérol et le clenbutérol.

Les agents sympathicomimétiques induisent une bronchodilatation par stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques présents dans les larges et les petites voies aériennes. Cela a pour résultat une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMP cyclique dans les cellules musculaires lisses des voies respiratoires entraînant la relaxation de celles-ci. Les bronchodilatateurs sympathicomimétiques sont développés préférentiellement pour leur affinité spécifique pour les récepteurs β_2 -adrénergiques présents au niveau des voies respiratoires et des réseaux capillaires vasculaires. De cette façon, leurs effets négatifs sur d'autres organes tels que le cœur, le

SNC, et le système gastro-intestinal sont minimisés. Toutefois, la spécificité des récepteurs β_2 -adrénergiques n'est pas complète et de fortes doses de β_2 -agonistes peuvent provoquer des effets indésirables tels que des tremblements, de l'excitation, de la sudation, un iléus gastro-intestinal, des coliques et de la tachycardie.

Remarquons ici que les agonistes β -adrénergiques, tout comme les dérivés xanthiques, ont des effets anti-inflammatoires significatifs, partiellement dûs à leur capacité à stabiliser les mastocytes (Dixon, 1992).

Seuls 4 agents sont étudiés en détail dans cette revue, mais des études sur d'autres sympathicomimétiques tels que l'isoprenaline et la terbutaline ont été effectuées (Murphy *et al.*, 1980).

— Ephédrine

Cette substance est dérivée d'une ancienne médecine chinoise et est obtenue à partir d'un arbrisseau, l'*Ephedra sinica*. L'éphédrine est un stimulant modérément actif des récepteurs β_2 mais son mécanisme d'action principal consiste en la libération de la noradrénaline stockée. Après quelques jours de traitement, les stocks de catécholamines s'épuisent, une tolérance au produit apparaît et progressivement une quantité plus importante de substance est nécessaire pour maintenir la bronchodilatation. De plus, l'éphédrine stimule également, de façon indirecte, les récepteurs α et β_1 étant donné que la noradrénaline n'a pas de spécificité pour les récepteurs β_2 . En médecine humaine, l'éphédrine, présente dans de nombreuses préparations commerciales orales, est largement supplantée par de nouvelles générations d'agonistes des récepteurs β_2 .

— Isoprotérénol

L'isoprotérénol est un des bronchodilatateurs sympathicomimétiques les plus puissants (Olson *et al.*, 1989). Cette substance est classée comme une catécholamine et a une faible affinité pour les récepteurs adrénergiques mais une affinité marquée pour les récepteurs β_1 . Le manque de spécificité pour les récepteurs β_2 limite son utilisation cli-

nique car lorsqu'elle est administrée par voie systémique, des effets secondaires majeurs apparaissent tels que de la tachycardie, des tremblements, de l'anxiété et de la sudation. Ces effets négatifs sont principalement dûs à la stimulation des récepteurs β_1 . De plus, l'isoprotérénol a une courte durée d'action, la bronchodilatation qu'il entraîne dure moins d'une heure. L'isoprotérénol peut être utile dans le traitement des aggravations aiguës de la MPOC. Ce produit est dilué dans une solution saline et est administré par voie intraveineuse à la dose de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids vif. La perfusion doit être arrêtée lorsque la fréquence cardiaque est doublée. L'isoprotérénol peut également être administré par aérosol à la même dose. Les effets négatifs sont ainsi fortement réduits et une bronchodilatation effective est obtenue. L'isoprotérénol ne peut être administré par voie orale car son absorption est erratique. Etant donné ses effets cardio-vasculaires, l'isoprotérénol ne peut être recommandé comme agent thérapeutique de routine.

— Clenbutérol

Le clenbutérol est un β_2 -agoniste spécifique aussi bien qu'un sécréto-lytique. Chez les chevaux, la substance est bien absorbée par voie orale et possède une biodisponibilité supérieure à 90 %. Le temps de demi-vie du clenbutérol est long et une administration biquotidienne per os ou par voie intraveineuse permet le maintien de taux sanguins à des valeurs thérapeutiques. Grâce à sa spécificité pour les récepteurs β_2 , le clenbutérol, à la dose recommandée de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids vif, a peu d'effets sur le tractus gastro-intestinal ou sur le cœur (Shapland *et al.*, 1981) et de cette façon, les effets indésirables sont minimaux. Son efficacité comme bronchodilatateur est bien démontrée *in vitro* (Sweeney et Washabau, 1994) mais elle est controversée quant aux doses efficaces à administrer. A la dose recommandée de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deux fois par jour per os, les résultats expérimentaux sont très mitigés (Thomson et McPherson, 1983; Traub-Dargatz *et al.*, 1992; Erichsen *et al.*, 1994; Genetzky et Loparco, 1995). A la dose de 3,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per os deux fois par jour, par contre, les tests ont

montré une amélioration significative des signes cliniques chez 75 % des chevaux et cela sans amélioration de l'environnement dans lequel les animaux sont placés (Erichsen *et al.*, 1994). Toutefois, il semble impossible d'augmenter la dose au-delà de cette posologie sans observer des effets secondaires indésirables tels que des tremblements musculaires, de la tachycardie, de la transpiration, de l'excitation, voire un iléus gastro-intestinal accompagné de coliques. De plus, un traitement à la dose thérapeutique qui doit au minimum durer 10 jours pour obtenir un résultat est coûteux (Derksen, 1994).

L'utilisation du clenbutérol par aérosolisation permet d'obtenir des concentrations thérapeutiques efficaces sans effets secondaires. Le dépôt local de clenbutérol offre incontestablement plus d'efficacité clinique; cependant peu d'études ont permis d'objectiver celle-ci (Scott *et al.*, 1991).

Le second intérêt du clenbutérol, au même titre que d'autres agonistes β_2 déjà testés chez l'homme, est sa capacité à régulariser le transport mucociliaire (Turgut et Sasse, 1989; Dixon, 1992) en augmentant de façon très nette l'activité ciliaire et cela aussi bien chez les chevaux sains que chez les chevaux atteints de MPOC.

— Pirbutérol

Cet agent β_2 -agoniste sélectif est utilisé comme bronchodilatateur efficace en médecine humaine chez les personnes asthmatiques. Néanmoins, son utilisation par voie orale ou par voie systémique est limitée par les effets secondaires indésirables tels que l'anxiété, des tremblements et de la transpiration qu'elle génère. En médecine humaine, afin de limiter au maximum ces effets indésirables, le pirbutérol ainsi que les autres β_2 -agonistes sont administrés préférentiellement par voie aérosol. Chez le cheval, l'administration par voie aérosol du pirbutérol permet une amélioration des signes cliniques dès les premières 5 minutes qui suivent son administration et durent au moins une demi-heure (Derksen *et al.*, 1992). La durée de son efficacité n'est pas connue en médecine équine mais il est à penser

qu'elle équivaut à celle observée chez l'homme c'est-à-dire d'au moins 4 heures.

- Parasympatholytiques ou anticholinergiques ou antagonistes muscariniques

Extraits de la belladone, *Atropa belladonna*, ils sont utilisés depuis des siècles dans le traitement de l'asthme chez l'homme. Le principal constituant de cette plante est l'atropine.

L'atropine est un agent parasympatholytique puissant (LeBlanc *et al.*, 1991) et, parce qu'elle est également un antagoniste compétitif de l'acétylcholine, elle bloque la transmission neurale muscarinique. L'atropine s'avère être un bronchodilatateur efficace (Cook et Rosedale, 1963; Muylle et Oyaert, 1973; Murphy *et al.*, 1980; Broadstone *et al.*, 1988; LeBlanc *et al.*, 1991) et permet une diminution de la sécrétion de mucus. Cependant, les effets non désirés de l'administration d'atropine tels que l'iléus gastro-intestinal, la tachycardie, la mydriase, l'excitation nerveuse centrale, et cela particulièrement chez les poneys, empêchent son utilisation routinière comme bronchodilatateur dans l'espèce équine. Toutefois, une sélection thérapeutique peut être obtenue par administration par aérosol de la substance; mais même administrée sous forme aérosolisée, ses effets systémiques sont importants (Robinson *et al.*, 1993).

Le glycopyrrolate est un agent anticholinergique synthétique avec une capacité limitée pour traverser la barrière hémato-méningée et la barrière placentaire. Ce produit peut être utilisé comme agent pré-anesthésique chez le cheval à la dose de 0,005 mg/kg et semble être efficace dans le traitement de la MPOC à la dose de 0,007 mg/kg par voie intramusculaire (Goetz, 1984). A cette dose, l'efficacité est maintenue durant 8 heures. Toutefois, plus d'informations sur l'utilisation du glycopyrrolate seront nécessaires avant de l'utiliser en routine dans le traitement de la MPOC.

De nouveaux agents anticholinergiques ayant de meilleurs effets bronchodilatateurs spécifiques et moins d'effets indésirables sont depuis peu évalués. Ainsi l'ipratropium

bromide est un bronchodilatateur efficace utilisé en médecine équine par nébulisation à la dose de 2,0 - 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Robinson *et al.*, 1993) et ses effets bénéfiques persistent 4 à 6 heures.

- Inhibiteurs de phosphodiesterase

L'AMP cyclique est métabolisé en 5-AMP inactif par une phosphodiesterase. Ainsi, les inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que la caféine, la théobromine et la théophylline facilitent la bronchodilatation en inhibant la transformation de l'AMP cyclique intracellulaire.

La théophylline, la plus communément employée comme bronchodilatateur dans ce groupe, est efficace chez le cheval lorsque la concentration sanguine est approximativement de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Toutefois, de la surexcitation peut apparaître dès que les concentrations atteignent 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Chez le cheval, comme dans d'autres espèces, le niveau sanguin thérapeutique de la théophylline est proche du niveau toxique. De plus, quand il est administré par voie orale, l'absorption de la théophylline est erratique, faisant donc de cette substance un médicament difficile à utiliser en pratique. La théophylline a une action bronchodilatatrice modérée : elle augmente l'efficacité de la commande ventilatoire et des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme, et augmente le débit cardiaque (Ziment, 1990). Ces actions participent à la diminution de la dyspnée (Murphy *et al.*, 1980) et à l'amélioration de l'hématose sans augmenter de façon majeure les débits ventilatoires.

Il est probable que dans le futur, la théophylline ou des inhibiteurs de phosphodiesterase apparentés puissent, une fois associés à d'autres substances qui potentialiseraient leurs effets de façon synergique, jouer un rôle plus large dans la thérapie bronchodilatatoire chez les chevaux.

L'aminophylline est également utilisée par voie orale à la dose de 4 à 7 mg/kg 3 à 4 fois par jour ou de 10 à 14 mg/kg toutes les 12 heures (Beech, 1989b; Pearson et Riebold, 1989). Des effets secondaires indésirables apparaissent au-delà d'une concen-

tration sanguine de 20 µg/ml mais des variations individuelles sont fréquentes (Paradis, 1990).

- Autres substances à effet bronchodilatateur

Les bloqueurs des canaux calciques sont des bronchodilatateurs potentiels (Ahmed *et al.*, 1988) mais ils ont fait l'objet de peu d'investigations jusqu'à présent dans l'espèce équine.

Le furosémide administré par aérosol ou par voie intraveineuse permet de lever l'obstruction des voies respiratoires chez des poneys atteints de MPOC (Broadstone *et al.*, 1991b); le mécanisme d'action en est cependant inconnu.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes agissent en supprimant la réponse allergique (Thomson et McPherson, 1988) en inhibant la production ou la libération de médiateurs solubles de l'inflammation (Paradis, 1990) et en réduisant la réponse inflammatoire. De plus, les corticostéroïdes pourraient également augmenter la disponibilité de l'AMP cyclique et ainsi faciliter la relaxation des muscles lisses des voies respiratoires (Paradis, 1990). Il est donc parfois salutaire de les utiliser durant les phases aiguës de la maladie (Kokkarinen *et al.*, 1992), mais leurs actions ne sont pas immédiates comme celles des bronchodilatateurs. De plus, les effets indésirables des corticostéroïdes lors d'une utilisation prolongée obligent à les administrer avec prudence. Outre le syndrome de Cushing et les risques d'apparition de fourbure lors d'une longue utilisation des corticostéroïdes, le système immunitaire est déprimé augmentant ainsi la susceptibilité des chevaux aux infections respiratoires ainsi qu'aux infections en général.

L'inflammation des voies respiratoires est une composante indubitable de la pathogénie de la MPOC. Les antiinflammatoires non-stéroïdiens tels que la flunixin méglumine qui interviennent au niveau de la voie de la cyclo-oxygénase n'améliorent cependant en rien les signes cliniques observés lors d'une crise (Gray *et al.*, 1989). Par contre, les

corticostéroïdes permettent de réduire significativement l'inflammation des voies respiratoires, ce qui a pour résultat la réduction voire la disparition des signes cliniques de la maladie (Klein et Deegen, 1986b). Cependant, il est important d'attirer l'attention sur le fait que l'inflammation des voies respiratoires réapparaîtra dès la fin du traitement si l'exposition aux allergènes est maintenue.

Les corticostéroïdes agissent principalement en inhibant la phospholipase A, empêchant de ce fait la production des métabolites de l'acide arachidonique. Les corticostéroïdes inhibent également la migration cellulaire dont celle des neutrophiles vers les poumons et ils potentialisent l'action des stimulants des récepteurs β₂-adrénergiques.

La dexaméthasone et la prednisolone sont les corticoïdes les plus fréquemment utilisés pour le traitement de la MPOC. L'utilisation de stéroïdes à longue action tels que la dexaméthasone n'est pas recommandée durant une longue période car cela augmente les risques de dépression du cortex surrénalien. Pour un cheval de 450 kg modérément atteint, 10 à 20 mg de dexaméthasone administrés une fois par jour permettent d'observer une amélioration dans les 2-3 jours qui suivent le début du traitement (Beech, 1991). Dès la disparition des symptômes, il est souhaitable de diminuer la dose et de ne l'administrer qu'un jour sur deux. Si cela ne s'avère pas suffisant, il est conseillé de changer de corticostéroïde. De la prednisolone sera alors préférée, à raison d'une dose initiale de 1 à 1,8 mg/kg par jour pendant 3 à 7 jours, par voie intraveineuse ou par voie orale. Ensuite, on peut diminuer la dose à 0,44 à 0,55 mg/kg par jour pendant 10 à 14 jours, puis cette même dose un jour sur deux le matin afin de prévenir la dépendance aux stéroïdes. Le taux sanguin de stéroïdes endogènes atteint un pic le matin et diminue progressivement pour atteindre son taux le plus bas en début de soirée. Quand le corticostéroïde est administré ainsi un matin sur deux, une stimulation suffisante du cortex surrénalien permet de prévenir la dépendance. D'autres corticostéroïdes peuvent être utilisés; néan-

moins, l'utilisation de la triamcino- lone est fortement déconseillée : son utilisation systémique semble augmenter fortement l'incidence d'apparition de fourbure (Beech, 1991).

En médecine humaine, les corticostéroïdes sont principalement utilisés sous forme inhalées car ainsi, ils présentent peu d'effets secondaires. Actuellement se développent des associations de principes actifs tels que des corticostéroïdes et des β₂-agonistes que les patients inhalent sous forme de poudre sèche (Barnes et O'Connor, 1995). Ce type d'associations permet une amélioration immédiate de la fonction respiratoire grâce au bronchodilatateur et une thérapie anti-inflammatoire.

Antibiotiques

Chez les chevaux atteints de MPOC, l'élimination par les poumons d'agents potentiellement pathogènes est fortement altérée. Par conséquent, ces chevaux sont plus sensibles aux agressions extérieures, s'exposant ainsi plus facilement à des bronchites, bronchiolites et pneumonies.

Les cultures effectuées à partir de sécrétions obtenues par lavages transtrachéaux permettent d'identifier l'agent responsable et de sélectionner ainsi l'antibiotique efficace. Les bactéries plus couramment isolées sont des coques gram-positifs sensibles à la pénicilline G procaïne laquelle peut être administrée par voie intramusculaire à raison de 20.000 UI/kg de poids vif, deux fois par jour pendant au moins 15 jours. Un dosage adéquat et un traitement d'une durée suffisante sont importants afin d'obtenir une réponse thérapeutique maximale et de minimiser le développement de résistance.

D'autres antibiotiques tels que le triméthoprim-sulfamidés, l'amoxicilline, le ceftiofur et plus récemment la paromomycine sont largement utilisés dans les cas de surinfections bactériennes et se sont également avérés efficaces.

Agents régulateurs de la clairance mucociliaire

L'appareil mucociliaire est constitué des cellules ciliées et de la couche de mucus qui recouvre celles-ci. Toute

anomalie de la fonction ciliaire ainsi que de la nature et de la quantité du mucus altère l'efficacité de l'appareil mucociliaire.

L'intérêt de l'utilisation des agents qui modulent la fonction mucociliaire est principalement de diminuer la viscosité des sécrétions respiratoires. Six groupes d'agents actifs sont habituellement reconnus, se différenciant de par leur mode et leur site d'action.

Les diluants, tels que l'eau ou des solutions salines, administrés par aérosol ou par lavage bronchique ne sont plus utilisés en médecine humaine. Bien que le mucus soit hydrophile, l'eau ne s'y incorpore par réellement. Seules des solutions salines hypertoniques (7,1 % de NaCl) semblent améliorer significativement la fonction mucociliaire chez l'homme. En médecine équine, l'administration de grandes quantités de solution saline (20 à 40 litres par jour) à 0,9 % par voie intraveineuse a été préconisée par certains afin de stimuler l'expectoration (Deegen, 1982). Néanmoins, cette technique provoque beaucoup de réactions indésirables telles que de l'anxiété, de la dyspnée, de la tachycardie et de l'ataxie. Dans certains cas, de l'hypertension artérielle peut aussi se développer.

Les agents de surface agissent comme diluants mais également pour faciliter le décollement des sécrétions de la paroi des voies respiratoires par leur action détergente. Les préparations commerciales contiennent du glycérol, du propylène glycol ou d'autres détergents non-ioniques. Ils offrent néanmoins peu d'intérêt car ils présentent beaucoup de désavantages tels que, par exemple, l'irritation des voies respiratoires.

Les mucolytiques sont utilisés pour altérer les sécrétions muqueuses ou purulentes des voies respiratoires et les rendre ainsi moins visqueuses. Les enzymes mucolytiques telles que la streptokinase, la trypsine ou la deoxyribonucléase ne sont plus utilisées car elles présentent peu d'efficacité par rapport à leurs effets négatifs. Des composés à base de cystéine (N-acétyl- et carboxy-cystéine), en brisant les ponts disulfures

des mucines, sont des agents mucolytiques dont l'efficacité est discutée chez l'homme (Dixon, 1992). Les nébulisations de solutions de bicarbonates de sodium permettent en augmentant le pH du mucus d'en diminuer la viscosité. Chez le cheval, la bromhexine a une demi-vie faible (de Backer *et al.*, 1980). Trop peu d'études ont été faites dans cette espèce que pour objectiver de son efficacité lors de pathologies pulmonaires (Pearce *et al.*, 1978). La dembrexine est largement utilisée en médecine humaine pour ses propriétés mucolytiques lors de bronchite chronique. Chez le cheval, la dembrexine permettrait de réduire les sécrétions nasales et de diminuer le réflexe de toux (Matthews *et al.*, 1988) mais le peu de données à son sujet ne permet pas d'objectiver réellement son intérêt.

Les agents bronchomucotropiques augmentent le volume des sécrétions respiratoires. Les dérivés iodés font partie de cette catégorie; de plus, ils diminuent la viscosité du mucus de façon modérée, aidant ainsi à l'expectoration; mais aucune étude n'a été effectuée chez le cheval. Ils ne possèdent aucun effet anti-inflammatoire ou bronchodilatateur. Les ions iodés en passant activement à travers l'épithélium des voies respiratoires vers la lumière augmentent la digestion protéolytique du mucus par les enzymes présentes dans les exsudats purulents (Beech, 1991). Néanmoins, leur mode d'action exact et leur efficacité restent incertains.

Les agonistes β -adrénergiques dont le clenbutérol est le seul admis d'utilisation chez le cheval et les dérivés xanthiques tels que la théophylline sont des bronchodilatateurs bien étudiés chez le cheval (Sasse et Hajer, 1978; Murphy *et al.*, 1980). En plus de leur action bronchodilatatrice, ils augmentent la clairance mucociliaire probablement en amincissant la couche de mucus, facilitant ainsi l'activité ciliaire. De plus, les agents agonistes β -adrénergiques aident à la sécrétion d'eau vers la couche périciliaire du mucus.

Traitement prophylactique

Le cromoglycate de sodium, à action exclusivement topique, est le traite-

ment prophylactique par excellence de l'asthme allergique en médecine humaine (Radermecker, 1987). Il prévient la dégranulation des mastocytes en stabilisant leur membrane et la libération de médiateurs chimiques actifs tels que l'histamine. Comme cette molécule n'a pas d'effets directs sur les muscles lisses des voies aériennes et qu'on ne lui connaît pas d'activité antagoniste directe contre les médiateurs de l'inflammation, le cromoglycate de sodium n'est, par conséquent, intéressant que de façon préventive (Alabaster et Moore, 1993). Néanmoins, le cromoglycate pourrait diminuer les afférences nerveuses des fibres bronchiques vagues et ainsi réduire les phénomènes de bronchoconstriction réflexe et l'hyperréactivité bronchique non spécifique (Radermecker, 1987).

Différentes tentatives pour le traitement préventif de la MPOC par nébulisation ont testé le cromoglycate de sodium (Murphy *et al.*, 1979; Thomson et McPherson, 1981; Soma *et al.*, 1986) à des doses variables. Toutefois, aucune étude sur le cheval n'a été tentée pour quantifier l'effet dose-réponse à cette médication, et les doses de cromoglycate de sodium restent plus empiriques dans cette espèce qu'elles ne le sont en médecine humaine. Néanmoins, d'après une étude, une seule administration de 80 mg de cromoglycate de sodium préviendrait l'apparition des signes cliniques lorsque les chevaux traités sont placés dans un environnement allergisant (foin et paille) durant en moyenne 3,6 jours, tandis que 4 traitements journaliers successifs préviennent l'apparition des signes cliniques durant 24,3 jours en moyenne (Thomson et McPherson, 1981).

Le contrôle de l'environnement permet habituellement de conserver asymptomatiques les chevaux atteints de MPOC. Toutefois, une exposition incontrôlable à l'antigène peut toujours survenir, par exemple durant les transports ou durant les concours. Dans ces cas, une prophylaxie au cromoglycate de sodium peut être indiquée pour empêcher l'apparition des signes cliniques de la maladie.

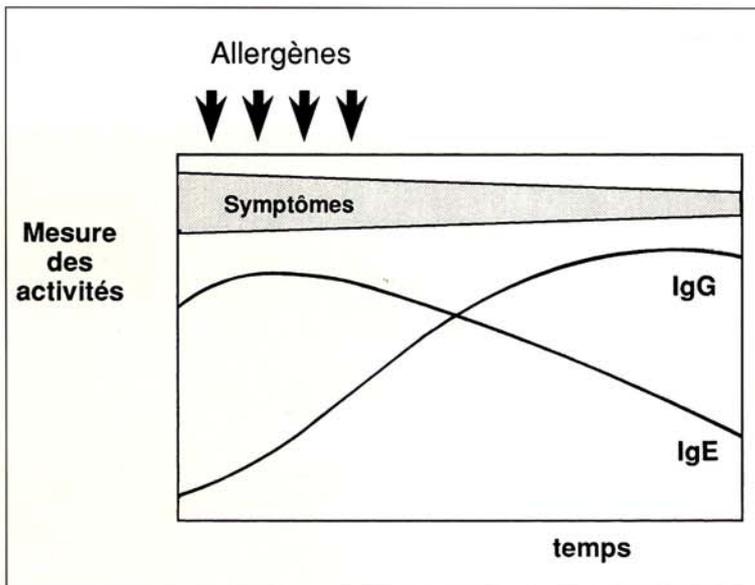


Figure 8

La désensibilisation.

Le traitement par désensibilisation consiste en l'injection de doses croissantes d'allergènes. Il en résulte une élévation de la production d'IgG spécifiques de l'antigène (courbe supérieure), tandis que celle des IgE spécifiques du même antigène diminue.

DESENSIBILISATION

La désensibilisation est utilisée dans le traitement des maladies pulmonaires allergiques chez l'homme depuis de nombreuses années. Après identification des antigènes responsables par un test cutané, les allergènes incriminés sont administrés avec des adjuvants par voie sous-cutanée à dose croissante chaque semaine. Bien qu'une amélioration clinique soit assez fréquente chez l'homme, le mécanisme exact en demeure inconnu. Au cours d'un tel traitement, on observe un accroissement des IgG sériques spécifiques de l'allergène et une stimulation de l'activité des cellules T suppressives tandis que les IgE sériques spécifiques tendent à diminuer (Fig. 8). Cependant, même en médecine humaine, dans la plupart des cas, on ne

peut trouver de corrélation entre l'une et l'autre de ces observations et l'amélioration clinique du malade.

Chez les chevaux atteints de MPOC, cette désensibilisation est difficilement concevable. En effet, la formation d'IgG spécifiques empirerait la réaction de type III (Halliwell *et al.*, 1979) qui reste majoritaire lors de MPOC. De plus, chez les chevaux, l'efficacité de la désensibilisation est limitée par la difficulté de l'interprétation des tests cutanés effectués pour mettre en évidence les allergènes incriminés.

Néanmoins, quelques études scientifiques ont rapporté des résultats positifs dans le traitement de certains cas de MPOC (Carr, 1978; Beech et Merryman, 1986); de plus amples études devraient être effectuées à ce sujet.

CONCLUSIONS

La maladie pulmonaire obstructive chronique désarme beaucoup de propriétaires de chevaux et de praticiens. Le nombre d'études qui sont effectuées sur le sujet montre à quel point certains aspects de la maladie sont complexes et encore bien mal compris.

Même si de nouveaux agents thérapeutiques sont mis au point, l'aspect préventif est essentiel dans le contrôle de la MPOC. Il est primordial de soustraire les chevaux aux agressions dues aux poussières et aux allergènes aussi bien pour éviter l'apparition de la maladie que pour aider au maintien en rémission clinique du cheval déjà atteint.

REMERCIEMENTS

Cette revue de littérature a été réalisée dans le cadre d'une convention subsidiée par la Région Wallonne.

Les auteurs remercient les Drs T. Art, D.H. Duviol, Y. Ghafir, M.L. Van De Weerd, et D. Votion pour les judicieux conseils apportés lors de la rédaction de ce travail, ainsi que M. Leblond et I. Sbai pour leur aide technique.

SUMMARY

Equine chronic obstructive pulmonary disease

Equine chronic obstructive pulmonary disease (COPD), also known as «heaves», is a respiratory syndrome associated with stabling or exposure to hay or conditions in which molds or dust prevail. This paper reviews the different aspects of the equine COPD. Etiology, potential evolutions, treatment and prevention of this disease are evolved.

BIBLIOGRAPHIE

- AHMED T., D'BROT J., WASSSERMAN M., MUCCITELLI R., ROBINSON M., TUCKER S., MARCHETTE B. Effect of verapamil on pulmonary and eicosanoid responses to endotoxin in awake sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 1700-1708.
- ALABASTER V. A., MOORE B. A. Drug intervention in asthma: present and future. *Thorax*, 1993, **48**, 176-182.
- ALLEN G. P., BRYANS J. T. Molecular epizootiology, pathogenesis and prophylaxis of Equine Herpes Virus-1 infection. *Prog. vet. Microbiol. Immun.*, 1986, **2**, 78-144.
- ARMSTRONG P. J., DERKSEN F. J., SLOCOMBE R. F., ROBINSON N. E. Airway responses to aerosolized methacholine and citric acid in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, **133**, 357-361.
- ART T., LEKEUX P. Respiratory airflow patterns in ponies at rest and during exercise. *Can. J. Vet. Res.*, 1988, **52**, 299-303.
- ASMUNDSSON T., GUNNARSSON E., JOHANNESSON T. «Haysickness» in Icelandic horses: Precipitin tests and other studies. *Equine vet. J.*, 1983, **15** (3), 229-232.

- BARNES P. J., DOLLERY C. T., MACDERMOT J. Increased pulmonary alpha-adrenergic and reduced beta-adrenergic receptors in experimental asthma. *Nature*, 1980, **285**, 569-575.
- BARNES P. J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, **83** (6), 1013-1026.
- BARNES P. J., O'CONNOR B. J. Use of a fixed combination beta2-agonist and steroid dry powder inhaler in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**, 1053-1057.
- BARTA O., BARTA V.-D. Réactions d'hypersensibilité. In: *Immunologie Animale*, Pastoret P.-P., Govaerts A., Bazin H. (Eds), Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1990, pp. 309-311.
- BEECH J., MERRYMAN G. S. Immunotherapy for equine respiratory disease. *Equine vet. Sci.*, 1986, **6** (1), 6-10.
- BEECH J. Diagnosing chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Med.*, 1989a, 614-619.
- BEECH J. Managing horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Med.*, 1989b, 620-626.
- BEECH J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1991, **7** (1), 79-91.
- BISGARD G. E., ORR J. A., WILL J. A. Hypoxic pulmonary hypertension in the pony. *Am. J. Vet. Res.*, 1975, **36** (1), 49-52.
- BOUSHEY H. A., HOLTZMAN M. J., SHELLER J. R., NADEL J. A. Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, **121**, 389-406.
- BREEZE R. G., NICHOLLS J. M., VEITCH J., SELMAN I. E., MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K. Serum antitrypsin activity in horses with chronic pulmonary disease. *Vet. Rec.*, 1977, **101**, 146-148.
- BREEZE R., LEE H., GRANT B. D. Toxic lung disease. *Mod. Vet. Pract.*, 1978, **59**, 302.
- BREEZE R. G. Heaves. *Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract.*, 1979, **1** (1), 219-230.
- BROADSTONE R. V., SCOTT J. S., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. Effects of atropine in ponies with recurrent airway obstruction. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65** (6), 2720-2725.
- BROADSTONE R. V., LEBLANC P. H., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. In vitro responses of airway smooth muscle from horses with recurrent airway obstruction. *Pulm. Pharmacol.*, 1991a, **4**, 191-202.
- BROADSTONE R. V., ROBINSON N. E., GRAY P. R., WOODS P. S., DERKSEN F. J. Effects of furosemide on ponies with recurrent airway obstruction. *Pulm. Pharmacol.*, 1991b, **4**, 203-208.
- BUECHNER-MAXWELL V. Normal respiratory epithelial structure and function. *Compend. contin. Educ. Pract. Vet.*, 1993a, **15** (4), 618-624.
- BUECHNER-MAXWELL V. Airway hyperresponsiveness. *Compend. contin. Educ. Pract. Vet.*, 1993b, **15** (10), 1379-1387.
- BURRELL R., RYLANDER R. A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1981, **62**, 332-343.
- BURRELL M. H. Aetiological aspects of respiratory disease. Annual Report Animal Health Trust, Newmarket, 1986, pp. 54-57.
- BURSE W. W. Decreased granulocyte response to isoproterenol in asthma during upper respiratory infections. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, **115**, 783.
- CANTIN A., DUBOIS F., BEGIN R. Lung exposure to mineral dusts enhances the capacity of lung inflammatory cells to release superoxide anions. *J. Leukocyte Biol.*, 1988, **43**, 299-303.
- CARR S. H. Hyposensitization of horses with heaves by injectable allergens : a field report. *J. Equine Med. Surg.*, 1978, **2**, 101-105.
- CHABCHOUB A., GHAM A., LOUZIR H., BOUSSETTA M., JOMAA I., AOUINA T. Recherche des anticorps anti-grippaux dans le sérum de chevaux atteints d'affections broncho-pulmonaires chroniques. *Revue Méd. Vét.*, 1994, **145** (5), 343-348.
- CHERNIACK R. M. Use of pulmonary function tests in the assessment and treatment of patients with airway hyperreactivity. *Clin. Rev. Allergy*, 1985, **3**, 395-409.
- CLARKE A. F. Chronic Pulmonary disease - A multifaceted disease complex in the horse. *Ir. vet. J.*, 1987a, **41**, 258-264.
- CLARKE A. F. Air hygiene and equine respiratory disease. *In Practice*, 1987b, 196-204.
- CLARKE A. F. A review of environmental and host factors in relation to equine respiratory disease. *Equine vet. J.*, 1987c, **19** (5), 435-441.
- CLARKE A. F., MADELIN, THERESA M., ALLPRESS R. G. The relationship of air hygiene in stables to lower airway disease and pharyngeal lymphoid hyperplasia in two groups of Thoroughbred horses. *Equine vet. J.*, 1987a, **19** (6), 524-530.
- CLARKE A. F., MADELIN, THERESA M. Technique for assessing respiratory health hazards from hay and other source materials. *Equine vet. J.*, 1987b, **19** (5), 442-447.
- CLARKE A. F. Environmental monitoring in relation to equine respiratory disease. In: *Current Therapy in Equine Medicine 3*, Robinson N.E. (Ed.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992, pp. 310-316.
- COCKCROFT D. W., RUFFIN R. E., DOLOVICH J., HARGREAVE F. E. Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy*, 1977, **7**, 503-513.
- COOK W. R., ROSSDALE P. D. The syndrome of «broken wind» in the horse. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1963, **56**, 972-977.
- COOK W. R. Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse. *Vet. Rec.*, 1976, **99**, 448-451.
- CORBAZ R., GREGORY P. H., LACEY M. E. Thermophilic and mesophilic actinomycetes in mouldy hay. *J. gen. Microbiol.*, 1963, **32**, 449-455.
- CROSS T. Thermophilic actinomycetes. *J. Appl. Bact.*, 1968, **31**, 36-53.
- CUDDEFORD D. Artificially dehydrated lucerne for horses. *Vet. Rec.*, 1994, **135**, 426-429.
- DARIEN B. J., BROWN C. M., WALKER R. D., WILLIAMS M. A., DERKSEN F. J. A tracheoscopic technique for obtaining uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture in the horse. *Equine vet. J.*, 1990, **22** (3), 170-173.
- DE BACKER P., VANDECASTEELE-THIENPONT L. M. R., JONCKHEERE J. A. A., BELPAIRE F. M., DEBACKERE M., DE LEENHEER A. P. Bioavailability of bromhexine in the horse. *Zbl. Vet. Med. A*, 27, 740-745.
- DECONTO I. Cytomorphologic findings in tracheobronchial secretions from horses with acute or chronic pulmonary disease. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippatrika, 1986, pp. 23-24.
- DEEGEN E. Massive intravenous infusions : a novel secretolytic therapy for horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Proc. AAEP*, 1982, **27**, 27-32.
- DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. Esophageal and intrapleural pressures in the healthy conscious pony. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, **41** (11), 1756-1761.
- DERKSEN F. J., ROBINSON N. E., SLOCOMBE R. F., HILL R. E. 3-Methylindole-induced pulmonary toxicosis in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, 1982, **43** (4), 603-607.
- DERKSEN F. J., ROBINSON N. E., ARMSTRONG P. J., STICK J. A., SLOCOMBE R. F. Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *J. Appl. Physiol.*, 1985a, **58** (2), 598-604.
- DERKSEN F. J., SCOTT J. S., MILLER D. C., SLOCOMBE R. F., ROBINSON N. E. Bronchoalveolar lavage in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985b, **132**, 1066-1070.
- DERKSEN F. J., SCOTT D., ROBINSON N. E., SLOCOMBE R. F., ARMSTRONG P. J. Intravenous histamine administration in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. J. Vet. Res.*, 1985c, **46** (4), 774-777.

- DERKSEN F. J., ROBINSON N. E., SLOCOMBE R. F., SCOTT J. S. Bronchoalveolar lavage cytology in ponies with chronic airway disease. In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippriatrika, 1986, pp. 25-29.
- DERKSEN F. J., SCOTT J. S., SLOCOMBE R. F., ROBINSON N. E. Micropolyspora faeni causes airway inflammation but not hyperresponsiveness in sensitized ponies. *J. Appl. Physiol.*, 1987, **62** (4), 1398-1404.
- DERKSEN F. J., ROBINSON N. E., SCOTT J. S., STICK J. A. Aerosolized Faenia rectivirgula (Micropolyspora faeni) antigen as a cause of pulmonary dysfunction in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. J. Vet. Res.*, 1988, **49** (6), 933-938.
- DERKSEN F. J., BROWN C. M., SONEA I., DARIEN B. J., ROBINSON N. E. Comparison of transtracheal aspirate and bronchoalveolar lavage cytology in 50 horses with chronic lung disease. *Equine vet. J.*, 1989, **21** (1), 23-26.
- DERKSEN F. J. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Equine Respiratory Disorders, Beech J. (Ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1991, pp. 223-235.
- DERKSEN F. J., ROBINSON N. E., BERNEY C. E. Aerosol pirbuterol : bronchodilator activity and side effects in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Equine vet. J.*, 1992, **24** (2), 107-112.
- DERKSEN F. J. Chronic obstructive pulmonary disease (heaves) as an inflammatory condition. *Equine vet. J.*, 1993, **25** (4), 257-258.
- DERKSEN F. J. Anecdotes and clinical trials: the story of clenbuterol. *Equine vet. J.*, 1994, **26** (4), 256-258.
- DIXON P. M. Pulmonary artery pressures in normal horses and in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine vet. J.*, 1978, **10** (3), 195-198.
- DIXON P. M., NICHOLLS J. R., MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K., THOMSON J. R., PIRIE H. W., BREEZE R. G. Chronic obstructive pulmonary disease : anatomical cardiac studies. *Equine vet. J.*, 1982, **14** (1), 80-82.
- DIXON P. M. Respiratory mucociliary clearance in the horse in health and disease, and its pharmaceutical modification. *Vet. Rec.*, 1992, **131**, 229-235.
- DOELMAN C. J. A., BAST A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free Radic. Biol. Med.*, 1990, **9**, 381-400.
- DOUCET M., VRINS A., FORD-HUTCHINSON W. A. La maladie des petites voies respiratoires chez le cheval. I. Description du syndrome. *P.V.E.*, 1991a, **23** (1), 5-12.
- DOUCET M. Y., VRINS A. A., FORD-HUTCHINSON W. A. Histamine inhalation challenge in normal horses and in horses with small airway disease. *Can. J. Vet. Res.*, 1991b, **55**, 285-293.
- DOUCET M., VRINS A., FORD-HUTCHINSON W. A. Maladies des petites voies respiratoires chez le cheval - II Méthodes d'investigation et tests de fonction pulmonaire. *P.V.E.*, 1992, **24** (2), 103-111.
- DROMMER W., KAUP F.-J., IREGUI C., DEEGEN E. Transmission and scanning electron microscopic findings in the tracheobronchial tree of horses with chronic obstructive pulmonary disease. In: Lung function and respiratory diseases in the horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippriatrika, 1986, pp. 16-19.
- ERICHSEN D. F., AVIAD A. D., SCHULTZ R. H., KENNEDY T. J. Clinical efficacy and safety of clenbuterol HCl when administered to effect in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine vet. J.*, 1994, **26** (4), 331-336.
- ERIKSEN L. Studies on Faenia rectivirgula (Micropolyspora faeni) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippriatrika, 1986, pp. 32-34.
- EVANS A. G., PARADIS M. R., O'CALLAGHAN M. Intradermal testing of horses with chronic obstructive pulmonary disease and recurrent urticaria. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53** (2), 203-208.
- EYRE P. Equine pulmonary emphysema : a bronchopulmonary mould allergy. *Vet. Rec.*, 1972, **91**, 134-140.
- FAIRBAIRN S. M., CUNNINGHAM F. M., FOSTER A. P., LEES P., PAGE C. P. Neutrophil accumulation in the airways of allergic horses following antigen challenge. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A45.
- FAIRBAIRN S. M., LEES P., PAGE C. P., CUNNINGHAM F. M. Duration of antigen-induced hyperresponsiveness in horses with allergic respiratory disease and possible links with early airway obstruction. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1993, **16**, 469-476.
- FOGARTY U. Evaluation of a bronchoalveolar lavage technique. *Equine vet. J.*, 1990, **22** (3), 174-176.
- GENETZKY R. M., LOPARCO F. Chronic obstructive pulmonary disease in horses. Part I. *Compend. contin. Educ. Pract. Vet.*, 1985, **7** (7), S407-S414.
- GENETZKY R. M., LOPARCO F. V. Clinical efficacy of clenbuterol with COPD in horses. *Equine vet. Sci.*, 1995, **5** (6), 320-323.
- GERBER H. Chronic pulmonary disease in the horse. *Equine vet. J.*, 1973, **5** (1), 26-32.
- GILLESPIE J. R., TYLER W. S., EBERLY V. E. Pulmonary ventilation and resistance in emphysematous and control horses. *J. Appl. Physiol.*, 1966, **21** (2), 416-422.
- GOETZ T. E. Successful management of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Med.*, 1984, **79** (8), 1073-1078.
- GRANT I. W. B., BLYTH W., WARDROP V. E., GORDON R. M., PEARSON J. C. G., MAIR A. Prevalence of farmer's lung in Scotland : a pilot survey. *Br. Med. J.*, 1972, **1**, 530-534.
- GRAY P. R., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E., CARPENTER-DEYO L. J., JOHNSON H. G., ROTH R. A. The role of cyclooxygenase products in the acute airway obstruction and airway hyper-reactivity of ponies with heaves. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, **140**, 154-160.
- GRAY P. R., DERKSEN F. J., BROADSTONE R. V., ROBINSON N. E., PETERS-GOLDEN M. Decreased airway mucosal prostaglandin E2 production during airway obstruction in an animal model of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992a, **146**, 586-591.
- GRAY P. R., DERKSEN F. J., BROADSTONE R. V., ROBINSON N. E., JOHNSON H. G., OLSON N. C. Increased pulmonary production of immunoreactive 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in an animal model of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992b, **145**, 1092-1097.
- GRAY P. R., DERKSEN F. J., BROADSTONE R. V., ROBINSON N. E., PETERS-GOLDEN M. Decreased airway mucosal prostaglandin E2 production during airway obstruction in an animal model of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992c, **146**, 586-591.
- GRÜNIG G., HERMANN M., JORISCH S., VON FELLEBERG R. Proteaseaktivität im tracheobronchialsekret von pferden mit COPD : Pathophysiologische bedeutung. *Pferdeheilkunde*, 1985, **1**, 55-63.
- GRÜNIG G., HERMANN M., VON FELLEBERG R. Protease and antiprotease activity in the respiratory secretions of horses suffering from chronic pulmonary disease. In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse. (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippriatrika, 1986a, pp. 29-31.
- GRÜNIG G., VON FELLEBERG R., MAIER R., CORBOZ L. Elastase-producing microorganisms in horse lungs : their possible role in the pathogenesis of chronic pulmonary disease in the horse. *Equine vet. J.*, 1986b, **18** (5), 396-400, 1986b.
- GRÜNIG G., HERMANN M., HOWALD B., WINDER N. C., VON FELLEBERG R. Partial divergence between airway inflammation and clinical signs in equine chronic pulmonary disease. *Equine vet. J.*, 1989, **21** (2), 145-148.
- HALLIWELL R. E. W., FLEISCHMAN J. B., MACKAY-SMITH M., BEECH J., GUNSON D. E. The role of allergy in chronic pulmonary disease of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, **174** (3), 277-281.
- HALLIWELL R. E. W., GORMAN N. T. Hypersensitivity lung disease. In: Veterinary Clinical Immunology, Halliwell R.E.W., Gorman N.T. (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989, pp. 359-377.
- HALLIWELL R. E. W., MCGORUM B. C., IRVING P., DIXON P. M. Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Immunol. Immunopath.*, 1993, **38**, 201-215.

- HUNNINGHAKE G. W., GADEK J. E., KAWANAMI O., FERRANS V. J., CRYSTAL R. G. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease : evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am. J. Pathol.*, 1979, **97**, 149-206.
- JANSEN H. M., SACHS A. P. E., VAN ALPHEN L. Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**, 2073-2080.
- JEFFERY P. K., WARDLAW A. J., NELSON FIONA C., COLLINS J. V., KAY A. B. Bronchial biopsies in asthma : an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, **140**, 1745-1755.
- JENKINS P. A., PEPYS J. Fog-fever. Precipitin (FLH) reactions to mouldy hay. *Vet. Rec.*, 1965, **77** (17), 464-466.
- KAUP F.-J., DROMMER W., IREGUI C., DEEGEN E. Morphological alterations of the alveolar region in horses with chronic obstructive pulmonary disease. In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippatrika, 1986, pp. 20-22.
- KAUP F.-J., DROMMER W., DEEGEN E. Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) I: alterations of the larger conducting airways. *Equine vet. J.*, 1990a, **22** (5), 343-348.
- KAUP F.-J., DROMMER W., DAMSCH S., DEEGEN E. Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) II: pathomorphological changes of the terminal airways and the alveolar region. *Equine vet. J.*, 1990b, **22** (5), 349-355.
- KELLEY J. Cytokines of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, **141**, 765-788.
- KLEIN H.-J., DEEGEN E. Histamine inhalation provocation test : methods to identify nonspecific airway reactivity in equids. *Am. J. Vet. Res.*, 1986a, **47** (8), 1796-1800.
- KLEIN H.-J., DEEGEN E. Non-specific airway hyperreactivity in horses and the influence of corticosteroids. In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippatrika, 1986b, pp. 61-64.
- KOKKARINEN J. I., TUKIAINEN H. O., TERHO E. O. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, **145**, 3-5.
- KOTIMAA M. H., HUSMAN K. H., TERHO E. O., MUSTONEN M. H. Airborne molds and actinomycetes in the work environment of farmer's lung patients in Finland. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1984, **10**, 115-119.
- LAITINEN L. A., LAITINEN A., HEINO M. Airway hyperresponsiveness, epithelial disruption, and epithelial inflammation. In: The Airway Epithelium. Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology, Farmer S.G., Hay D.W. (Eds), Marcel Dekker, Inc., New York, 1991, pp. 187-211.
- LAPOINTE J.-M., VRINS A., LAVOIE J. P. Effects of centrifugation and specimen preparation technique on bronchoalveolar lavage analysis in horses. *Equine vet. J.*, 1994, **26** (5), 227-229.
- LARSON V. L., BUSCH R. H. Equine tracheobronchial lavage : comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46** (1), 144-146.
- LAWRENCE L. M., BUMP K. D., MCLAREN D. G. Aerial ammonia levels in horse stalls. *Equine Pract.*, 1988, **10** (10), 20-25.
- LAWSON G. H. K., MCPHERSON E. A., MURPHY J. R., NICHOLSON J. M., WOODING P., BREEZE R. G., PIRIE H. M. The presence of precipitating antibodies in the sera of horses with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Equine vet. J.*, 1979, **11** (3), 172-176.
- LEBLANC P. H., BROADSTONE R. V., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. In vitro responses of distal airways in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, **52** (7), 999-1003.
- LEFF A. R. Endogenous regulation of bronchomotor tone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **137**, 1198-1216.
- LEKEUX P., CLERCX C., ART T. Functional effects of obstructive pulmonary diseases. In: Pulmonary Function in healthy, Exercising and Diseased Animals, P. Lekeux (Ed.), V.D.T. Publications, Gand, 1993, pp. 229-266.
- LITTLEJOHN A., BOWLES F. Studies on the physiopathology of chronic obstructive pulmonary disease in the horse. IV. Blood gas and acid-base values at rest. *Onderstepoort J. vet. Res.*, 1981, **48**, 37-45.
- LITTLEJOHN A., BOWLES F. Studies on the physiopathology of chronic obstructive pulmonary disease in the horse. VI. The alveolar dead space. *Onderstepoort J. vet. Res.*, 1982, **49**, 71-72.
- LUNDGREN J. D., SHELHAMER J. H. Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, **85** (2), 399-417.
- MACNAMARA B., BAUER S., IAFE J. Endoscopic evaluation of exercise-induced pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease in association with poor performance in racing Standardbreds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **196** (5), 443-445.
- MACNEE W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, **150**, 853-852.
- MADELIN T. M., CLARKE A. F., MAIR T. S. Prevalence of serum precipitating antibodies in horses to fungal and thermophilic actinomycete antigens: effects of environmental challenge. *Equine vet. J.*, 1991, **23** (4), 247-252.
- MAIR T. S. Value of tracheal aspirates in the diagnosis of chronic pulmonary diseases in the horse. *Equine vet. J.*, 1987, **19** (5), 463-465.
- MAIR T. S., STOKES R. C., BOURNE F. J. Increased local IgA production in chronic obstructive pulmonary disease. *Equine vet. J.*, 1988, **20** (3), 214-216.
- MAIR T. S., SWEENEY C. R. Advances in the diagnosis of equine lung disease: sampling from the lower airways. *Equine vet. J.*, 1990, **22** (3), 147-148.
- MAISI P., KOIVUNEN A.-L., RANTALA A.-R., TURGUT K. Beta-glucuronidase and trypsin inhibitor capacity of tracheal lavage fluid as indicators of seasonal airway irritation in the horse. *Equine vet. J.*, 1994, **26** (5), 385-391.
- MANSMANN R. A., OSBURN B. I., WHEAT J. D. Chicken hypersensitivity pneumonitis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1975, **166** (7), 673-677.
- MARTI E., GERBER H., ESSICH G., OULEHLA J., LAZARY S. The genetic basis of equine allergic diseases. 1. Chronic hypersensitivity bronchitis. *Equine vet. J.*, 1991, **23** (6), 457-460.
- MATTHEWS A. G. Identification and characterisation of the major antiproteases in equine serum and an investigation of their role in the onset of COPD. *Equine vet. J.*, 1979, **11** (3), 177-182.
- MATTHEWS A. G., HACKETT I. J., LAWTON W. A. The mucolytic effect of Sputolysin in horses with respiratory disease. *Vet. Rec.*, 1988, **122**, 106-108.
- MCCHESENEY A. E. Viral respiratory infections of horses : structure and function of lungs in relation to viral infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1975, **166**, 76-77.
- MCGORUM B. C., DIXON P. M. Evaluation of local endobronchial antigen challenges in the investigation of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Equine vet. J.*, 1993, **25** (4), 269-272.
- MCGORUM B. C., DIXON P. M., HALLIWELL R. E. W. Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens. *Equine vet. J.*, 1993a, **25** (4), 261-267.
- MCGORUM B. C., DIXON P. M., HALLIWELL R. E. W. Quantification of histamine in plasma and pulmonary fluids from horses with chronic obstructive pulmonary disease, before and after «natural (hay and straw) challenges». *Vet. Immunol. Immunopath.*, 1993b, **36**, 223-237.
- MCGORUM B. C., DIXON P. M., HALLIWELL R. E. W. Phenotypic analysis of peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in control and chronic obstructive pulmonary disease affected horses, before and after «natural (hay and straw) challenges». *Vet. Immunol. Immunopath.*, 1993c, **36**, 207-222.

- MCGORUM B. C., DIXON P. M., HALLIWELL R. E. W. Evaluation of intradermal mould antigen testing in the diagnosis of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Equine vet. J.*, 1993d, **25** (4), 273-275.
- MCGORUM B. C., DIXON P. M. The analysis and interpretation of equine bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cytology. *Equine vet. Educ.*, 1994, **6** (4), 203-209.
- MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K., MURPHY J. R., NICHOLSON J. M., FRASER J. A., BREEZE R. G., PIRIE H. M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : Identification of affected horses. *Equine vet. J.*, 1978, **10** (1), 47-53.
- MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K., MURPHY J. R., NICHOLSON J. M., BREEZE R. G., PIRIE H. M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in horses : aetiological studies: responses to intradermal and inhalation antigenic challenge. *Equine vet. J.*, 1979a, **11** (3), 159-166.
- MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K., MURPHY J. R., NICHOLSON J. M., BREEZE R. G., PIRIE H. M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : factors influencing the occurrence. *Equine vet. J.*, 1979b, **11** (3), 167-171.
- MCPHERSON E. A., THOMSON J. R. Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. 1: Nature of the disease. *Equine vet. J.*, 1983, **15** (3), 203-206.
- MICHEL O., DUCHATEAU J., SERGYSSELS R. Effects of inhaled endotoxin on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects. *J. Appl. Physiol.*, 1989, **66**, 1059-1064.
- MILNE E. M., PEMBERTON A. D., DIXON P. M., MCGORUM B. C., SCUDAMORE C. L., MILLER H. R. P. Decrease in the alpha-1 proteinase inhibitor Spi3 in equine bronchoalveolar lavage fluid. *Am. J. Vet. Res.*, 1994a, **55** (10), 1377-1380.
- MILNE E. M., PEMBERTON A. D., MCGORUM B. C., DIXON P. M., SCUDAMORE C. L., MILLER H. R. P. Quantification of alpha-1 proteinase inhibitor in the pulmonary epithelial fluid of horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Res. Vet. Sci.*, 1994b, **57**, 262-264.
- MIRBAHAR K. B., MCDONELL W. N., BIGNELL W., EYRE P. Effects of aerosolized histamine and carbachol in the conscious horse. *Can. J. Comp. Med.*, 1985, **49**, 211-218.
- MOORE B. R., KRAKOWKA S., ROBERTSON J. T., CUMMINS J. M. Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid obtained from Standardbred racehorses with inflammatory airway disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56** (5), 562-567.
- MURPHY J. R., MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K. The effects of sodium cromoglycate on antigen inhalation challenge in two horses affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1979, **1**, 89-95.
- MURPHY J. R., MCPHERSON E. A., DIXON P. M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : effects of bronchodilator drugs on normal and affected horses. *Equine vet. J.*, 1980, **12** (1), 10-14.
- MUYLLE E., VAN DEN HENDE C., OYAERT W. Nitrogen clearance in horses as a respiratory function test. *Zbl. Vet. Med. A*, 1972, **19**, 310-317.
- MUYLLE E., OYAERT W. Lung function tests in obstructive pulmonary disease in horses. *Equine vet. J.*, 1973, **5** (1), 37-44.
- MUYLLE E., NUYTTEN J., DEPREZ P., VAN DEN HENDE C., OYAERT W. Pulmonary driving pressure as a pulmonary function test in horses. *Equine Vet. Sci.*, 1984, **4** (2), 57-59.
- MUYLLE E., NUYTTEN J., DEPREZ P., VAN DEN HENDE C., OYAERT W. Comparison of three methods for the evaluation of soundness of pulmonary function in horses. In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippatrika Verlagsgesellschaft mbH, 1986, pp. 65-66.
- NAYLOR J. M., CLARK E. G., CLAYTON H. M. Chronic obstructive pulmonary disease: usefulness of clinical signs, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy as diagnostic and prognostic aids. *Can. Vet. J.*, 1992, **33**, 591-598.
- NICOLET J., DE HALLER R., HERZOG J. Serological investigations of a bovine respiratory disease («urner pneumonie») resembling farmer's lung. *Infect. Immun.*, 1972, **6** (1), 38-42.
- NUYTTEN J., MUYLLE E., OYAERT W., VAN DEN HENDE C., VLAMINCK K., DE KEERSMAECKER F. Cytology, bacteriology and phagocytic capacity of tracheo-bronchial aspirates in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Zbl. Vet. Med. A*, 1983, **30**, 114-120.
- NUYTTEN J., DEPREZ P., PICAVET T., VAN DEN HENDE C., MUYLLE E. Comparison of different pulmonary function tests and their prognostic value in horses affected with COPD. *Equine Vet. Sci.*, 1988, **8** (5), 361-364.
- OLSON L. E., PERKOWSKI S. Z., MASON D. E., MUIR W. W. Isoproterenol- and salbutamol-induced relaxation of acetylcholine- and histamine-induced contraction of equine trachealis muscle in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50** (10), 1715-1719.
- OLSZEWSKI M., LABER G. Production of free oxygen radicals by phagocytes from respiratory tract lavaged as well as from peripheral blood of horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison to healthy animals. *Wien. Tierärztl. Mschr.*, 1993, **80**, 332-337.
- PARADIS M.R. Chronic obstructive pulmonary disease. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1990, **12**, 1651-1654.
- PASTORET P.-P., GOVAERTS A., BAZIN H. Immunologie Animale. Pastoret P.-P., Govaerts A., Bazin H. (Eds), Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, France, 1990.
- PEARCE H. J., WYBURN R. S., GOULDEN B. E. A clinical evaluation of Bisolvon® for the treatment of some equine respiratory diseases. *N. Z. Vet. J.*, 1978, **26**, 28-30.
- PEARSON E. G., RIEBOLD T. W. Comparison of bronchodilators in alleviating clinical signs in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194** (9), 1287-1291.
- PEPYS J., JENKINS P. A. Precipitin (F.L.H.) test in farmer's lung. *Thorax*, 1965, **20**, 21-35.
- RADERMACKER M. Laérosolthérapie. *Revue Médicale de Liège XLII*, 1987, **10**, 433-436.
- RAPHAEL C. F., GUNSON D. E. Percutaneous lung biopsy in the horse. *Cornell Vet.*, 1981, **71**, 439-448.
- ROBINSON N. E., SORENSON P. R. Pathophysiology of airway obstruction in horses : a review. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1978, **172** (3), 299-303.
- ROBINSON N. E., DERKSEN F. J., SLOCOMBE R. F. Airway reactivity in ponies with chronic airway disease. In: Lung function and respiratory diseases in the horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippatrika, 1986, pp. 56-60.
- ROBINSON N. E., WILSON R. Airway obstruction in the horse. *J. Equine Vet. Sci.*, 1989, **9** (3), 155-160.
- ROBINSON E. N. Rôle du système nerveux autonome dans l'obstruction des voies aériennes du cheval. *Ann. Méd. Vét.*, 1993, **137**, 153-159.
- ROBINSON N. E., DERKSEN F. J., BERNEY C., GOOSSENS L. The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropium bromide. *Equine vet. J.*, 1993, **25** (4), 299-303.
- SANDERS S. P., ZWEIER J. L., HARRISON S. J., TRUSH M. A., REMBISH S. J., LIU M. C. Spontaneous oxygen radical production at sites of antigen challenge in allergic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**, 1725-1733.
- SASSE H. L., HAJER R. NAB 365, a beta 2-receptor sympathomimetic agent : clinical experience in horses with lung disease. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1978, **1**, 241-244.
- SASSE H. L., BOERMA S., SMOLDERS F. A. A. The relationship between pulmonary function tests and other parameters. Results of a research project into the etiology of C.O.P.D. in horses. In: Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippatrika, 1986, pp. 46-48.
- SCOTT J. S., BROADSTONE R. V., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. Beta-adrenergic blockade in ponies with recurrent obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.*, 1988a, **64** (6), 2324-2328.
- SCOTT J. S., GARON H., BROADSTONE R. V., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. Alpha-1-adrenergic-induced airway obstruction in ponies with recurrent pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.*, 1988b, **65** (2), 687-692.

- SCOTT J. S., BERNEY C. E., DERKSEN F. J., ROBINSON N. E. Beta-adrenergic receptor activity in ponies with recurrent obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, **52** (9), 1416-1422, 1991.
- SEAHORN T. L., BEADLE R. E. Managing summer-pasture-associated obstructive pulmonary disease in horses. *Vet. Med.*, 1994, **89** (4), 368-371.
- SHAHEEN S. O., BARKER D. J. P., HOLGATE S. T. Do lower respiratory tract infections in early childhood cause chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**, 1649-1652.
- SHAPLAND J. E., GARNER H. E., HATFIELD D. G. Cardiopulmonary effects of clenbuterol in the horse. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1981, **4**, 43-50.
- SIBILLE Y., BOIS J.-M., SILIM A. Immunité du tractus respiratoire. In: *Immunologie Animale*, Pastoret P.-P., Govaerts A., Bazin H. (Eds), Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1990, pp. 229-234.
- SOMA L. R., BEECH J., GERBER N. H. JR. Effects of cromolyn in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Res. Commun.*, 1986, **11** (4), 339-351.
- SONEA I.M., BOWKER R.M., ROBINSON N.E., BROADSTONE R.V. Substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive nerve fibers in lungs from adult equids. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, **55** (8), 1066-1074.
- SWEENEY C. R., BEECH J. Bronchoalveolar lavage. In: *Equine Respiratory Disorders*, Beech J. (Ed.), Lea and Febiger, London, 1991, pp. 55-61.
- SWEENEY C. R., WASHABAU R. J. Relaxant effect of clenbuterol on equine tracheal smooth muscle. In *Proceedings: 13th Comparative Respiratory Society Meeting*, Columbus, USA, 1994, A3.
- TESAROWSKI D. B., VIEL L., MCDONELL W. N., NEWHOUSE, MICHAEL T. The rapid and effective administration of a beta 2-agonist to horses with heaves using a compact inhalation device and metered-dose inhalers. *Can. Vet. J.*, 1994, **55**, 170-173.
- TESSIER G. J., LACKNER P. A., O'GRADY S. M., KANNAN M. S. Modulation of equine tracheal smooth muscle contractility by epithelial-derived and cyclooxygenase metabolites. *Respir. Physiol.*, 1991, **84**, 105-114.
- THOMSON J. R., MCPHERSON E. A. Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. *Equine vet. J.*, 1981, **13** (4), 243-246.
- THOMSON J. R., MCPHERSON E. A. Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. 2: Therapy. *Equine vet. J.*, 1985, **15** (3), 207-210.
- THOMSON J. R., MCPHERSON E. A., LAWSON G. H. K., WOODING P., BROWN R. A study of the possible role of chymotrypsin in the aetiology of equine chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet. Immunol. Immunopath.*, 1983, **4**, 387-395.
- THOMSON J. R., MCPHERSON E. A. Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine vet. J.*, 1984, **16** (1), 35-38.
- THOMSON J. R., MCPHERSON E. A. Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. *Equine Pract.*, 1988, **10**, 31-36.
- TRAUB-DARGATZ J. L., MCKINNON A. O., THRALL M. A., JONES R. L., BRUYNINCKX W., BLANQUAERT A.-M. B., DARGATZ D. A. Evaluation of clinical signs of disease, bronchoalveolar and tracheal wash analysis, and arterial blood gas tensions in 13 horses with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone, methyl sulfonmethane, and clenbuterol hydrochloride. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53** (10), 1908-1916.
- TREMBLAY G. M., FERLAND C., LAPOINTE J.-M., VRINS A., LAVOIE J. P., CORMIER Y. Effect of stabling on bronchoalveolar cells obtained from normal and COPD horses. *Equine vet. J.*, 1993, **25** (3), 194-197.
- TURGUT K., SASSE H. H. L. Influence of clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Rec.*, 1989, **125** (21), 526-530, 1989.
- VAN ALPHEN L., JANSEN H. M., DANKERT J. Virulence factors in the colonization and persistence of bacteria in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**, 2094-2100.
- VAN DE WEERDT M. L., DESMECHT D., LEKEUX P. Physiologie et physiopathologie du facteur d'activation plaquettaire et perspectives thérapeutiques de ses antagonistes. *Ann. Méd. Vét.*, 1995, **139**, 99-119.
- VAN DEN INGH T. S. G. A. M. Morphological aspects of bronchitis and bronchiolitis in the horse. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse* (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippitrika, 1986, pp. 13-15.
- VIEL L. Structural-functional correlations of the lung in horses with small airway disease. Thèse de doctorat, Université de Guelph, Guelph, Canada, 1985.
- VIEL L. Diagnostic procedures, prognosis and therapeutic approaches of chronic respiratory diseases in horses. *Can. Vet. J.*, 1985, **26**, 33-35.
- VIEL L. Structural-functional correlations of the lung in horses with small airway disease. In: *Lung function and respiratory diseases in the horse* (International Symposium in Hannover, Germany, June 27-29, 1985), Deegen E., Beadle R.E. (Eds), Calw: Hippitrika, 1986, pp. 41-45.
- VOGELMEIER C., KROMBACH F., MÜNZING S., KÖNIG G., MAZUR G., BEINERT T., FRUHMANN G. Activation of blood neutrophils in acute episodes of farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, **148**, 396-400.
- VRINS A., DOUCET M., NUNEZ-CHOA L. A retrospective study of bronchoalveolar lavage cytology in horses with clinical findings of small airway disease. *J. Vet. Med. A*, 1991, **58**, 472-479.
- VRINS A., DOUCET M. L'examen cytologique du lavage bronchoalvéolaire chez des chevaux présentant les signes cliniques d'une maladie des voies respiratoires inférieures. *P.V.E.*, 1995, 22-27.
- WANG Z., ROBINSON N.E., YU M. ACh release from horse airway cholinergic nerves: effects of stimulation intensity and muscle preload. *Am. J. Physiol. : Lung Cellular and molecular Physiology*, 1993, **8**, L269-75.
- WANNER A. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, **116**, 73.
- WATSON E. D., MAIR T. S., SWEENEY C. R. Immunoreactive prostaglandin production by equine monocytes and alveolar macrophages and concentrations of PGE2 and PGF in bronchoalveolar fluid. *Res. Vet. Sci.*, 1990, **49**, 88-91.
- WATSON E. D., SWEENEY C. R., STEENSMA K. A. Arachidonate metabolites in bronchoalveolar lavage fluid from horses with and without COPD. *Equine vet. J.*, 1992, **24** (5), 379-381.
- WEBSTER A. J. F., CLARKE A. F., MADELIN T. M., WATHES C. M. Air hygiene in stables. 1: Effects of stable design, ventilation and management on the concentration of respirable dust. *Equine vet. J.*, 1987, **19** (5), 448-453.
- WEST J. B. *Pulmonary Pathophysiology - The Essentials*, West J.B. (Ed.), 3rd edn, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1987a.
- WEST J. B. *Obstructive diseases*. In: *Pulmonary Pathophysiology - The Essentials*, West J.B. (Ed.), 3rd edn, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1987b, pp. 59-91.
- WIDDICOMBE J. Relationships among the composition of mucus, epithelial lining liquid, and adhesion of microorganisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**, 2088-2093.
- WILKIE B. N. Allergic respiratory disease. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1982, **26**, 233-266.
- WILLOUGHBY R. A., MCDONELL W. N. Pulmonary function testing in horses. *Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract.*, 1979, **1** (1), 171-197.
- WILLOUGHBY R. A., ECKER G. L., MCKEE S. L., RIDDOLLS L. J. Use of scintigraphy for the determination of mucociliary clearance rates in normal, sedated, diseased and exercised horses. *Can. J. Vet. Res.*, 1991, **55**, 315-320.
- WILLOUGHBY R. A., ECKER G. L., MCKEE S. L., RIDDOLLS L. J., VERNAILLEN C., DUBOVI E., LEIN D., MAHONY J. B., CHERNESKY M., NAGY E., STAEMPFLI H. The effects of Equine Rhinovirus, Influenza Virus and Herpesvirus infection on tracheal clearance rate in horses. *Can. J. Vet. Res.*, 1992, **56**, 115-121.

- WINDER N. C., VON FELLEBERG R. Chronic small airway disease in the horse: immunohistochemical evaluation of lungs with mild, moderate and severe lesions. *Vet. Rec.*, 1988, **122**, 181-183.
- WINDER N. C., GRUENIG G., HERMANN M., HOWALD B., VON FELLEBERG R. Comparison of respiratory secretion cytology and pulmonary histology in horses. *J. Vet. Med. A*, 1989, **36**, 32-38.
- WINDER N. C., VON FELLEBERG R. Mast cells in normal and pathological specimens of the equine lung. *J. Vet. Med. A*, 1990, **37**, 641-650.
- WISEMAN A., SELMAN I. E., DAWSON C. O., BREEZE R. G., PIRIE H. M. Bovine farmer's lung : a clinical syndrome in a herd of cattle. *Vet. Rec.*, 1973, **93**, 410-417.
- WOODS P. S. A., ROBINSON N. E., SWANSON M. C., REED C. E., BROADSTONE R. V., DERKSEN F. J. Airborne dust and aeroallergen concentration in a horse stable under two different management systems. *Equine vet. J.*, 1993, **25** (3), 208-213.
- YU M., ROBINSON N. E., WANG Z., DERKSEN F. J. Independent modulation of horse airway smooth muscle by epithelium and prostanooids. *Resp. Physiol.*, 1993, **93**, 279-288.
- YU M., WANG Z., ROBINSON N. E., LEBLANC P. H. Inhibitory nerve distribution and mediation of NANC relaxation by nitric oxide in horse airways. *J. Appl. Physiol.*, 1994a, **76** (1), 339-344.
- YU M., WANG Z., ROBINSON N. E., DERKSEN F. J. Modulation of bronchial smooth muscle function in horses with heaves. *J. Appl. Physiol.*, 1994b, **77** (5), 2149-2154.
- ZIMENT I. Pharmacology therapy of obstructive airway disease. *Clin. Chest Med.*, 1990, **11**, 461-485.