

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2010

N° 61

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte BESSEYRE des HORTS

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2010

**DONNEES RECENTES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LES
TRAITEMENTS DES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES
CHRONIQUES (MPOC) CHEZ LE CHEVAL**

Président :

Mme Sylvie PLESSARD, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du Jury :

M. François LANG, Professeur de Pharmacologie

Mme Sophie BERTHOMIER-PICOT, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
TABLE DES FIGURES.....	5
INTRODUCTION ET NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES	7
PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DU SYSTEME TRACHEO-BRONCHIQUE DU CHEVAL	11
I. Anatomie de l'arbre respiratoire du cheval.....	11
A) Cavités nasales	11
B) Arbre aëriifère.....	12
C) Poumons	12
1) Caractéristiques générales.....	12
2) Bronches intrapulmonaires	13
3) Lobation des poumons	15
a) Lobes pulmonaires	15
b) Lobules pulmonaires.....	17
c) Formations sublobulaires	18
4) Vaisseaux et nerfs	19
a) Rapports des bronches	19
b) Rôle du système circulatoire.....	20
D) Cavité thoracique et plèvres.....	21
II. Histo-cytologie.....	22
A) Trachée et bronches principales (bronches extrapulmonaires).....	22
1) Trachée	22
a) Adventice.....	22
b) Tunique fibro-cartilagineuse.....	22
c) Muscle trachéal	24
d) Muqueuse	24
2) Bronches principales.....	27
B) Poumons	28
1) Structure des poumons.....	28
2) Voies aériennes intrapulmonaires	28
a) Bronches	28
b) Bronchioles.....	31
3) Zone d'échanges gazeux.....	33
a) Acinis et lobules.....	33
b) Bronchioles respiratoires	34
c) Conduits alvéolaires et sacs alvéolaires	34
d) Alvéoles.....	35
III. Distribution des poussières inhalées.....	41
IV. Conduction des gaz et échanges gazeux	43
A) Echanges gazeux.....	43
1) La pression partielle en oxygène PO_2	44
2) La pression partielle en dioxyde de carbone PCO_2	46
B) Ventilation et perfusion.....	47
C) Résistance au passage de l'air et travail des muscles respiratoires.....	48
V. Systèmes de défense du tractus respiratoire.....	49
A) Mécanismes de défenses spécifiques	49
B) Mécanismes de défense non spécifiques	49
1) Ascenseur mucociliaire	49
2) Toux.....	51
3) Phagocytose.....	52
4) Bronchoconstriction : mécanismes pharmacologiques de contrôle des muscles lisses des voies aériennes	53
DEUXIEME PARTIE : LES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES CHRONIQUES (MPOC) CHEZ LES CHEVAUX.....	55
I. Etiologie.....	55
A) Allergènes et notion d'hypersensibilité.....	56
1) Moisissures	56
2) Endotoxines	57
3) β -glucanes.....	57

4)	Autres	57
B)	Facteurs prédisposants / Facteurs de complication.....	57
1)	Agents infectieux bactériens et viraux, agents parasitaires.....	57
2)	Particules irritantes inhalées et autres facteurs environnementaux	59
C)	Prédisposition génétique	60
II.	<i>Pathogénie</i>	61
A)	Le vieillissement du système trachéo-bronchique.....	61
1)	Atteinte des alvéoles	61
2)	Atteinte des muscles respiratoires.....	62
3)	Atteinte des mécanismes de défense de l'appareil respiratoire	62
B)	Mécanismes pathogéniques inflammatoires et immunologiques	63
1)	Réaction inflammatoire.....	65
a)	Recrutement des neutrophiles	65
b)	Libération de médiateurs inflammatoires.....	78
α)	Hyperproduction de mucus	79
β)	Bronchospasme/Bronchoconstriction	80
γ)	Autres effets.....	85
c)	Prolifération de l'épithélium bronchique	85
2)	Réaction d'hypersensibilité.....	88
C)	Syndrome d'Obstruction Pulmonaire Associé au Pâturage en été (Syndrome Pasture Associated Obstructive Disease)	95
III.	<i>Sémiologie et diagnostic</i>	97
A)	Sémiologie	97
B)	Diagnostic	99
1)	Recueil des commémoratifs	99
2)	Examen physique.....	100
a)	Stratégie respiratoire	100
b)	Examen des nasaux.....	101
c)	Palpation de la région laryngo-pharyngée.....	101
d)	Caractérisation de la toux	101
e)	Auscultation pulmonaire	101
3)	Examens complémentaires	102
a)	Endoscopie.....	102
α)	Examen endoscopique	102
β)	Prélèvements cytologiques	103
b)	Radiographie.....	106
c)	Evaluation de la fonction pulmonaire	106
α)	Analyse des gaz sanguins artériels	106
β)	Tests de fonction pulmonaire	107
d)	Tests sanguins et allergologie	107
α)	Test de dégranulation des basophiles	107
β)	Test sérologique	109
γ)	Test intradermique	110
TROISIEME PARTIE : TRAITEMENTS DES MPOC.....		113
I.	<i>Traitements médicaux</i>	113
A)	Aérosolthérapie	114
1)	Principe.....	114
2)	Les inhalateurs	115
a)	Les systèmes passifs	115
α)	Nébuliseur pneumatique	115
β)	Nébuliseur ultrasonique.....	116
b)	Les systèmes actifs	118
3)	Les substances	120
B)	Anti-inflammatoires	120
C)	Bronchodilatateurs	123
1)	β2-adrénergiques	124
2)	Anti-cholinergiques	125
3)	Inhibiteurs de la phosphodiesterase (dérivés de la méthylxanthine)	126
D)	Diurétiques.....	126
E)	Médicaments de l'ascenseur mucociliaire : facilitateurs de la clairance mucociliaire	126
1)	β2-adrénergiques	126
2)	Fluidifiant, expectorant.....	127
3)	Modificateurs des sécrétions et autres médicaments utilisés	127
4)	Mucolytique : la bromhexine.....	127
a)	Pharmacocinétique	127

b) Pharmacodynamie.....	128
α) Action mucolytique.....	128
β) Action mucorégulatrice.....	128
γ) Action immunomodulatrice.....	128
F) Inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire.....	129
G) Antibiotiques.....	129
H) Substances peu ou pas employées.....	130
I) Les médecines alternatives.....	130
1) Homéopathie.....	130
2) Oligothérapie.....	131
3) Acupuncture.....	131
J) Mesures préventives complémentaires.....	132
II. <i>Gestion de l'environnement des chevaux atteints de MPOC</i>	134
A) Clairance pulmonaire et maladies respiratoires.....	134
B) Allergènes et poussières respirables.....	134
C) Détermination des polluants respirables.....	135
1) Détermination de la charge en poussières totales et respirables.....	135
2) Détermination des composants de la poussière respirable.....	136
3) Standardisation du moment et de la localisation de l'échantillonnage.....	137
D) Management hygiénique de l'environnement.....	138
1) La mise au pré/paddock.....	138
2) Fourrages de bonne qualité.....	138
3) Concentrés de bonne qualité.....	140
4) Litières de bonne qualité.....	140
5) Ventilation optimisée des écuries.....	142
6) Gestion de la température interne du cheval.....	143
7) Management de l'environnement proche.....	143
III. <i>Exercice contrôlé</i>	144
CONCLUSION.....	145
BIBLIOGRAPHIE.....	146

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Moulage interne de l'arbre bronchique d'un cheval (vue ventrale) (19).....	14
Figure 2. Schéma des voies aériennes de la trachée jusqu'aux bronches (16).....	15
Figure 3. Terminaison de la trachée et grosses bronches (19).....	16
Figure 4. Poumons de cheval (19).....	17
Figure 5. Schéma d'un lobule pulmonaire et ses vaisseaux (19).....	18
Figure 6. Illustration schématique de la zone d'échanges gazeux à partir d'une bronchiole terminale (1).....	19
Figure 7. Poumon gauche de cheval (vue médiale) (19).....	20
Figure 8. Coupe transversale de trachée de cheval (19).....	22
Figure 9. Trachée chez le cheval (13).....	23
Figure 10. Trachée de cheval (19).....	23
Figure 11. Trachée de cheval (19).....	24
Figure 12. Schéma des caractéristiques structurales des cellules épithéliales respiratoires (1).....	26
Figure 13. Epithélium respiratoire du cheval (12).....	26
Figure 14. Epithélium respiratoire du cheval (12).....	27
Figure 15. Epithélium respiratoire du cheval (microscope électronique) (12).....	27
Figure 16. Schéma de la paroi de la trachée et d'une bronche (1).....	28
Figure 17. Structure d'une bronche lobaire de cheval (19).....	31
Figure 18. Coupe transversale d'une bronchiole (1).....	32
Figure 19. Apparence d'une bronchiole terminale et de la zone d'échanges gazeux au Microscope optique et au Microscope électronique (1).....	32
Figure 20. Schéma des zones de transition et d'échanges gazeux du poumon (16).....	33
Figure 21. Bronchiole respiratoire chez le cheval (13).....	34
Figure 22. Conduits alvéolaires et sacs alvéolaires chez le cheval (13).....	35
Figure 23. Cellule épithéliale alvéolaire de type II, Cellule épithéliale alvéolaire de type I, Cellule endothéliale capillaire (microscope électronique) (1).....	37
Figure 24. Macrophage alvéolaire (microscope électronique) (1).....	38
Figure 25. Illustration schématique d'éléments de trois alvéoles adjacentes (1).....	38
Figure 26. Paroi alvéolaire (19).....	39
Figure 27. Schéma de plusieurs alvéoles (16).....	40
Figure 28. Rôle de filtre de l'arbre respiratoire (8).....	41
Figure 29. Schéma des phénomènes chimiques résultant de l'échange des gaz entre les poumons et tissus (16).....	44
Figure 30. Courbe de la dissociation de l'oxyhémoglobine dans le sang artériel et dans le sang veineux (16).....	45
Figure 31. Composition de l'épithélium des voies respiratoires d'un cheval normal (8).....	50
Figure 32. Altération de l'ascenseur mucociliaire lors de la maladie (8).....	51
Figure 33. Rôle des macrophages alvéolaires (8).....	53
Figure 34. Mécanismes de contrôle des muscles lisses des voies aériennes (217).....	54
Figure 35. Mécanismes de défense non-spécifiques au niveau du tractus respiratoire bronchique (217).....	54
Figure 36. Emphysème pulmonaire (235).....	61
Figure 37. Le pourcentage de neutrophiles chez les chevaux en bonne santé par rapport aux chevaux atteints de MPOC, représenté sous la forme d'une « boîte à moustache » (77).....	68
Figure 38. Activité de chimiotactisme dans les liquides de LBA (77).....	69
Figure 39. L'effet d'une stimulation des cellules de LBA par un mélange de PMA/Ionomycine pendant 24 heures chez un cheval avec une MPOC modérée et soumis à des conditions d'exposition particulières basses (77).....	70
Figure 40. L'activité de chimiotactisme au niveau des cellules du surnageant (77).....	71
Figure 41. Augmentation des ARNm spécifiques d'IL-8 et de MIP-2 dans les cellules de liquides de LBA de six chevaux 5 heures après stimulation avec du PMA/Ionomycine (77).....	72
Figure 42. Augmentation de l'activité de chimiotactisme au niveau du surnageant de ces six chevaux (77).....	73
Figure 43. Effet de 24 heures de stimulation sur l'efficacité de la phagocytose des macrophages alvéolaires (expérience représentative avec un cheval) (77).....	73
Figure 44. Efficacité de la phagocytose des macrophages de liquides de LBA après 24 heures de stimulation avec LPS, PMA/Ionomycine (77).....	74
Figure 45. Cascade de l'inflammation probable lors des MPOC (156).....	75
Figure 46. Bronchite chronique, bouchon muco-purulent et hypertrophie de la couche de muscle lisse (135).....	85
Figure 47. Bronchiolite chronique avec une prolifération et une desquamation de l'épithélium, et des cellules épithéliales nécrosées dans la lumière (135).....	86
Figure 48. Présentation schématique du chevauchement entre l'état inflammatoire chronique et les MPOC chez les chevaux (135).....	87

Figure 49. Relative Antibody Units (RAU) d'IgE et d'IgG spécifiques contre l'allergène Asp.f somatique et l'allergène Asp.f recombinant dans le liquide de LBA et dans le sérum de chevaux souffrant de MPOC et de chevaux témoins (193).....	89
Figure 50. Trachée d'un cheval normal et de chevaux présentant une affection obstructive chronique (52)...	103
Figure 51. Carina d'un cheval normal et de chevaux présentant une affection obstructive chronique avec œdème et inflammation (52).....	103
Figure 58. Test de dégranulation des basophiles in vitro (205)	108
Figure 59. Schéma de la liaison des anticorps IgE et IgG avec l'allergène (184)	109
Figure 60. Détermination de l'IgE spécifique au moyen de la chaîne alpha du récepteur de l'IgE (FcεRIα). Dans ce test, seuls les anticorps IgE sont mesurés (205).	109
Figure 61. Injections intradermiques d'allergène, d'histamine et de NaCl (205).....	111
Figure 62. Photos des cupules utilisées avec un nébuliseur pneumatique (7).....	115
Figure 63. Photos d'une procédure d'aérosolthérapie chez un cheval (7).....	116
Figure 64. Photos d'un nébuliseur ultrasonique et de l'unique grande coupelle utilisée dans ce système (7)...	117
Figure 65. Photo d'un Equine Aeromask [®] en fonctionnement sur un cheval (7).....	118
Figure 66. Photo d'un Equine Haler [®] en fonctionnement sur un cheval (7).....	118
Figure 67. Photos d'un Equine Inhaler [®] en fonctionnement sur un cheval (7).....	119
Figure 68. Schéma du montage utilisé par Vandepuut et al. (238) pour standardiser les appréciations qualitative et quantitative des poussières contenues dans divers fourrages et litières (8).....	135
Figure 69. Compteur à particules Rion (8).....	136
Figure 71. Poussières respirables par litre d'air (221).....	139
Figure 72. Poussières respirables par litre d'air dans différents types de fourrages (43).....	139
Figure 73. Aéro-allergènes par litre d'air dans différents types de fourrages. Concentration en spores d' <i>Aspergillus fumigatus</i> , de <i>Faenia rectivirgula</i> et de <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> (43).....	140
Figure 74. Litières en lamelles de carton (Ecobed) et en copeaux de bois larges et dépoussiérés (Cleanbox) qui sont actuellement les litières les plus appropriées pour le contrôle de l'environnement (8)	141
Figure 75. Aéro-allergènes par litre d'air dans différents types de litières : concentration en spores viables d' <i>Aspergillus fumigatus</i> , de <i>Faenia rectivirgula</i> et de <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> (221, 106).....	141
Figure 76. Concentration en particules mesurée dans différentes conditions d'hébergement (8).....	142
Figure 77. Particules dans l'air avec paille et foin : concentration mesurée dans des conditions conventionnelles à différents endroits du box et à différents moments de la journée (8)	142

INTRODUCTION ET NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES

Depuis quelques années, l'homme a modifié sa perception du cheval. En effet, autrefois considéré comme un outil de travail et de rente, le cheval représente aujourd'hui un véritable animal de compagnie s'inscrivant dans la dimension du loisir ou du sport, y compris à haut niveau. Le statut du cheval a ainsi été modifié ; beaucoup de chevaux goûtent même aujourd'hui à une retraite plaisante et méritée. Ce phénomène, cumulé aux progrès en médecine vétérinaire et en nutrition équine, a pour conséquence une augmentation de l'espérance de vie des chevaux (123, 44). Cette évolution de la population équine, son changement de rôle, de mode de vie et son vieillissement entraînent une augmentation de certaines pathologies dont celles liées à son système respiratoire. Il est donc nécessaire que ce phénomène soit porté à la connaissance du plus grand nombre de propriétaires et utilisateurs de chevaux. Le pharmacien, en collaboration avec le vétérinaire, doit participer à la bonne diffusion de cette information.

Chez tous les êtres vivants, le poumon est l'organe qui offre la plus grande surface d'échange avec le milieu extérieur, chez le cheval adulte cette surface d'échange est de l'ordre de 300m² en fin d'inspiration et 30 millions de litres d'air traversent chaque année les poumons d'un cheval (19, 8). On comprend donc que cette zone de l'organisme est particulièrement exposée aux effets nocifs des particules en suspension dans l'air et des gaz avec des conséquences possibles à court ou moyen terme sur l'état de santé du cheval. Dans les écuries les particules respirables sont constituées d'un mélange complexe d'agents organiques et inorganiques (217, 135, 156, 8).

Le poumon possède des mécanismes de défenses spécifiques et non spécifiques permettant de réduire les risques d'agression de ces agents extérieurs. Ils permettent d'arrêter, de détruire et d'évacuer les éléments inhalés ainsi que d'en prévenir les effets nocifs. Ceci étant, l'efficacité de ces défenses est parfois altérée soit par l'existence de troubles respiratoires, soit par un niveau d'exposition trop élevé ce qui peut être responsable de réaction inflammatoire, de phénomène allergique, ou d'infection respiratoire. Ainsi beaucoup d'affections respiratoires chez le cheval peuvent être provoquées ou bien aggravées ou prolongées par l'inhalation et le dépôt au sein des voies respiratoires profondes des ces agents extérieurs. Les défenses pulmonaires du cheval peuvent s'altérer au point qu'il devient de plus en plus sensible à l'inhalation de ces poussières respirables. Une hypersensibilité apparaît et des troubles chroniques et/ou récurrents s'installent (217, 8).

Les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) correspondent à une maladie respiratoire environnementale caractérisée principalement par une hyperréactivité bronchique, une accumulation de mucus dans les voies respiratoires profondes, une inflammation des petites voies aériennes, une infiltration cellulaire majoritairement composée de neutrophiles et par une bronchoconstriction réversible, avec une alternance de périodes de rémission et de crises. Les MPOC résultent d'une hypersensibilité des tissus des voies aériennes déclenchée par l'inhalation d'antigènes variés présents dans l'environnement de l'animal, le plus souvent des champignons et moisissures présents dans le foin et la litière de paille de mauvaise qualité : *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Aspergillus fugimatus*, et *Thermoactinomyces vulgaris* (135, 156). C'est un syndrome diffus, progressif, et non infectieux. Cette pathologie est plus fréquemment rencontrée chez les chevaux sportifs notamment chez les chevaux entraînés pour les compétitions de CSO (Concours de Sauts d'Obstacles), dressage, endurance, complet mais aussi chez les chevaux de centres équestres ou de centres de formation qui vivent en écuries sur des litières de paille, sont nourris à base de foin et sont soumis à des entraînements sportifs réguliers et pour certains intensifs.

Cette pathologie est nommée MPOC de façon courante mais plusieurs synonymes sont retrouvés dans la littérature pour la désigner car les différents auteurs ayant étudié le sujet ont proposé différents noms : Obstruction récurrente des voies respiratoires, Pousse, Complexe bronchiolite chronique-empysème, Maladie chronique des petites voies aériennes, Empysème alvéolaire, Bronchiolite chronique, Bronchiolite allergique, Asthme, Bronchiolite asthmatique, Toux chronique, Empysème pulmonaire chronique, Bronchiolite-bronchite chronique, Maladie pulmonaire chronique, Pneumopathie hypersensible, Maladie d'hyperréactivité des voies aériennes, Réactivité chronique des voies aériennes (186). La littérature très récente semble rapporter que les auteurs veulent de nouveau changer la désignation de cette pathologie et parler à présent de « RAO » pour Recurrent Airway Obstruction (Obstruction récurrente des voies respiratoires) (135).

Cliniquement, sont observés des épisodes récurrents de toux, jetage, et dyspnée dans les cas stades les plus avancés. L'apparition de ces symptômes peut être déclenchée par la distribution d'un repas ou d'une ration de foin, le curage du box, ou le début de l'exercice physique. Chez les chevaux sportifs, une diminution des performances sportives et de la capacité de travail et/ou une difficulté de récupération (intolérance à l'effort) peuvent également alerter le propriétaire. La MPOC appartient donc au groupe des maladies

respiratoires qui réduisent les possibilités sportives d'un cheval, considérée comme un vice rédhibitoire elle réduit considérablement la valeur de l'animal (217, 44, 156).

D'un point de vue épidémiologique, il n'y a pas de prédisposition de race ou de sexe. Par contre, une corrélation linéaire a été établie entre l'incidence de la maladie et l'âge du cheval, la littérature indique que cette pathologie touche les chevaux âgés de 7 ans ou plus, vivant en écurie ou ayant longtemps vécu en milieu confiné (123, 135, 156). Les MPOC constituent le syndrome le plus commun des voies respiratoires chez les vieux chevaux (123, 135, 156).

Cette prédisposition des chevaux âgés s'explique par le cumul de trois phénomènes : la présence de lésions pulmonaires, l'exposition durable aux allergènes durant la vie de l'animal, et l'altération de la fonction pulmonaire due au vieillissement physiologique (diminution des concentrations artérielles d'oxygène et de gaz carbonique et augmentation du gradient alvéolo-artériel d'oxygène chez les sujets plus âgés) (44, 135).

En outre, il semblerait que des prédispositions génétiques existent pour les MPOC. En effet, une étude réalisée sur plus de cent chevaux (139) démontre qu'il y aurait 3 fois plus de risques d'apparition de la maladie chez un cheval âgé de plus de 8 ans si l'un de ses deux parents est atteint, et 4,6 fois plus de risques si ses deux parents sont atteints (125).

Enfin, l'environnement constitue un élément essentiel dans l'apparition du syndrome. Les MPOC sont vraisemblablement la cause la plus récurrente de toux chronique chez les chevaux vivant en zones tempérées de l'hémisphère Nord, en écuries sur des litières de paille et nourris à base de foin (135, 156).

Ceci étant, on ne sait pas encore aujourd'hui si le fait d'éviter l'exposition du jeune cheval aux allergènes respiratoires pourrait empêcher l'apparition d'une MPOC clinique ou augmenter la durée de vie des chevaux sans maladie. Dans le cadre d'un sujet malade, cette mesure a par contre démontré son efficacité quant à l'amélioration de l'état de santé du sujet.

Enfin, chez les vieux chevaux étant atteints de MPOC, une diminution de la réponse au traitement médicamenteux a été observé ; ceci pourrait être du au remodelage pulmonaire permanent ainsi qu'à la fibrose pulmonaire plus importante que chez les vieux chevaux sains (123).

Les MPOC peuvent avoir des symptômes frustrés au début car les chevaux ont une très grande capacité respiratoire et par conséquent une très grande capacité à compenser d'éventuels troubles de leur fonction respiratoire. Ceci explique que l'incidence de ces maladies est souvent sous-estimée. Et pourtant si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées à

temps, elles peuvent entraîner un processus inflammatoire chronique mettant en jeu la fonction respiratoire du cheval, et par conséquent son avenir sportif voire son pronostic vital pour les cas les plus extrêmes (217).

De plus, cette pathologie présente des caractéristiques similaires avec des pathologies respiratoires humaines, comme l'asthme ou l'emphysème. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu au cours de cette maladie, pourrait permettre une avancée en terme de compréhension et de prise en charge des ces maladies chez l'homme.

Dans une première partie, nous décrirons en détail la physiologie du système trachéo-bronchique du cheval, d'un point de vue anatomique et histo-cytologique, nous nous attarderons également à analyser les échanges gazeux qui y règnent et les systèmes de défenses dont dispose cette région.

Dans une seconde partie, nous exposerons l'étiologie, la pathogénie ainsi que la symptomatologie et les techniques de diagnostic des MPOC.

Enfin nous achèverons notre travail par une troisième partie, avec l'étude détaillée des traitements et des mesures à prendre pour permettre d'améliorer l'état des chevaux atteints de MPOC.

PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DU SYSTEME TRACHEO-BRONCHIQUE DU CHEVAL

I. Anatomie de l'arbre respiratoire du cheval

L'**appareil respiratoire** est composé de l'ensemble des organes qui permettent les échanges gazeux entre le sang et le milieu ambiant (19).

L'**hématose** constitue le phénomène permettant la restauration gazeuse du sang, c'est-à-dire l'absorption d'oxygène et le rejet de dioxyde de carbone et d'eau (19).

La **respiration**, indispensable à la vie est constituée, chez tous les Vertébrés à la fois par un niveau cellulaire (échanges entre cellules et sang) et également par un niveau organique (échanges entre le sang et le milieu extérieur) le sang étant l'intermédiaire entre ces deux niveaux (19). C'est la présence d'une mince membrane perméable aux gaz, dont une face se trouve en contact avec l'extérieur et l'autre face étant baignée par le sang, qui permet ce phénomène (19).

Le phénomène de respiration correspondant à la fois à l'hématose mais aussi à l'ensemble des actes mécaniques par lesquels l'air ambiant est sans cesse renouvelé au contact de la surface respiratoire (19).

Chez les chevaux, comme chez tous les Vertébrés, la respiration est rendue possible grâce à des organes creux : les **poumons**, éléments essentiels de la respiration et sièges de l'hématose. Chez les mammifères, les poumons sont spongieux et subdivisés en une infinité de logettes, ce qui nécessite un système ramifié de tubes aérifères extrêmement touffu permettant une distribution de l'air constante et rapide dans toutes leur parties (19).

Chez les chevaux, l'appareil respiratoire se distingue d'une part par l'ampleur et la complication de son vestibule d'entrée, d'autre part par la grande longueur de son arbre aérifère, et enfin par la développement relativement considérable de ses organes essentiels : les poumons (28).

A) Cavités nasales

Les cavités nasales comprennent les fosses nasales et les sinus (28).

B) Arbre aérifère

Trachée et **bronches** constituent, avec le **larynx** qui en représente l'entrée, l'arbre aérifère dont les ramifications se distribuent dans les deux poumons (19).

Les structures physiologiques de la trachée et du larynx sont presque semblables et leurs fonctions identiques : permettre lors de l'inspiration, l'accès de l'air aux poumons et lors de l'expiration, son reflux (19).

Le larynx des chevaux est allongé, quadrangulaire et son diamètre dépasse de peu celui de la trachée (28).

La trachée est un tube long (70-80 centimètres chez le cheval adulte), impair, flexible et béant (19), assez régulièrement cylindrique, de 4 à 6 centimètre de diamètre (28) qui poursuit le larynx et s'achève par une bifurcation : les **deux bronches principales**, chacune correspondant à un poumon. Sa paroi (5 millimètres) est constituée d'anneaux cartilagineux rendant sa surface irrégulière et permettant son ouverture constante (28). Au niveau de cette bifurcation, on distingue un éperon vertical et médian : l'éperon bronchique ou *carina* qui sépare distinctement les deux orifices donnant accès aux bronches (19).

Les **bronches extrapulmonaires** ou **bronches principales** sont les conduits qui naissent de la trachée et se ramifient en différentes branches dans les poumons jusqu'aux lobules et sublobules pulmonaires auxquels aboutissent les ramifications les plus fines, y permettant ainsi le circuit de l'air (28, 19).

C) Poumons

1) Caractéristiques générales

Les poumons des chevaux sont massifs et dépourvus de scissures (19). Ils occupent quasiment l'entièreté de la cavité thoracique des chevaux, du fait de l'ampleur de cette cavité thoracique associée aux aptitudes de ces animaux aux allures rapides (28). Les poumons constituent les organes indispensables à la respiration, en effet c'est au sein des poumons que se réalise l'hématose (19).

Les poumons des chevaux sont spongieux et élastiques (19), ils sont presque symétriques malgré une prépondérance du poumon droit sur le poumon gauche (28).

Une séreuse particulière, la **plèvre**, entoure intégralement chacun d'entre eux en épousant leurs parois et les autres organes de la cavité thoracique (19).

Chaque poumon est accroché au médiastin, cloison formée par l'adossement des deux plèvres pariétales sur le plan médian (19).

Une division en pourcentage des poumons peut être réalisée de la façon suivante :

- Les voies aériennes intrapulmonaires : bronches et bronchioles qui représentent 6% des poumons
- Une zone d'échanges gazeux (parenchyme) : bronchioles respiratoires et conduits alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles qui représentent 85% des poumons
- La plèvre qui est constituée par une couche de tissu conjonctif et de cellules mésothéliales qui entoure les poumons
- Tout le long de la plèvre, les systèmes nerveux et vasculaires intrapulmonaires représentent 9 à 10% des poumons (19)

Les poumons peuvent être comparés à des glandes en grappe, les bronches représentant les conduits excréteurs. Sous le feuillet viscéral de la plèvre, la charpente conjonctivo-élastique émet des cloisons qui découpent le **parenchyme pulmonaire** en **segments broncho-pulmonaires** qui constituent les territoires de ventilation, eux-mêmes subdivisés en **subsegments** puis en **lobules**, chacun étant relié à une bronche de taille correspondante. L'ensemble étant desservi par de nombreux vaisseaux et nerfs (19).

2) Bronches intrapulmonaires

La répartition des **bronches intrapulmonaires** est presque symétrique.

Chaque **bronche principale** pénètre dans le poumon et se divise en **bronches lobaires**, chacune desservant un lobe pulmonaire. Chaque bronche lobaire donne ensuite naissance à des **bronches segmentaires**, chacune desservant un territoire de ventilation indépendant nommé segment broncho-pulmonaire. Au sein de ce dernier, la bronche segmentaire se divise en **rameaux subsegmentaires** qui se ramifient pour donner naissance aux **bronchioles**, lesquelles émettent les divisions ultimes : les **bronchioles lobaires** portant les lobules pulmonaires (19).

Leur ensemble constitue ce que l'on appelle l'arbre bronchique qui supporte donc le parenchyme pulmonaire, et leur répartition détermine l'architecture même des poumons (19).

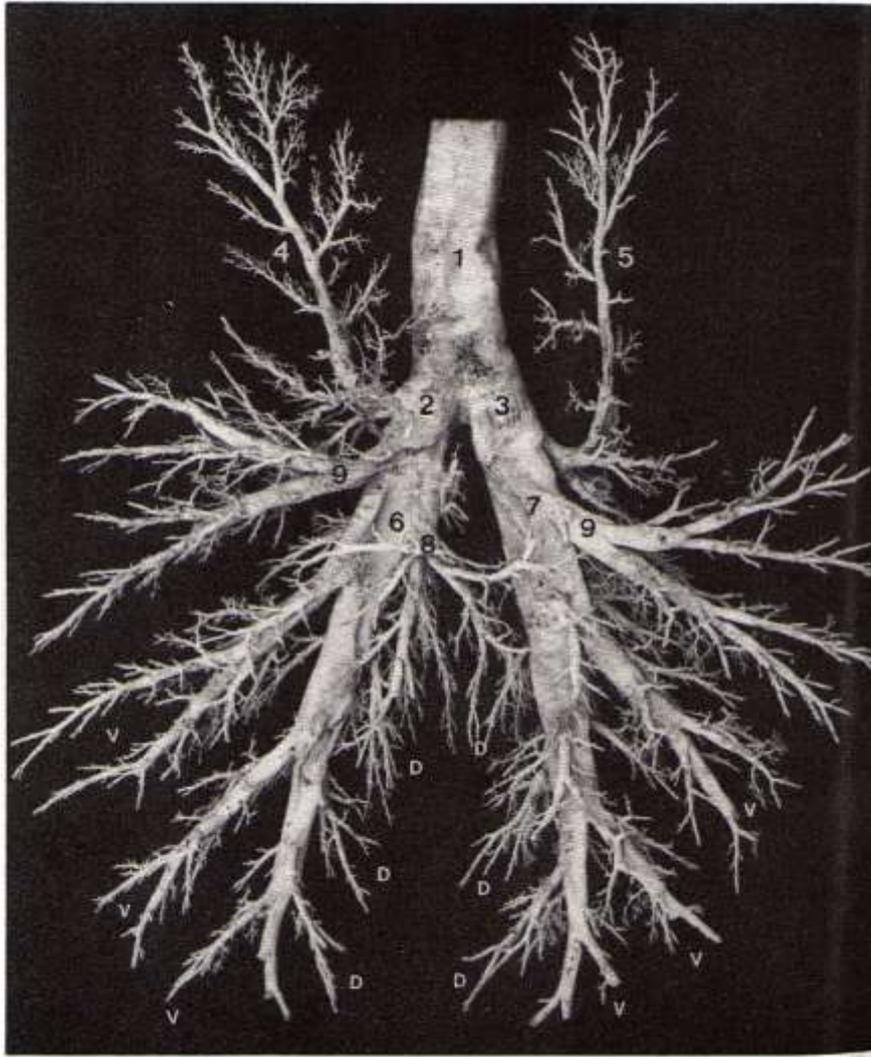


Figure 1. Moulage interne de l'arbre bronchique d'un cheval (vue ventrale). 1 : Trachée - 2 : Bronche principale droite - 3 : Bronche principale gauche - 4 : Bronche lobaire crâniale droite - 5 : Bronche lobaire crâniale gauche - 6 : Bronche lobaire caudale droite - 7 : Bronche lobaire caudale gauche - 8 : Bronche du lobe accessoire - 9,9 : De chaque côté, première bronche segmentaire ventrale du lobe caudale - V,V : Autres bronches segmentaires ventrales des deux lobes caudaux - D,D : Bronches segmentaires dorsales de ces mêmes lobes (19)

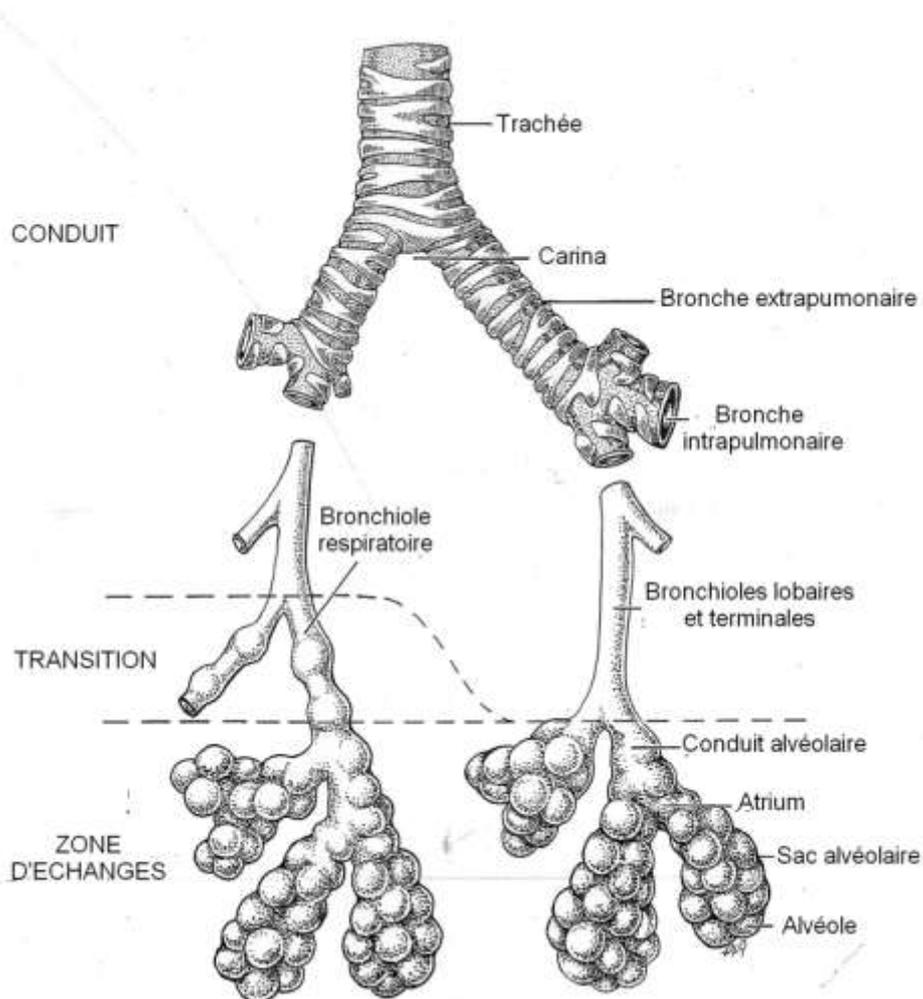


Figure 2. Schéma des voies aériennes de la trachée jusqu'aux bronches (16)

3) Lobation des poumons

a) Lobes pulmonaires

Les chevaux possèdent des poumons entièrement massifs, excepté l'existence du **lobe accessoire** du poumon droit et sans autre démarcation que l'empreinte et l'incisure cardiaques. Cet élément les différencie de la plupart des autres mammifères dont les poumons sont découpés en lobes par des fissures ou scissures d'une profondeur plus ou moins importante (19).

Ceci étant, les lobes pulmonaires se caractérisent plus par leur organisation que par « le découpage » que leur donnent les scissures (19).

Dans chaque poumon, on distingue deux lobes fondamentaux : le **lobe crânial** et le **lobe caudal**, chacun étant desservi par une **bronche lobaire** qui lui est propre (19).

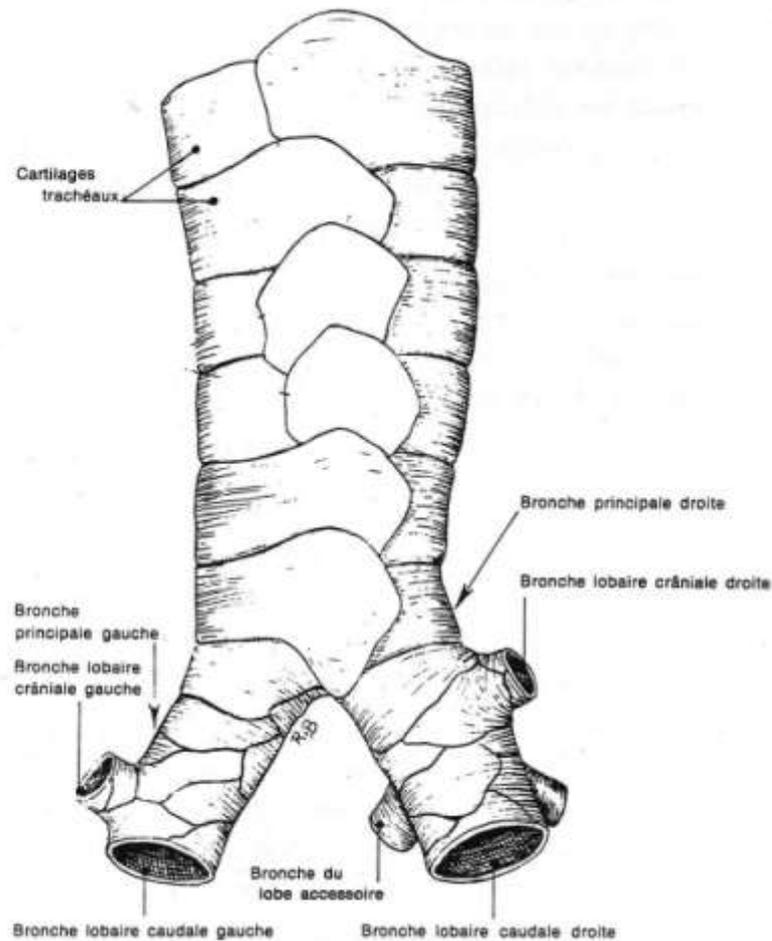


Figure 3. Terminaison de la trachée et grosses bronches (19)

Dans chaque lobe, on distingue les **segments bronchopulmonaires**, qui sont des territoires adjacents mais distincts, desservis par une bronche propre dite **bronche segmentaire** et par un système vasculaire particulier. Chaque segment se divise ensuite en **subsegment** puis en **lobule**, chacun étant appendu à une **bronchiole lobaire** et un système vasculaire particulier (19).

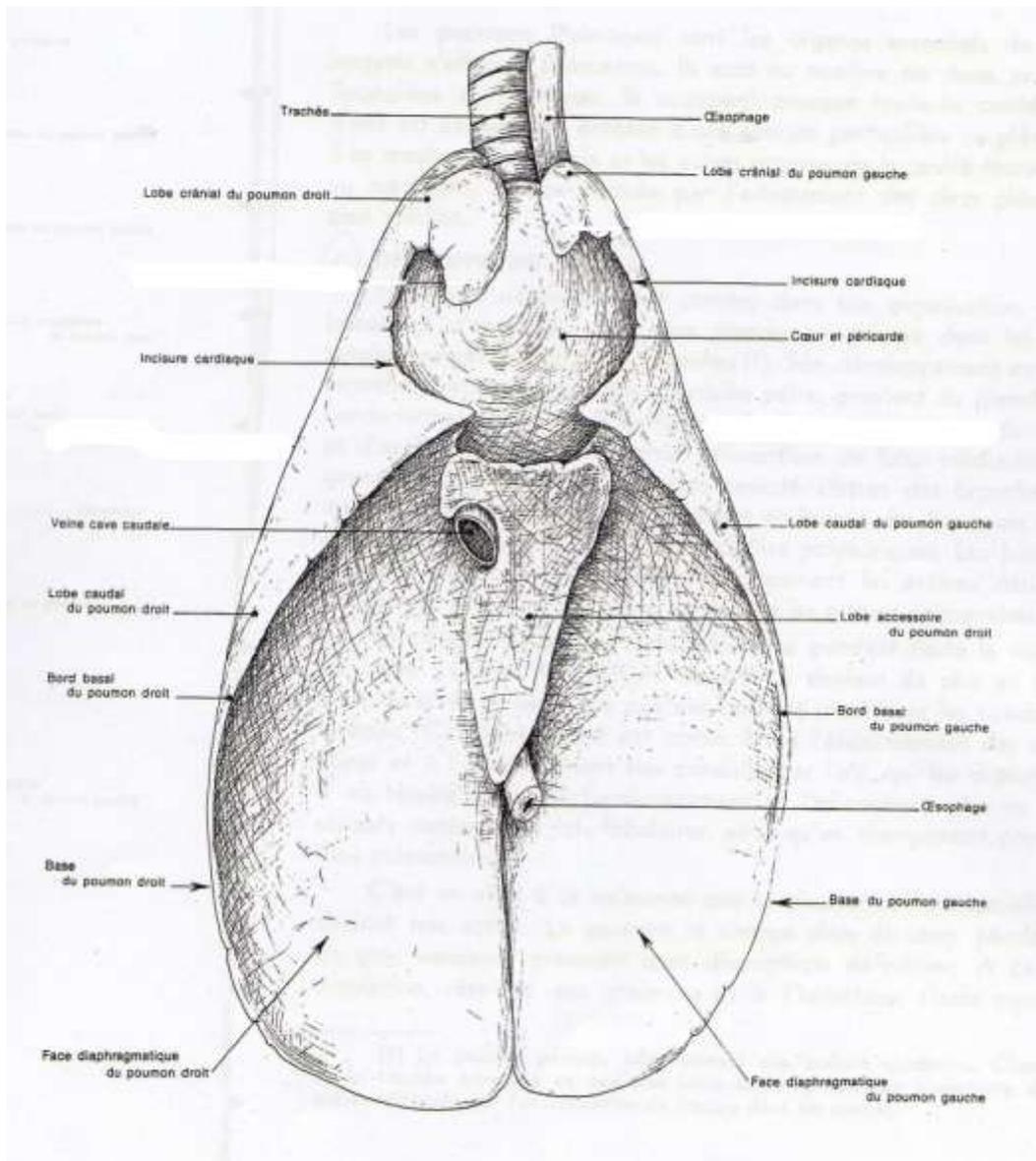


Figure 4. Poumons de cheval (19)

b) Lobules pulmonaires

Le parenchyme du poumon est subdivisé en **lobules pulmonaires** qui sont chacun reliés à une **bronchiole supralobulaire** de faible diamètre assortie de deux artérioles, l'une provenant de l'artère pulmonaire et l'autre, plus fine, de l'artère bronchique. Ces conduits se poursuivent dans l'axe du lobule et s'achèvent à la moitié de celui-ci par bifurcation donnant alors les **bronchioles et artères intralobulaires**. Au cours de leur trajet, la bronche ainsi que les artérioles émettent plusieurs collatérales (19).

Chacune des branches terminales ou collatérales se ramifient peu à peu pour donner au total de cinquante à cent **bronchioles terminales**, chacune étant accompagnée de ses artérioles et se ramifiant en un bouquet de **bronchioles respiratoires** desservant de nombreuses **alvéoles**,

formations ultimes. Ces alvéoles entourées par un tissu conjonctif fragile, ainsi que le réseau dense de **capillaires** qu'elles soutiennent, envahissent la quasi-totalité du lobule et constituent le **parenchyme pulmonaire** (19).

Le tissu conjonctif lobulaire est très peu abondant. Chez les chevaux, l'enveloppe des lobules est mince (19).

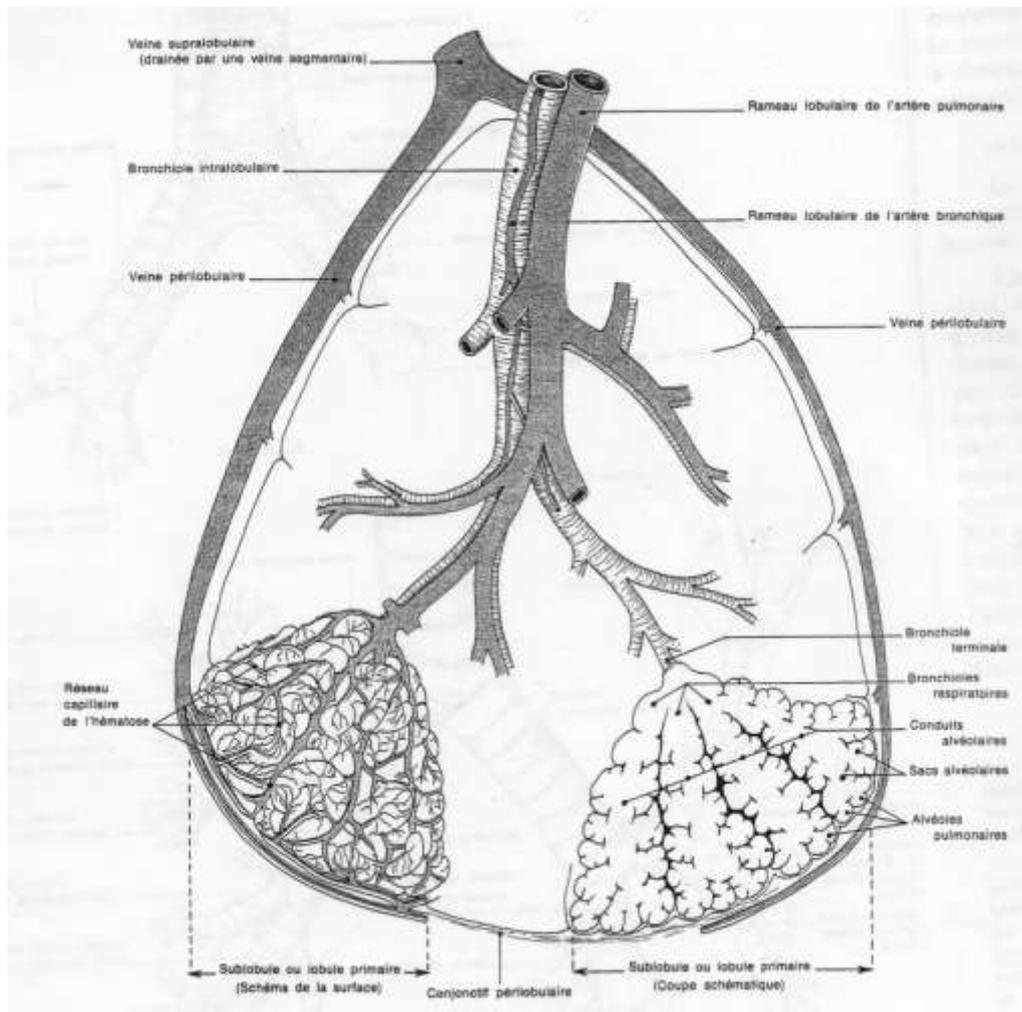


Figure 5. Schéma d'un lobule pulmonaire et ses vaisseaux (19)

c) Formations sublobulaires

Dans chaque sublobule, la bronchiole terminale se ramifie en bronchioles respiratoires qui donnent naissance rapidement à des conduits plus larges ramifiés et bosselés : les **conduits alvéolaires**, portant de larges dilatations : les **sacs alvéolaires**. La quasi-totalité de la paroi des sacs alvéolaires est suppléée par les **alvéoles pulmonaires** (19).

Sur une préparation histologique, conduits, sacs et alvéoles forment une dentelle irrégulière et très délicate (19).

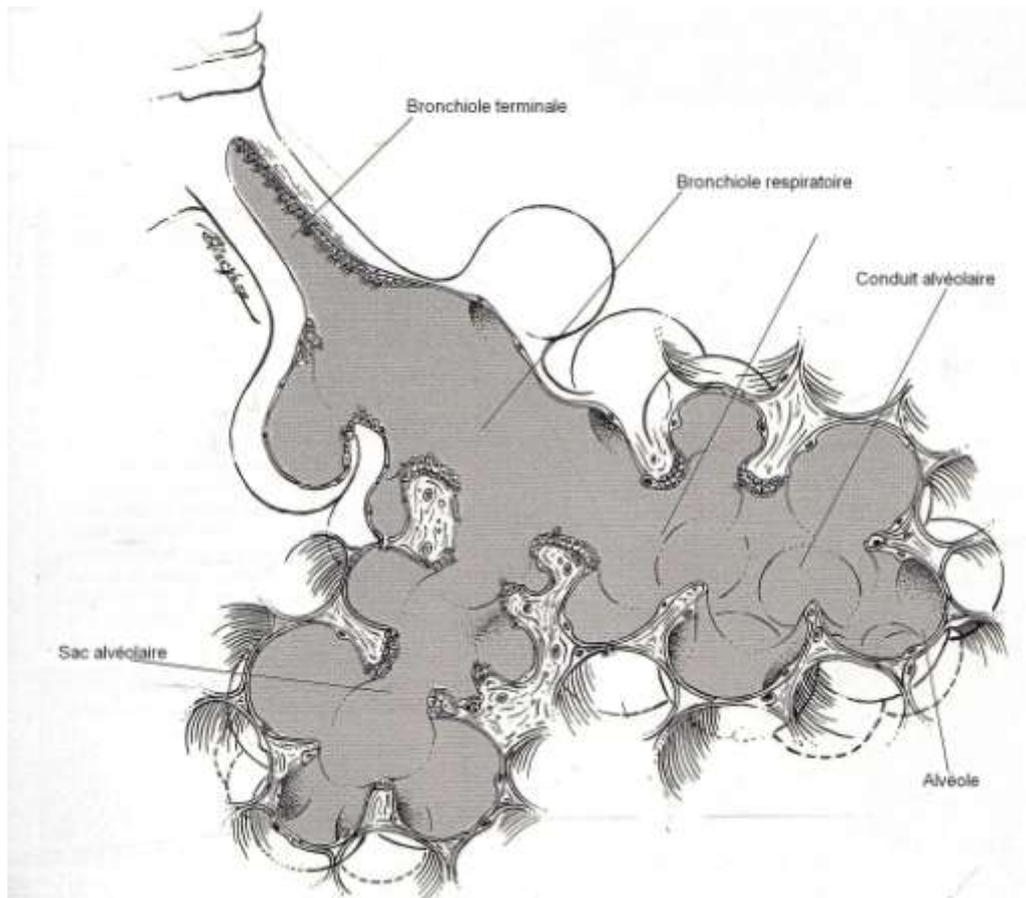


Figure 6. Illustration schématique de la zone d'échanges gazeux à partir d'une bronchiole terminale (1)

4) Vaisseaux et nerfs

Le poumon fait partie des organes les plus vascularisés (19).

On y distingue des vaisseaux de gros calibre, les plus importants dits « **fonctionnels** » : ce sont les vaisseaux de l'hématose qui font partie de la petite circulation. Ce sont les **artères et veines pulmonaires**.

Les autres vaisseaux font partie de la grande circulation, et sont dits « **nourriciers** » : ce sont les **artères et veines bronchiques**, qui entretiennent de nombreuses anastomoses avec les vaisseaux de la petite circulation (19).

a) Rapports des bronches

Chaque bronche principale est assortie au sein d'une gaine conjonctive solide, de **vaisseaux** et de **nerfs** du poumon. En effet, elle est bordée d'une part par des vaisseaux de gros calibre : l'artère pulmonaire correspondante et la principale des veines pulmonaires, et d'autre part par l'artère bronchique, d'un calibre bien plus faible (19).

On notera également la présence des rameaux bronchiques des nerfs vagues et les nœuds lymphatiques trachéobronchiques (19).

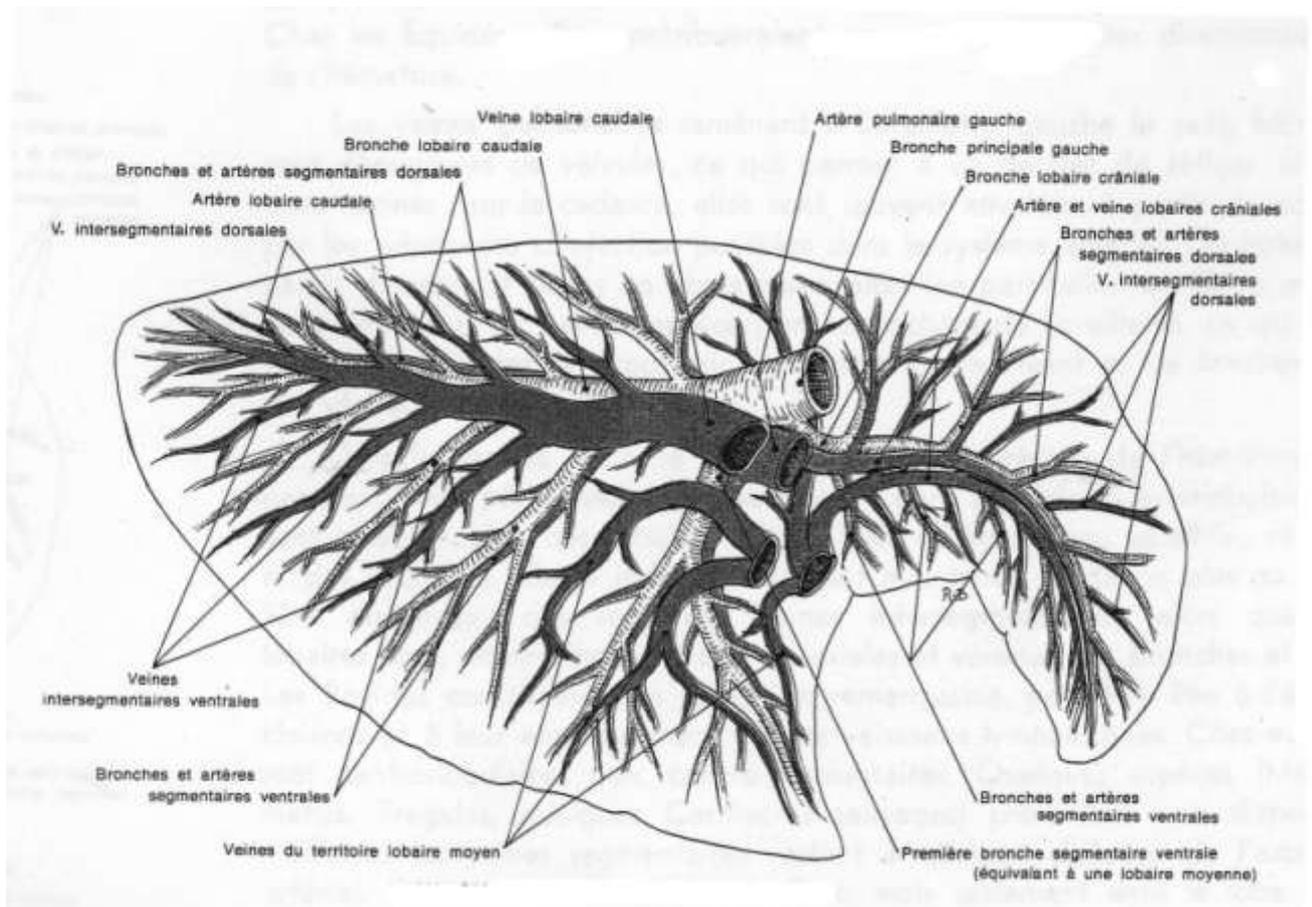


Figure 7. Poumon gauche de cheval (vue médiale) (19)

b) Rôle du système circulatoire

Chez les chevaux, on distingue donc la petite circulation concernant les poumons et l'hématose, de la grande circulation permettant la distribution du sang au reste de l'organisme. En ce qui concerne la petite circulation, le sang veineux est chassé dans l'artère pulmonaire par le ventricule droit. L'artère pulmonaire se divise ensuite en deux branches : l'artère pulmonaire droite et l'artère pulmonaire gauche. Chacune d'elles se dirige vers le poumon correspondant et se ramifie à l'intérieur en un réseau d'une richesse extraordinaire : les **vaisseaux et capillaires sanguins** qui donneront naissance aux veines pulmonaires qui ramènent le sang hématosé à l'oreillette gauche (19).

A noter que les capillaires sanguins envahissent, avec les ramifications bronchiques et les bouquets d'acinus et d'alvéoles, la presque totalité du **parenchyme pulmonaire** (19).

Le renouvellement de l'air dans les poumons est assuré, comme chez tous les mammifères par les mouvements alternés d'expansion et de resserrement du thorax, ce qui est rendu possible à la fois grâce à la mollesse et à la grande élasticité des poumons, ainsi qu'à la présence des plèvres (19).

Au niveau des parois alvéolaires, l'air et le sang ne sont distincts que par la très fine membrane formée par l'**épithélium respiratoire** et l'**endothélium des capillaires**. Ce sont les différences de tension des gaz de part et d'autre de cette membrane qui conditionnent les échanges, mais c'est bien l'épithélium respiratoire même qui les déclenche et les régularise (19).

D) Cavité thoracique et plèvres

La cavité thoracique des chevaux est composée de l'ensemble : côtes, sternum et vertèbres thoraciques (28).

Les **plèvres** sont les **séreuses** des poumons. Elles aident au glissement des poumons contre les parois de la cavité thoracique lors des mouvements respiratoires. Il existe une plèvre droite et une plèvre gauche, chacune enveloppant le poumon correspondant et comportant un feuillet pariétal, un feuillet viscéral et un ligament pulmonaire (19).

II. Histo-cytologie

A) Trachée et bronches principales (bronches extrapulmonaires)

1) Trachée

La trachée comprend de l'extérieur vers l'intérieur une adventice, une tunique fibro-cartilagineuse, une musculuse et une muqueuse (19).

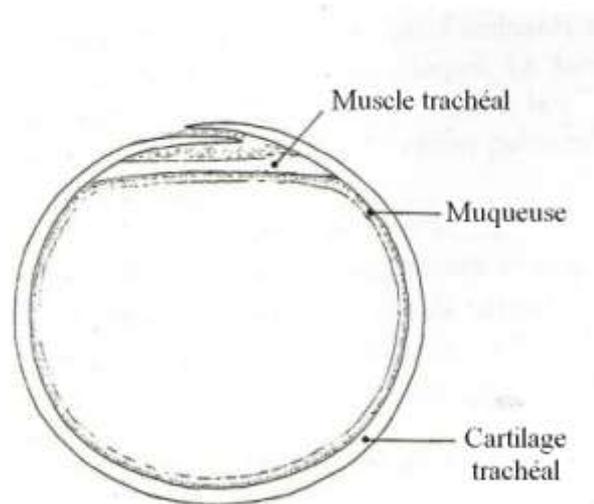


Figure 8. Coupe transversale de trachée de cheval (19)

a) Adventice

L'adventice est une simple densification du tissu conjonctif présent autour de l'organe (19).

b) Tunique fibro-cartilagineuse

La **tunique fibro-cartilagineuse** comprend les **cartilages trachéaux** réunis entre eux par une membrane fibreuse formant ainsi des ligaments annulaires (19).

La structure la plus distincte de la trachée est le **cartilage hyalin** qui constitue un empilement de pièces en forme de C (1).

Les cartilages trachéaux sont des anneaux à la fois relativement rigides, empêchant ainsi l'affaissement du conduit mais aussi élastiques conférant ainsi une certaine souplesse à la trachée pour permettre les différents mouvements. On compte 52 cartilages trachéaux chez les chevaux (19).

Chaque anneau est constitué par une couche de cartilage hyalin mêlé de fibres élastiques (membrane fibro-élastique) (19).

Les terminaisons libres dorsales des cartilages sont réunies par le **muscle trachéal**, une bande de muscle lisse. Des nerfs et de gros vaisseaux sanguins sont généralement présents dans cette bande de muscle lisse. Ce muscle s'attache sur le péri-chondre qui entoure la surface des cartilages. Le péri-chondre externe est entouré par le tissu conjonctif lâche de l'adventice (1).

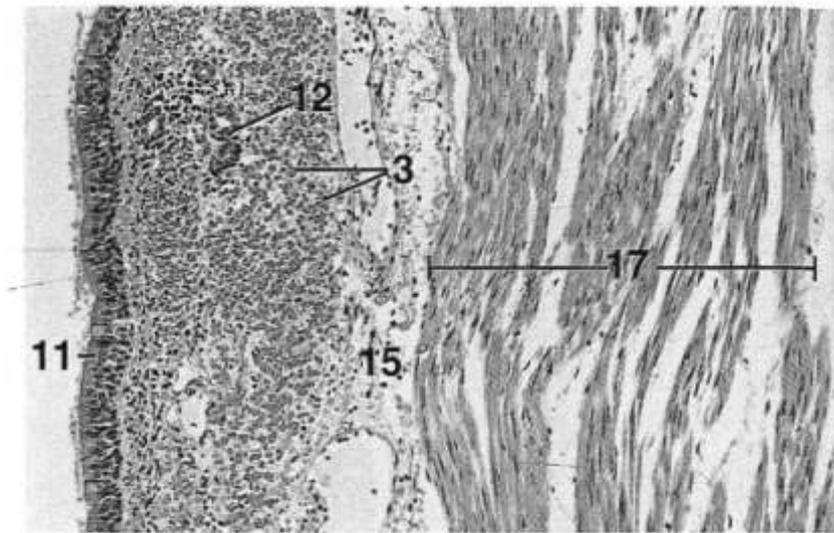


Figure 9. Trachée chez le cheval. Une large bande de fibres élastiques orientées longitudinalement s'étend de la lamina propria à la sous-muqueuse. 3 : Fibres élastiques – 11 : Epithélium pseudostratifié – 12 : Glande séreuse – 15 : Sous-muqueuse – 17 : Muscle trachéal (13)

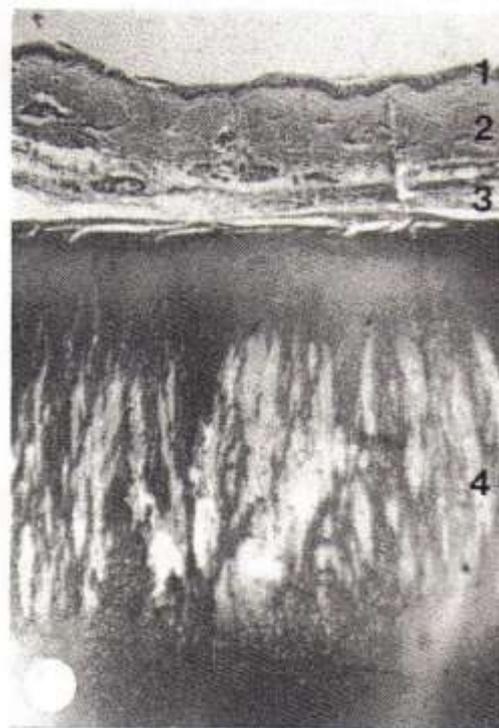


Figure 10. Trachée de cheval. 1 : Epithélium – 2 : Propria de la muqueuse pourvue de rares glandes et continue avec – 3 : Membrane fibro-élastique – 4 : Cartilage trachéal, ici épais et mêlé de fibres élastiques (19)

c) Muscle trachéal

Le muscle trachéal se trouve au niveau dorsal du conduit. Il se compose de faisceaux transversaux de fibres lisses qui s'attachent par leurs extrémités sur le péri-chondre de la face interne des cartilages (19). La contraction de ce muscle trachéal possède deux fonctions : d'une part resserrer les cartilages diminuant ainsi le diamètre de la trachée, et d'autre part s'opposer à la dilatation excessive de la trachée sous la pression de l'air lors des efforts ou de la toux (19).

d) Muqueuse

La muqueuse de la trachée repose sur une sous-muqueuse ; la *propria mucosae*, dans laquelle elle délègue des glandes (1).

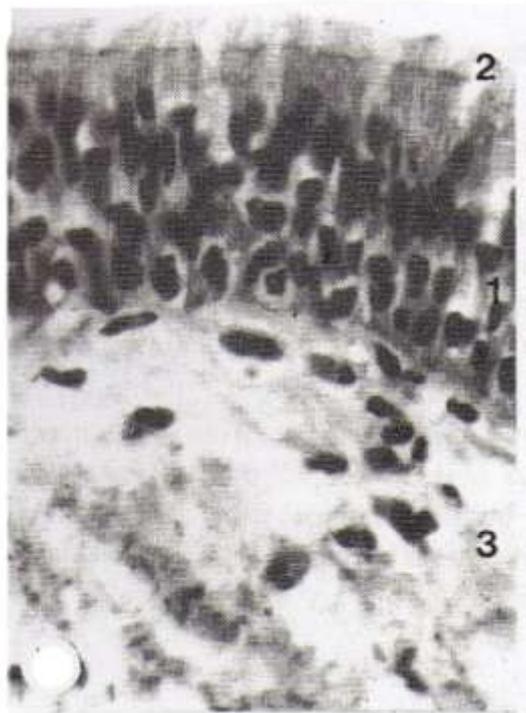


Figure 11. Trachée de cheval. 1 : Epithélium – 2 : Sa surface ciliée – 3 : *Propria mucosae* (19)

La *propria mucosae* est constitué de tissu conjonctif lâche riche en fibres élastiques longitudinales, elle est dépourvue de papilles, relativement mince et riche en lymphocytes, fibrocytes, cellules plasmiques, leucocytes et mastocytes (19, 1).

La muqueuse délègue jusque dans la sous-muqueuse, des **glandes trachéales tubuleuses et ramifiées**, de type **muqueux** ou **séro-muqueux**. Elles sont moins nombreuses chez les chevaux que dans la plupart des autres espèces, et surtout abondantes au niveau des portions

proximales de la trachée. Leurs conduits excréteurs s'élèvent en ligne droite à travers la *propria mucosae* et débouchent dans la lumière, ils sont bordés par des **cellules ciliées**, des **cellules à mucus** et diverses **cellules intermédiaires** (19, 1). Les portions tubulaires de glandes trachéales sont bordées par des **cellules sécrétrices de mucus** tandis que leurs portions hautes sont bordées principalement par des **cellules séreuses**. Les cellules sécrétrices de mucus sécrètent généralement des glycoprotéines. Les cellules séreuses sont les plus nombreuses parmi les cellules sécrétrices des glandes trachéales, leur produit de sécrétion est une glycoprotéine neutre parfois sulfatée. Les glandes trachéales fournissent une grande partie des produits de sécrétions qui bordent la surface ciliée de la trachée (1).

L'épithélium est **pseudo-stratifié** formé de **cellules prismatiques hautes et ciliées**, de **cellules à bordure en brosse**, de **cellules sécrétrices**, et de **cellules neuroendocrines** (19, 1).

Les cellules ciliées, les cellules à bordure en brosse et les cellules sécrétrices retrouvées au niveau de la trachée sont les mêmes que celles de la partie la plus haute du système respiratoire (1). Les poussières inhalées par le cheval sont emprisonnées par le mucus et ramenées vers le larynx via les vagues de battements des cils (19).

Les **cellules caliciformes** sont le type prédominant de cellules sécrétrices (1).

Cet épithélium renferme aussi des cellules appelées **cellules APUD** qui constituent un groupe de cellules endocrines à priori sans rapports entre elles mais ayant pour fonction commune de sécréter des hormones : sécrétine, cholécystokinine et plusieurs autres. Le sigle APUD s'explique de la façon suivante : A pour leur contenu en Amines, PU pour leur forte capacité d'assimilation des Précurseurs des amines, D pour leur grande contenance en enzymes de Décarboxylation pour la conversion des précurseurs en amines. Ces cellules sont typiquement en forme de pyramide avec leur base au niveau de la lame basale. Elles sont plus abondantes chez les jeunes animaux et sont parfois associées avec des terminaisons nerveuses (1).

Entre les différentes cellules de l'épithélium, des variétés de cellules migratoires s'insinuent également : lymphocytes, leucocytes et mastocytes (19, 1).

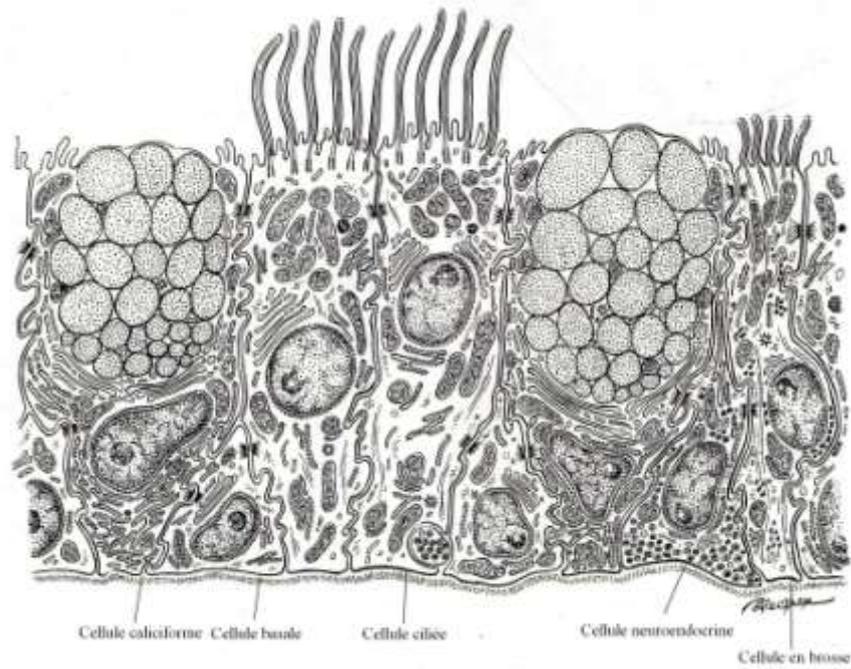


Figure 12. Schéma des caractéristiques structurales des cellules épithéliales respiratoires (1)

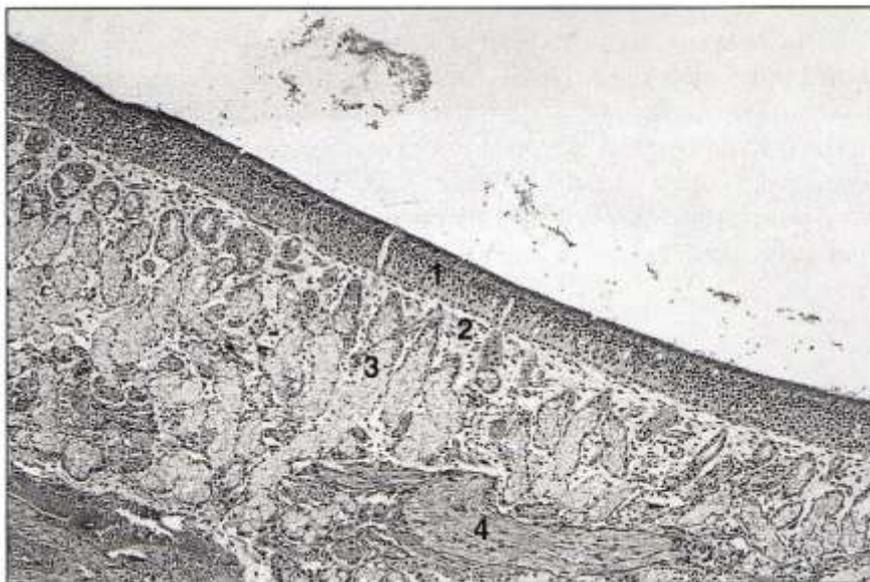


Figure 13. Epithélium respiratoire du cheval. 1 : Epithélium cilié pseudostratifié cylindrique avec cellules à gobelet – 2 : Lamina propria – 3 : Glandes séromuqueuses – 4 : Muscle lisse (12)

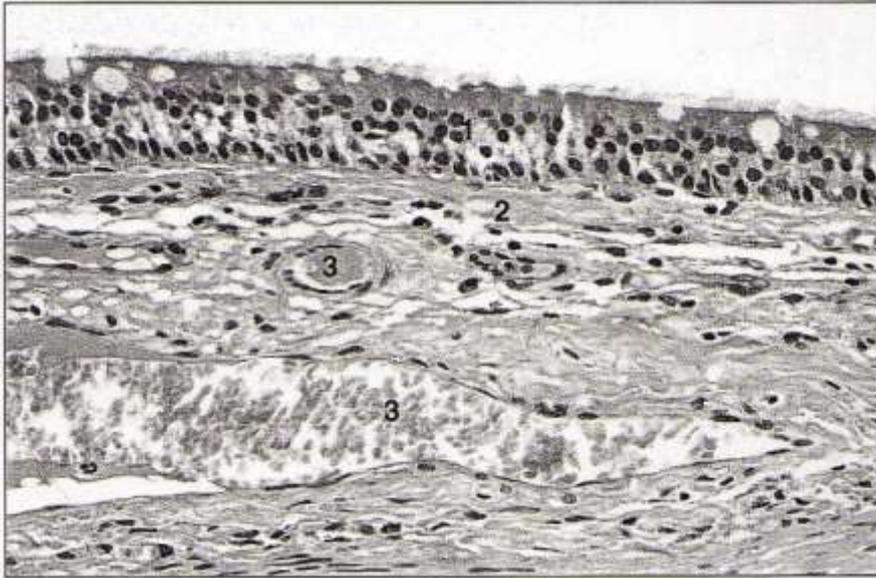


Figure 14. Epithélium respiratoire du cheval. 1 : Epithélium pseudostratifié cilié cylindrique avec cellules à gobelet – 2 : Lamina propria – 3 : Vaisseaux sanguins, (12)



Figure 15. Epithélium respiratoire du cheval (microscope électronique). Les cils des cellules ciliées apparaissent comme de fines mèches ; les cellules muqueuses s'intercalent avec les cellules ciliées (12)

2) Bronches principales

Les caractéristiques structurales des bronches principales ou bronches extrapulmonaires sont les mêmes que celles de la trachée excepté le cartilage hyalin qui, au niveau des bronches principales, est en forme de plaques irrégulières (19, 1).

B) Poumons

1) **Structure des poumons**

Elle comprend deux couches distinctes :

- Une **séreuse** qui constitue le feuillet viscéral de la plèvre, comportant :
 - un très mince mésothélium
 - une couche conjonctive ou couche sous-mésothéliale comprenant une partie superficielle riche en fibres élastiques et une partie profonde riche en fibres collagènes.
- Une **enveloppe conjonctivo-élastique** c'est-à-dire du tissu conjonctif comportant de très nombreuses fibres élastiques ainsi que de nombreux vaisseaux lymphatiques et veineux. Cette couche émet de minces cloisons qui divisent le parenchyme pulmonaire en segments broncho-pulmonaires eux-mêmes subdivisés en subsegments puis en lobules (19).

2) **Voies aériennes intrapulmonaires**

a) Bronches

La structure des bronches est comparable à celle de la trachée pour les plus grosses et se simplifie progressivement jusqu'aux bronchioles terminales (19,1). On remarquera tout de même que les diverses couches sont plus fines (1).

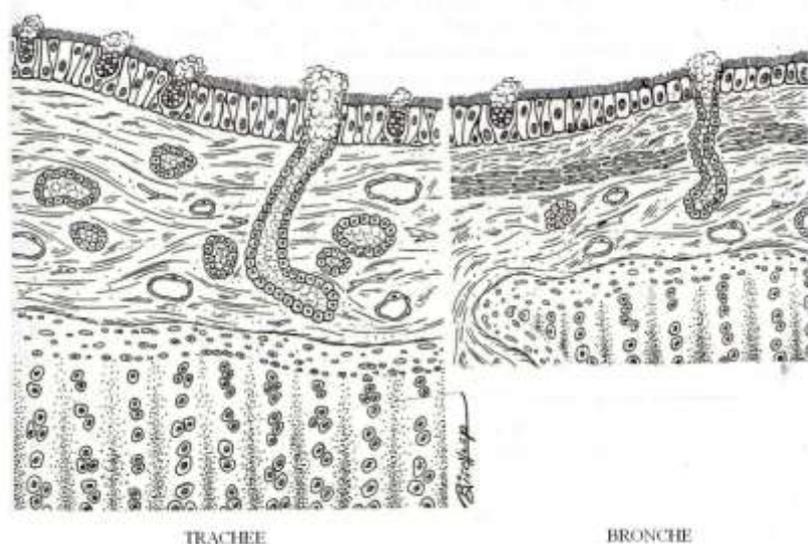


Figure 16. Schéma de la paroi de la trachée et d'une bronche. Il faut noter la différence de hauteur de l'épithélium, l'épaisseur de la propria-submucosa, la quantité de glandes, et la présence de muscle lisse (1)

Les bronches sont constituées par une structure cartilagineuse discontinue supportant une membrane fibro-élastique, recouverte extérieurement de tissu conjonctif et doublée

intérieurement par une sous-muqueuse et une muqueuse contenant une importante *muscularis mucosae* (19).

❖ **Adventice**

L'adventice est particulièrement lâche, renfermant de nombreuses fibres de collagène et un nombre assez variable de fibres élastiques orientées généralement longitudinalement par rapport à l'axe des voies aériennes (1).

❖ **Charpente cartilagineuse**

Le cartilage hyalin des bronches proximales est en forme de plaques irrégulières (1). Ces plaques de cartilages bronchiques sont rendues solidaires les unes des autres par une membrane fibro-élastique faisant suite à celle de la trachée et bordée extérieurement par l'adventice. Chez les Equidés, cette membrane est particulièrement riche en fibres élastiques (19) qui sont réparties soit entre les plaques soit sur le côté luminale des plaques de cartilage hyalin (1).

Au fur et à mesure que les bronches diminuent de calibre, l'épaisseur du cartilage diminue, les plaques de cartilages bronchiques sont de plus en plus éparses et finissent par disparaître ; les bronchioles terminales sont totalement membraneuses, privées de cartilages bronchiques (19, 1).

Cette fragmentation cartilagineuse de la charpente permet aux différents conduits respiratoires de s'adapter aux phénomènes de dilatation et de compression du poumon (19).

❖ **Sous-muqueuse**

La sous-muqueuse est mince, constituée de tissu conjonctif lâche. Chez les Equidés, les glandes bronchiques sont rares voire même absentes au niveau de cette sous-muqueuse (1).

❖ ***Muscularis mucosae***

La *muscularis mucosae* ou muscle bronchique est analogue au muscle trachéal d'un point de vue structure et fonction, par contre le muscle bronchique s'avère plus complet que le muscle trachéal puisque étendu à toute la paroi des bronches (19). Ce muscle bronchique est constitué de faisceaux circulaires de fibres lisses orientées perpendiculairement à l'axe des voies

aériennes, auxquels se mélangent des fibres élastiques, particulièrement abondantes chez les Equidés (19, 1).

Ce muscle bronchique devient relativement plus abondant proximo-distalement (1), il se poursuit jusqu'au niveau des bronchioles terminales (19).

❖ Muqueuse

Sa *propria mucosae* est fibro-élastique et les fibres élastiques sont surtout orientées longitudinalement ; c'est leur présence au sein de cette *propria mucosae* qui conditionne le sens des plis de la muqueuse lors de la contraction du conduit respiratoire (19).

L'épithélium est **pseudo-stratifié, cylindrique et cilié** (19). Il est composé principalement de cellules ciliées, de cellules sécrétrices (cellules muqueuses caliciformes), de cellules basales et de cellules de Clara (1). Il repose sur une membrane mince limitante (19). Au fur et à mesure des bronches, la composition de l'épithélium change, les cellules à mucus et les cellules basales diminuent tandis que les cellules de Clara augmentent en nombre (1).

Dans les bronches de petit calibre et les bronchioles, la muqueuse devient de plus en plus fine. En effet, la hauteur des cellules de l'épithélium diminue progressivement, au niveau des bronchioles terminales les cellules caliciformes disparaissent et l'épithélium devient **simple et cubique**. L'épaisseur de la *propria mucosae* diminue progressivement également et les fibres élastiques s'y raréfient petit à petit (19, 1).

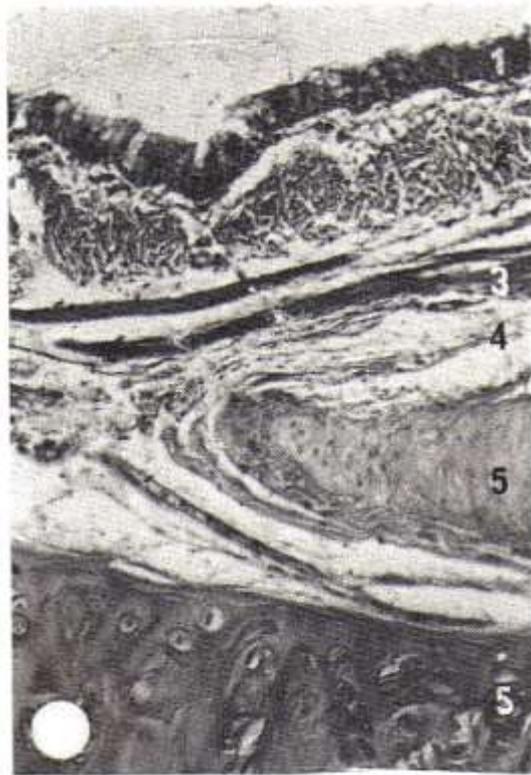


Figure 17. Structure d'une bronche lobaire de cheval. 1 : Epithélium – 2 : Propria mucosae riche en fibres élastiques longitudinales, ici coupées transversalement – 3 : Muscularis mucosae – 4 : Sous-muqueuse, ici dépourvue de glandes – 5,5 : Cartilages bronchiques épais et largement chevauchants (19)

b) Bronchioles

Les bronchioles sont bordées par un **épithélium simple cylindrique** ou **cubique** composé de cellules ciliées et de cellules bronchiques exocrines (cellules de Clara). Ces cellules ont la double fonction de cellules sécrétoires et de cellules capables de métaboliser des composés xénobiotiques (19, 1).

La *propria mucosae* de la muqueuse est clairsemée de tissu conjonctif lâche (19, 1).

Il n'y a pas de glandes ni de cartilage.

Le muscle lisse est arrangé en faisceaux circulaires et obliques. De nombreuses fibres nerveuses arrivent dans la zone située immédiatement sous l'épithélium et se répandent entre les faisceaux musculaires (1).

L'adventice est constituée de tissu conjonctif lâche incluant des fibres élastiques orientées obliquement (1).

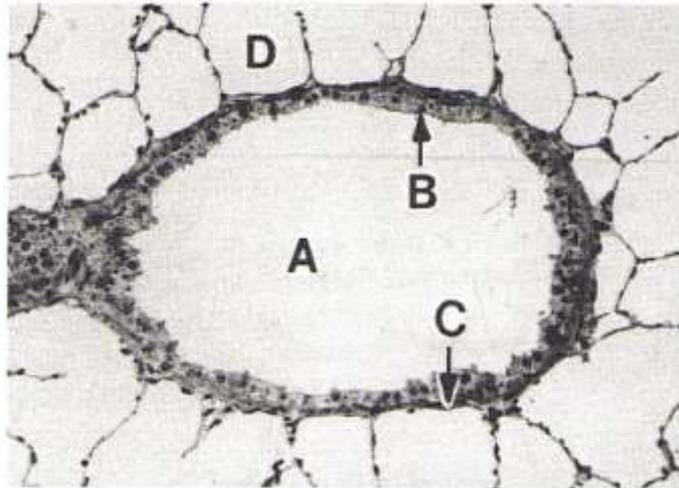


Figure 18. Coupe transversale d'une bronchiole. La lumière de la voie aérienne (A) est bordée par un Epithélium simple cubique (B) lui-même entouré d'une fine couche de Muscle lisse (C). Les Alvéoles (D) entourent la bronchiole (1)

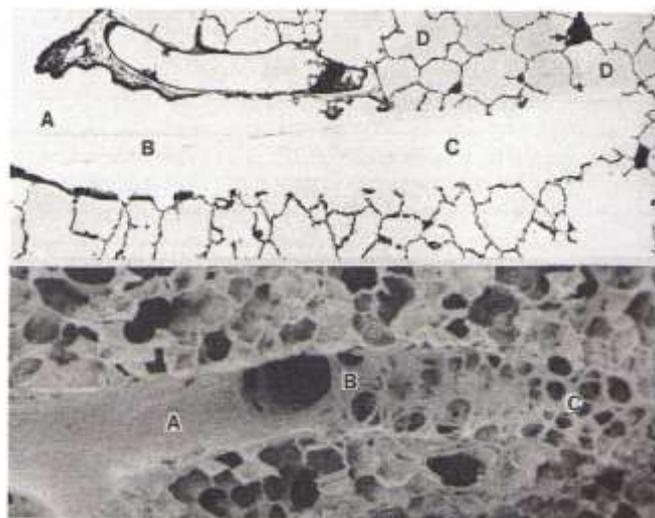


Figure 19. Apparence d'une bronchiole terminale et de la zone d'échanges gazeux au Microscope optique et au Microscope électronique. La Bronchiole terminale (A), la Bronchiole respiratoire dans laquelle s'ouvrent quelques alvéoles (B), Conduit alvéolaire complètement entouré par les alvéoles (C), Alvéoles (D) (1)

3) Zone d'échanges gazeux

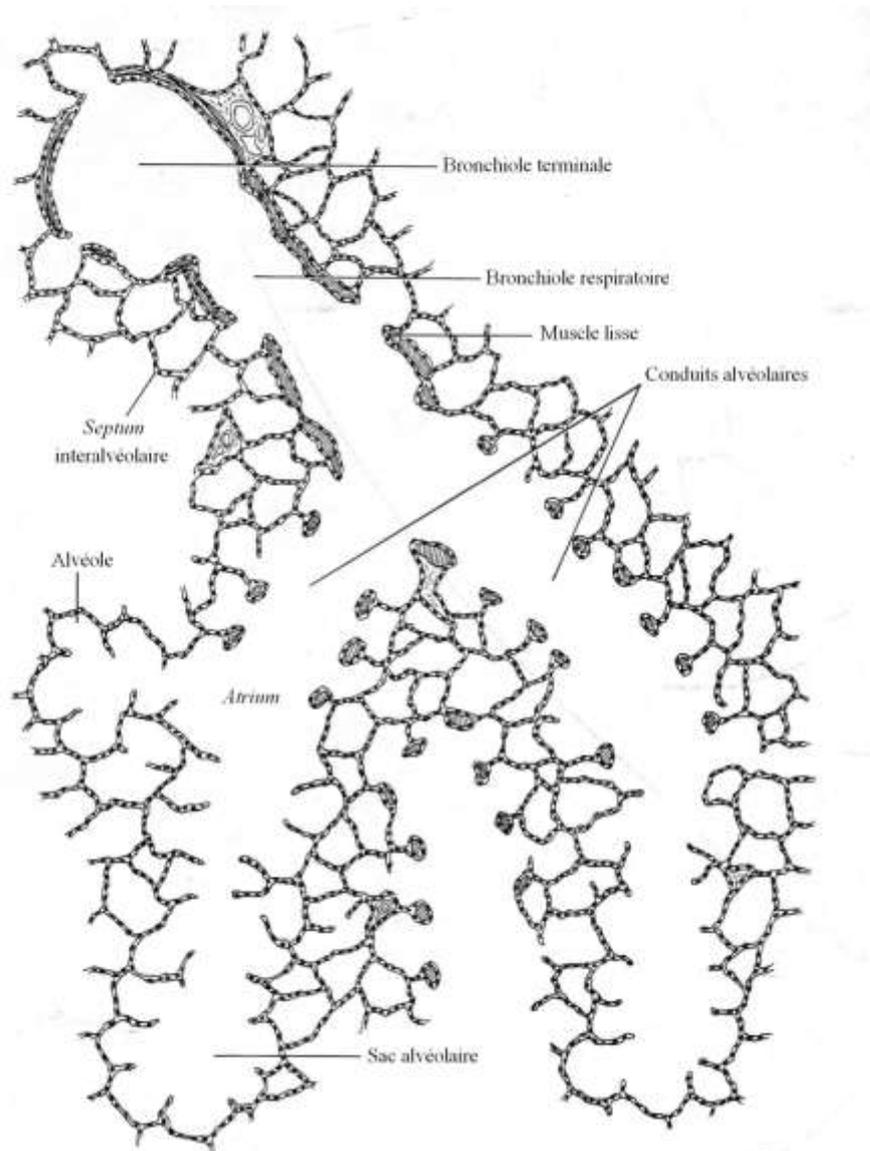


Figure 20. Schéma des zones de transition et d'échanges gazeux du poumon (16)

a) Acinis et lobules

La zone d'échange gazeux est représentée par le parenchyme, elle peut être organisée soit en **unités fonctionnelles** soit en **unités structurelles** (1).

L'unité fonctionnelle de la zone d'échanges gazeux est appelée **acinus** ou **unité terminale respiratoire**. Les **acinis** constituent un ensemble d'espaces aériens localisés au niveau distal de l'arbre respiratoire c'est à dire au niveau des bronchioles terminales, des conduits alvéolaires, des sacs alvéolaires et des alvéoles (1).

Le **lobule** est une unité structurelle plutôt qu'une unité fonctionnelle qui comprend des ensembles d'*acinis* séparés les uns des autres par des *septa* de tissu conjonctif. Ces *septa* sont appelés *septa* inter-lobulaires et sont composés de fibres de collagène, de fibres élastiques et de vaisseaux sanguins. Les artères bronchiques et les veines pulmonaires sont localisées dans ces *septa* inter-lobulaires (1).

b) Bronchioles respiratoires

Les parois des bronchioles respiratoires possèdent des évaginations, sièges des échanges gazeux : les **alvéoles**. Les bronchioles respiratoires sont donc une zone de transition où se localisent la plupart des désordres respiratoires (1).

L'apparence histologique des bronchioles respiratoires est identique à celle des bronchioles terminales avec pour seule différence que l'épithélium est interrompu par les alvéoles (1).

Le muscle lisse est arrangé en faisceaux qui bordent l'épithélium simple cubique, les alvéoles débouchent entre ces faisceaux de fibres musculaires lisses (1).

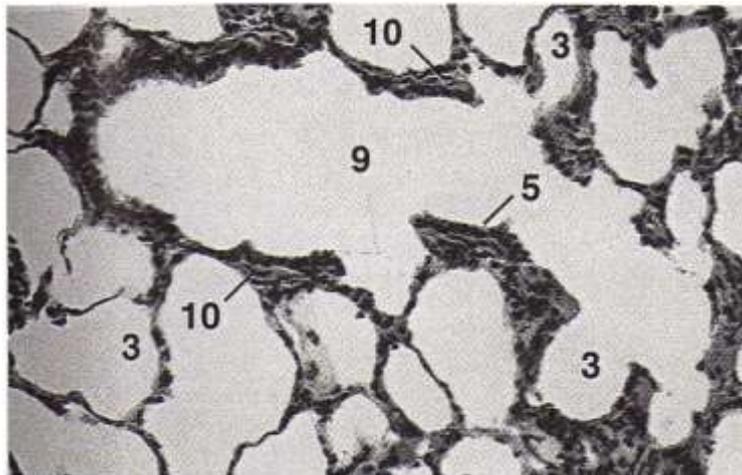


Figure 21. Bronchiole respiratoire chez le cheval. 3 : Alvéole – 5 : Epithélium cubique – 9 : Bronchiole respiratoire – 10 : Muscle lisse (13)

c) Conduits alvéolaires et sacs alvéolaires

Les rameaux des bronchioles respiratoires se branchent à des structures tubulaires : les **conduits alvéolaires**. Ils sont comparables à des vestibules bordés par des espaces ouverts de tous les côtés, chacun de ces espaces ouverts étant une alvéole (1).

Une seule bronchiole respiratoire alimente entre une et cinq générations de conduits alvéolaires (1).

Les parois de conduits alvéolaires sont composées d'une part des côtés ouverts des espaces alvéolaires, et d'autre part des terminaisons des *septa* inter-alvéolaires qui séparent ces alvéoles (1).

Des bandes spiralées de muscle lisse associées à des fibres élastiques, perpendiculaires à l'axe longitudinal des conduits alvéolaires, se retrouvent sous l'épithélium aux extrémités des *septa* inter-alvéolaires (1).

Les conduits alvéolaires s'achèvent en groupes d'alvéoles : les **sacs alvéolaires**. Un espace au niveau duquel s'ouvrent plusieurs sacs alvéolaires est appelé **atrium** (1).

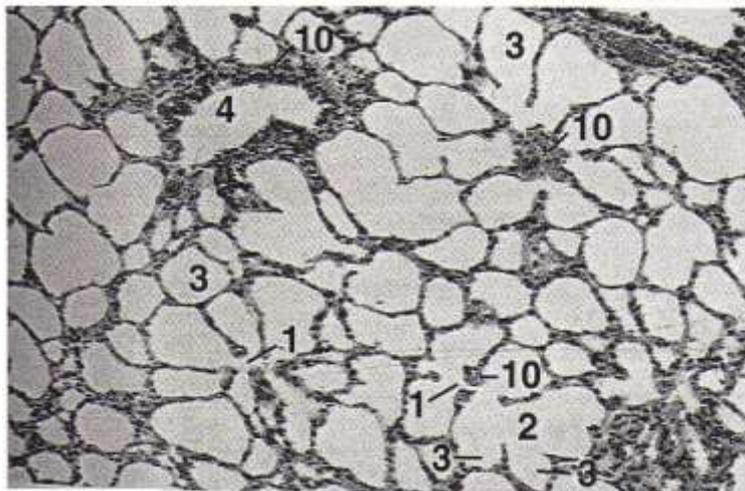


Figure 22. Conduits alvéolaires et sacs alvéolaires chez le cheval. 1 : Conduit alvéolaire – 2 : Sac alvéolaire – 3 : Alvéole – 4 : Bronchiole – 10 : Muscle lisse (13)

d) Alvéoles

L'unité de base pour les échanges gazeux au niveau du parenchyme pulmonaire est l'**alvéole**. Les alvéoles sont des espaces sphériques gazeux qui s'ouvrent dans un sac alvéolaire, un conduit alvéolaire ou une bronchiole respiratoire, elles sont séparées par des **septa inter-alvéolaires** (1).

La paroi des alvéoles contient un épithélium respiratoire, les *septa* inter-alvéolaires et le réseau de l'hématose (19,1).

L'**épithélium alvéolaire** est extrêmement mince et forme le côté air de la zone d'échanges sang/air alvéolaire (19). Sa membrane limitante se confond avec celle des capillaires de

l'hématose ce qui favorise la réalisation des échanges gazeux entre le sang et l'air alvéolaire (19). Il renferme deux types de cellules : les cellules épithéliales alvéolaires de type I et type II.

- Les **pneumocytes de type I** ou **cellules épithéliales alvéolaires squameuses**, encore appelées **alvéolocytés respiratoires**. Ces cellules, organisées en une seule couche continue très fine et de grande surface (surface moyenne : 5000 à 7000 μm^2), sont très plates et très larges, elles possèdent un noyau central (forme d'œuf au plat) et sont les plus nombreuses (19,1).

Leur cytoplasme contient peu de mitochondries, une quantité minimale de RER (Réticulum Endoplasmique Rugueux) et un nombre modéré de vésicules d'endocytose (19).

Ce type de cellules couvre à peu près 97% de la surface des *septa* inter-alvéolaires (1).

Elles sont responsables des échanges gazeux entre l'organisme et son environnement (diffusion "passive" et active de l'oxygène et du dioxyde de carbone), elles sont étroitement accolées aux vaisseaux capillaires dont elles ne sont séparées que par la membrane basale, ce qui permet la diffusion des gaz respiratoires (19).

Ces cellules, rapidement dégradées par les polluants et les attaques de microbes, ne peuvent se dupliquer elles-mêmes (19).

- Les **pneumocytes de type II** ou **cellules épithéliales alvéolaires granuleuses** encore appelées **gros alvéolocytés**, répartis en petits groupe ou seuls parmi les alvéolocytés (19, 1).

Elles sont moins nombreuses, plus épaisses et moins étalées (surface moyenne : 100 à 280 μm^2) ; ce sont des cellules de forme cubique à arrondie avec un noyau central. Cette surface de cellules alvéolaires porte des microvillosités. Leur cytoplasme est riche en organites (mitochondries notamment), signe de métabolisme actif, que confirment un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi très développés. Ces cellules sont surtout caractérisées par des organites spécifiques, des vésicules osmiophiles appelés **corps lamellaires** sécrétant des phospholipides qui composent le **surfactant pulmonaire** (1). La fonction de ces cellules est donc la sécrétion, au moins en partie, du surfactant pulmonaire, fluide qui recouvre très finement la paroi alvéolaire empêchant ainsi le phénomène de collapsus lors de l'expiration (19). Ce surfactant fluidifie le mucus pulmonaire et favorise les échanges gazeux en réduisant la **tension superficielle du mucus pulmonaire** dans les alvéoles prévenant ainsi la destruction alvéolaire. Les

alvéoles contiennent donc une faible quantité de fluide, consistant en une couche biphasique de filtrat plasmatique surmonté d'une fine couche de phospholipides ou surfactant pulmonaire (1).

Les cellules de type II recyclent également une partie du surfactant. Ils contribuent ainsi aussi à la conservation de l'élasticité des poumons.

Contrairement aux cellules de type I, ils peuvent se diviser et se différencier en perdant leurs corps lamellaires et en s'aplatissant pour remplacer les cellules de type I quand ces dernières disparaissent. Ils assument donc le rôle de cellule souche permettant le renouvellement et la restauration de l'épithélium (restauration d'entretien ou cicatricielle à la suite d'une lésion) (1).

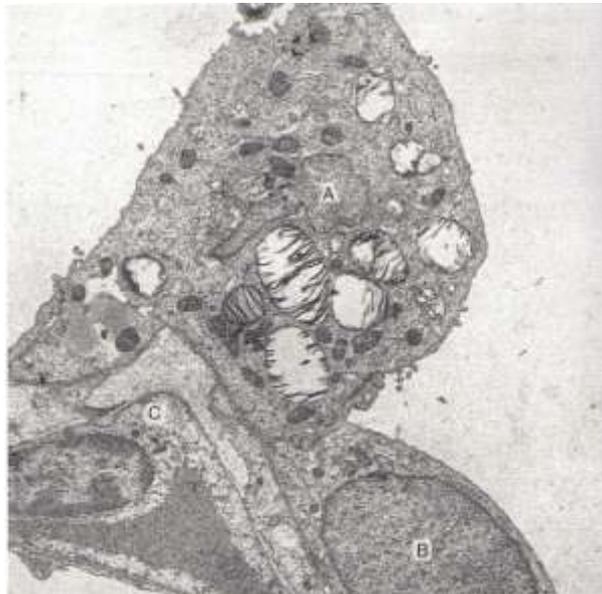


Figure 23. Cellule épithéliale alvéolaire de type II (A) contenant de nombreux corps lamellaires caractéristiques, Cellule épithéliale alvéolaire de type I (B), Cellule endothéliale capillaire (C) (microscope électronique) (1)

- Des **phagocytes alvéolaires** sont également présents à la surface de l'épithélium (19,1), ils sont présents sur le côté air des *septa* inter-alvéolaires (1). Ce sont des **macrophages** faisant partie du système des phagocytes mononucléés réparti dans l'ensemble du corps (1) ; leur fonction est de capturer les poussières et autres allergènes qui réussissent à progresser jusqu'aux alvéoles. Les macrophages s'occupent donc de phagocyter ces éléments étrangers puis migrent à travers l'épithélium respiratoire soit pour rejoindre la voie lymphatique, soit vers les bronchioles à partir desquelles le battement des cils de l'épithélium les entraînent vers les voies supérieures pour les expulser par des phénomènes mécaniques comme la toux (19).

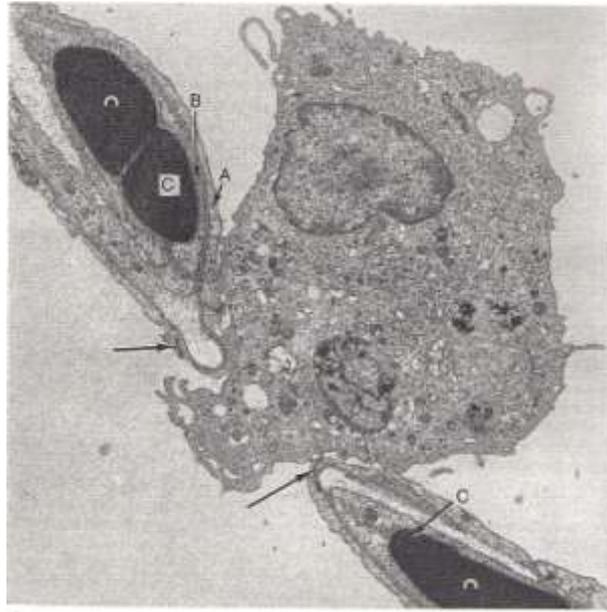


Figure 24. Macrophage alvéolaire (microscope électronique). Le macrophage a de nombreux pseudopodes, phagosomes et phagolysosomes. La fine couche de cytoplasme des Pneumocytes de type I (A) est séparée de l'Endothélium capillaire (B) par une lame basale. Les érythrocytes sont dans la lumière capillaire. Les flèches localisent les fortes jonctions qui existent entre les Pneumocytes de type I adjacentes (1)

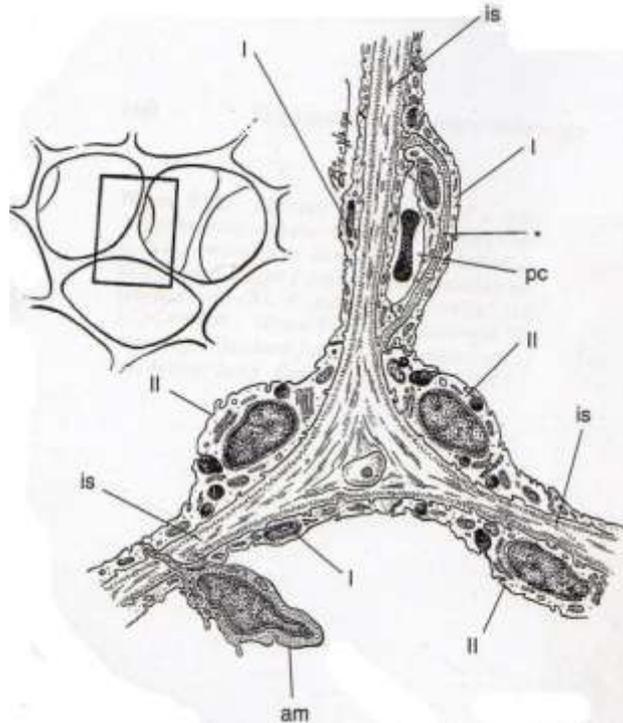


Figure 25. Illustration schématique d'éléments de trois alvéoles adjacentes. Pneumocyte de type I (I), Pneumocyte de type II (II), Septum interalvéolaire (is), Capillaire pulmonaire (pc), Macrophage alvéolaire (am). Noter l'imbrication de la lame basale du capillaire pulmonaire et de l'alvéole adjacente (*) (1)

Les **septa inter-alvéolaires** sont des feuilles extrêmement fines de tissu conjonctif, ils supportent le **réseau capillaire** ainsi que l'**épithélium respiratoire**. Ils se composent de fibres collagènes et précollagènes ainsi que de fibres élastiques et de fibrocytes. Des péricytes, des monocytes (macrophages résidents), des lymphocytes et des cellules plasmiques peuvent également être présents (1).

Le réseau de l'hématose est formé d'un enchevêtrement de capillaires extrêmement riche, ses différents maillons couvrant plus de la moitié de la surface externe des alvéoles (19,1). Ce réseau est nourri par les ramifications ultimes des artères pulmonaires, et en partie par celles de l'artère bronchique, la fragilité et la finesse de ces capillaires ne permettent que le passage des hématies (19, 1).

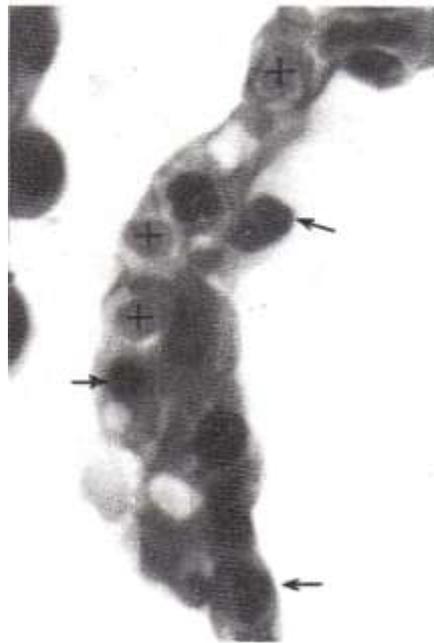


Figure 26. Paroi alvéolaire. Un capillaire dans lequel on voit les hématies (+) est logé dans la paroi qui sépare deux alvéoles. Noter l'extrême minceur de la membrane respiratoire qui le sépare de chacune des cavités alvéolaires. Les noyaux des gros alvéolocytes (→) font saillie dans ces dernières (19)

La plupart des **cellules endothéliales** ont un cytoplasme atténué dans la région proche des cellules épithéliales alvéolaires de type I, dans ces zones les couches basales des cellules épithéliales alvéolaires de type I et des cellules endothéliales fusionnent permettant la diffusion des gaz respiratoires (1). Les cellules endothéliales des capillaires sont caractérisées par la présence de peu d'organites et de relativement nombreuses vésicules d'endocytose (1). Chaque capillaire est en contact avec l'épithélium des deux alvéoles voisins. L'ensemble permettant ainsi une activation optimale des échanges respiratoires (19).

La surface d'échange gazeux du réseau capillaire représente entre 66 et 75% de la surface aérienne des *septa* inter-alvéolaires (1).

La frontière air-sang protège la sortie massive des fluides filtrés venant des capillaires dans l'espace aérien tandis qu'elle permet la diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre les capillaires sanguins et les alvéoles. L'épaisseur moyenne de cette barrière étant de 1,5 μ m environ (1).

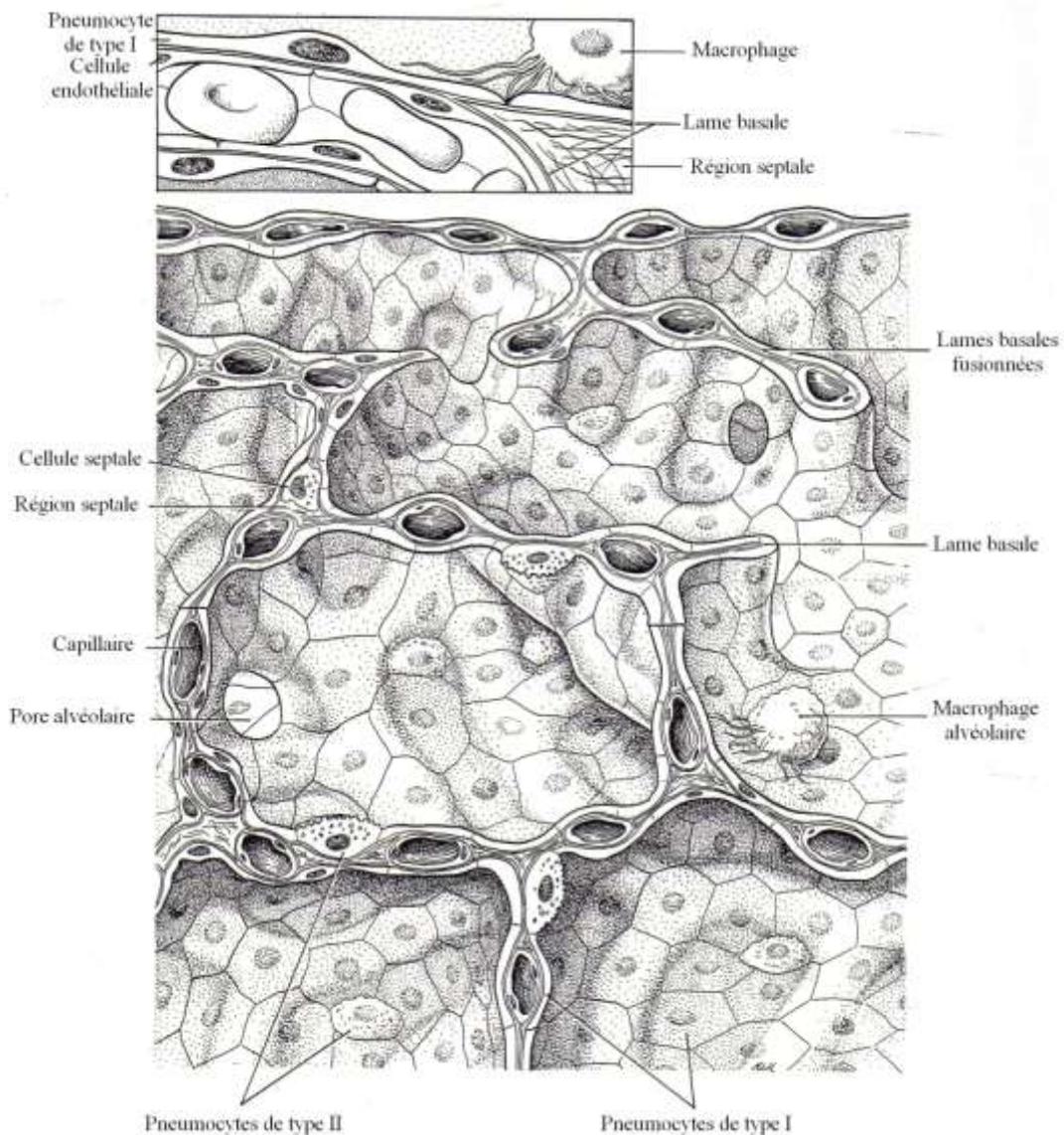


Figure 27. Schéma de plusieurs alvéoles. La zone agrandie est un schéma de la barrière air-sang. La surface entière du poumon est bordée par une couche continue de cellules épithéliale (16)

III. Distribution des poussières inhalées

Le tractus respiratoire joue un véritable rôle de **filtre physiologique** empêchant la plupart des poussières inhalées d'atteindre les alvéoles. En effet, le dépôt des poussières inhalées s'effectue à différents niveaux en fonction de trois éléments : la **nature** (hydrophile ou hydrophobe), la **forme** et la **taille** des particules (8).

Le système respiratoire dispose de trois façons pour filtrer l'air :

- l'impaction inertielle (lors d'un changement de vitesse ou de direction des flux d'air)
- la sédimentation gravitationnelle : les particules sédimentent avec une vitesse proportionnelle à leur densité et au carré de leur diamètre
- la diffusion (8)

Particules $\geq 5\mu$: au repos, 95% des grosses particules sont stoppées au niveau des voies aériennes supérieures, elles s'y impactent par **inertie**. Une fois déposées sur l'épithélium respiratoire, elles sont éliminées.

Particules de $0,5$ à 5μ : elles se déposent au niveau des bronchioles terminales et respiratoires par **gravité**. Si elles s'avèrent être en trop grosse quantité ou allergisantes, irritantes, elles peuvent provoquer une inflammation de cette zone.

Particules $< 0,5\mu$: la plupart sont évacuées avec l'air expiré. En revanche, celles d'un diamètre inférieur à $0,1\mu$ peuvent **diffuser** jusqu'aux alvéoles (8).

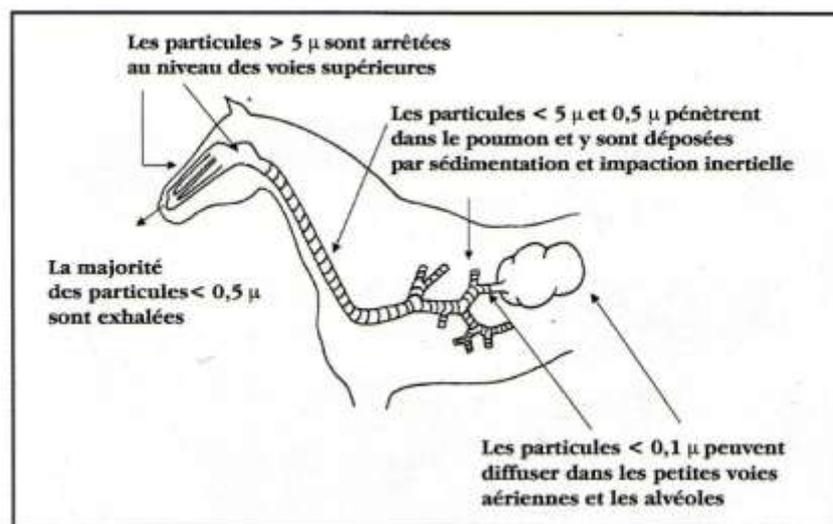


Figure 28. Rôle de filtre de l'arbre respiratoire (8)

Le dépôt des particules dans l'arbre respiratoire est fortement influencé par la **fréquence** et **l'amplitude des mouvements respiratoires**. C'est pourquoi, des phénomènes comme l'exercice physique ou la chaleur ambiante qui augmentent la ventilation pulmonaire c'est-à-dire l'air transitant dans les poumons, favorisent le dépôt de particules (8).

IV. Conduction des gaz et échanges gazeux

Les voies respiratoires inférieures regroupent l'**arbre trachéo-bronchique** et les **alvéoles**. L'arbre trachéo-bronchique permet la conduction et la distribution de l'air inspiré vers les alvéoles mais ne participe pas aux échanges gazeux et représente donc un **espace mort** anatomiquement important. Les échanges gazeux respiratoires se produisent au niveau des alvéoles (217, 16)

A) Echanges gazeux

La distribution de l'oxygène au niveau des différents tissus dépend de la **complémentarité des systèmes cardiovasculaire et respiratoire** (16).

L'oxygène doit traverser la barrière air-sang et être ensuite acheminé par le sang vers les tissus. L'oxygénation du sang au niveau des capillaires pulmonaires dépend de plusieurs facteurs :

- la quantité d'oxygène dans l'air inspiré
- l'intégrité de la barrière air-sang
- la quantité de sang circulant au niveau de la circulation pulmonaire
- la quantité d'oxygène dissout dans le sang
- la quantité d'hémoglobine ainsi que son affinité pour l'oxygène (16)

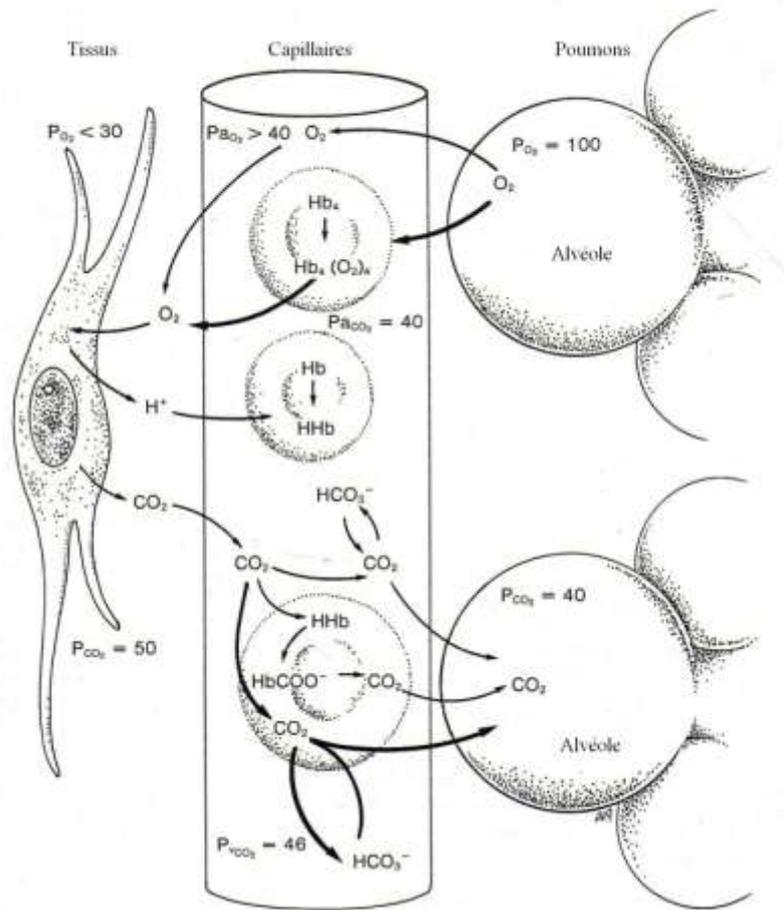


Figure 29. Schéma des phénomènes chimiques résultant de l'échange des gaz entre les poumons et les tissus (16)

1) La pression partielle en oxygène PO_2

La PO_2 au niveau des alvéoles est de 100mm Hg. La PO_2 dans le sang veineux (P_{VO_2}) est d'environ 40 mm Hg. L'oxygène diffuse dans le sens décroissant de son gradient de concentration c'est à dire de la zone la plus concentrée en oxygène (alvéoles) vers la zone la moins concentrée en oxygène (sang veineux) en traversant la barrière air-sang (16, 23).

La quasi totalité de l'oxygène se lie à l'hémoglobine des globules rouges formant ainsi une molécule d'oxyhémoglobine.

Une fois arrivé au niveau des tissus, l'oxygène doit se dissocier de l'hémoglobine, migrer à travers les parois des capillaires dans le liquide tissulaire et diffuser dans les cellules.

Plusieurs facteurs influencent la dissociation de l'oxyhémoglobine : la PCO_2 , la température et le pH. Les tissus actifs produisent plus de CO_2 , élèvent la température locale et augmentent la concentration en ions hydrogène (H^+) ; dans ces circonstances il y a plus d'oxygène qui se dissocie de l'hémoglobine et qui est ainsi disponible pour les tissus (cf Fig.30 déplacement de la courbe vers la droite). L'inverse se produit quand le CO_2 , la température et les ions H^+

diminuent c'est-à-dire quand les tissus sont inactifs (cf Fig.30 déplacement de la courbe vers la gauche) (16, 23).

Plus la dissociation de l'oxyhémoglobine est importante, plus il y a d'oxygène libéré pouvant quitter le sang et être disponible pour les tissus (16).

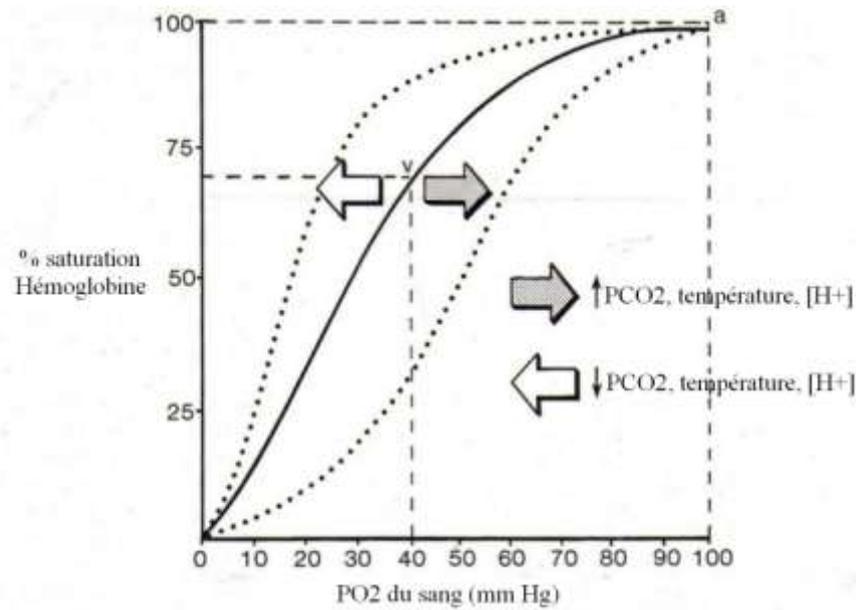


Figure 30. Courbe de la dissociation de l'oxyhémoglobine. a : dans le sang artériel, v : dans le sang veineux (16)

La dissociation et/ou la saturation en hémoglobine est dépendante de la PO_2 du plasma. La partie de la courbe entre une PO_2 de 40-100 mm Hg est la normale du sang artériel.

Une importante modification de la PO_2 (100-40) est accompagnée par une petite diminution dans le pourcentage de la saturation en hémoglobine, ce qui signifie que dans l'organisme au repos, beaucoup plus d'oxygène est transporté par le sang que les tissus en nécessitent.

La PO_2 normale du sang veineux est considérée comme devant être à 40 mm Hg. Les tissus métaboliquement actifs ont des besoins importants en oxygène. Sur la courbe, la dissociation de l'oxyhémoglobine est rapide en dessous de 40 mm Hg, permettant à l'oxygène de plus diffuser vers les tissus, la PO_2 du sang veineux décroît (16, 23).

L'activité physique réduit donc la PO_2 du sang veineux par le besoin augmenté des tissus en oxygène. La réoxygénation à des taux normaux du sang artériel sera donc plus difficile à atteindre, sauf si le sujet réalise des mouvements respiratoires plus importants (16).

Par contre, l'effort cumulé au phénomène d'emphysème, stade ultime des MPOC, détruisant les parois alvéolaires et réduisant ainsi la surface d'échanges gazeux, compromet la réoxygénation du sang artériel à des taux normaux.

2) La pression partielle en dioxyde de carbone PCO_2

La PCO_2 dans les tissus est d'environ 50 mm Hg tandis que la PCO_2 du sang artériel est de 40 mm Hg. Le CO_2 diffuse dans le sens décroissant de son gradient de concentration c'est-à-dire de la zone la plus concentrée en CO_2 (les tissus) vers la zone la moins concentrée en CO_2 (le sang) (16, 23).

A l'intérieur du sang, le transport du CO_2 se fait selon trois voies :

- dissout dans le plasma 8%
- transporté dans les globules comme sous la forme de carbaminohémoglobine 27% : en effet, une partie du CO_2 réagit chimiquement avec l'hémoglobine réduite pour donner la carbaminohémoglobine
- transporté dans le plasma sous la forme de bicarbonates 65% (16)

La plupart du CO_2 qui entre dans les globules rouges est converti en acide carbonique H_2CO_3 par l'anhydrase carbonique. La dissociation du H_2CO_3 forme deux ions HCO_3^- et H^+ dans les globules rouges. L'ion HCO_3^- diffuse en dehors des globules rouges dans le plasma où il est transporté dans la circulation pulmonaire (cf Fig.29) (16, 23).

La PCO_2 du sang veineux est d'environ 46 mm Hg, tandis que celle de l'air alvéolaire est de 40 mm Hg. Le CO_2 diffuse dans le sens décroissant de son gradient de concentration c'est-à-dire de la zone la plus concentrée en CO_2 (le plasma) vers la zone la moins concentrée en CO_2 (les alvéoles) et les bicarbonates sont recaptés par les globules rouges et reconvertis en CO_2 par l'anhydrase carbonique. Le CO_2 ainsi formé quitte les globules rouges, entre dans le plasma et diffuse vers les alvéoles.

De façon identique le groupement CO_2 se sépare de l'hémoglobine qui devient alors de nouveau disponible pour une liaison avec l' O_2 (16, 23).

B) Ventilation et perfusion

Le phénomène de ventilation correspond à l'oxygénation du sang à l'intérieur des capillaires pulmonaires, tandis que le phénomène de perfusion correspond au mouvement du sang à travers les capillaires (16, 46, 203).

Les échanges gazeux se produisent au niveau de la barrière air-sang quand la ventilation alvéolaire (V) correspond à la perfusion pulmonaire (Q) et s'exprime par un ratio V/Q.

Le ratio V/Q est en moyenne pour le poumon entier de 1.0 dans des circonstances normales ; cependant toutes les alvéoles n'ont pas un ratio V/Q de 1 (16, 46, 203).

Chez les quadrupèdes, les alvéoles du segment dorsal sont d'habitude sous perfusées et les alvéoles du segment ventral sont sur perfusées.

Les alvéoles sous perfusées entraînent un gaspillage de ventilation : l'air circule mais les échanges d'O₂ et de CO₂ (hypercapnie) sont soit insuffisants soit inexistantes. Une augmentation de l'espace pulmonaire mort en résulte. L'espace mort correspond aux zones pulmonaires ventilées mais non perfusées.

La sur perfusion génère un gaspillage de circulation pour le poumon, car il y a plus de sang que d'air qui est disponible pour les alvéoles (16, 203).

Le ratio V/Q peut être altéré par les changements soit au niveau de la ventilation soit au niveau de la perfusion. Les changements dans le ratio V/Q qui affectent le poumon entier changent sensiblement la PO₂ et la PCO₂ artérielles.

Un ratio V/Q bas est caractérisé par une diminution de la PO₂ artérielle. L'anoxie (PO₂ réduit) et la cyanose (muqueuses bleues) en résultent. Alors que la perfusion peut être adéquate, la ventilation est diminuée. De nombreux problèmes de poumon (asthme, emphysème, bronchite, pneumonie) résultent de ratios V/Q bas.

Un ratio V/Q haut est caractérisé par une augmentation de la PCO₂ artérielle alors que la PO₂ artérielle peut ne pas refléter ces changements. Les problèmes vasculaires (sténose pulmonaire, embolie pulmonaire ...) se produisent généralement avec des ratios V/Q élevés (16, 46).

C) Résistance au passage de l'air et travail des muscles respiratoires

Le travail des muscles respiratoires doit permettre de déplacer de grands volumes d'air au travers de l'espace mort pulmonaire en surmontant les forces de friction qui s'opposent au mouvement de la masse d'air (217, 16, 183).

L'importance de la résistance au mouvement de l'air est directement proportionnelle au diamètre des voies aériennes.

Comme le nombre de bronchioles est très important, le diamètre total des voies aériennes profondes est grand ; la résistance au passage de l'air y est donc faible.

Par opposition, la trachée et les premières bronches ont un diamètre proportionnellement beaucoup plus petit ; la résistance au passage de l'air y est donc plus forte (217, 16, 183).

V. Systèmes de défense du tractus respiratoire

L'arbre trachéo-bronchique joue également un rôle important dans la protection de l'appareil respiratoire contre les agents irritants tels que les poussières, les allergènes, les agents infectieux (217).

La **clairance pulmonaire** est dépendante de différents systèmes.

Le mécanisme de clairance mis en œuvre et la vitesse d'élimination des particules inhalées dépendent de leur **site de dépôt**.

L'arbre respiratoire dispose donc de différents mécanismes qui lui permettent de limiter la pénétration des particules inhalées vers les voies pulmonaires profondes, et de favoriser leur neutralisation et leur élimination.

Deux types de mécanismes sont mis en jeu : des **systèmes de défense spécifiques** de l'agent agresseur et des **systèmes de défenses non spécifiques** de l'agent agresseur (217, 183).

A) Mécanismes de défenses spécifiques

Ce sont les cellules de l'immunité et le tissu lymphoïde associé aux bronches (Bronchial Associated Lymphoid Tissue ou BALT) qui interviennent dans ces mécanismes de défense spécifiques (cf II) (217, 182).

B) Mécanismes de défense non spécifiques

L'activité de l'**ascenseur mucociliaire**, le phénomène de **toux**, la **phagocytose** par les macrophages alvéolaires et la **contraction des muscles lisses bronchiques** constituent les principaux mécanismes de défense non spécifiques de l'arbre respiratoire (217, 183).

1) **Ascenseur mucociliaire**

La trachée, les bronches et les bronchioles sont recouvertes chez le cheval, d'un épithélium pseudostratifié cilié. On retrouve au sein de cet épithélium des structures telles que des glandes séreuses et muqueuses (localisées dans la sous muqueuse) et des cellules à mucus (cellules caliciformes) qui produisent un liquide séro-muqueux en surface des cellules épithéliales. Ce **mucus** est composé à 95% d'eau et à 5% d'un mélange de glycoprotéines, de protéoglycans, de lipides, de carbohydrates et de sels minéraux. Le **battement des cils** de

l'épithélium permet le recrutement de ce mucus de l'intérieur (voies respiratoires inférieures) vers l'extérieur (72, 217, 183).

Cette couche de mucus recouvrant l'épithélium est composée de deux couches de viscosité différente :

- la couche profonde est liquidienne ce qui facilite sa mobilisation par les cils, permettant ainsi l'acheminement de la phase visqueuse vers le pharynx
- la couche superficielle du mucus est plus visqueuse, ce qui permet d'emprisonner les particules inhalées et de les emmener avec elle vers l'extérieur. Elle possède en outre un pouvoir de protection de la phase inférieure vis-à-vis de la dessiccation (72, 183).

Ce système d'ascenseur mucociliaire permet au mucus de progresser régulièrement à une vitesse de 1mm/min dans les voies périphériques et de 2cm/min au sein de la trachée (72, 217).

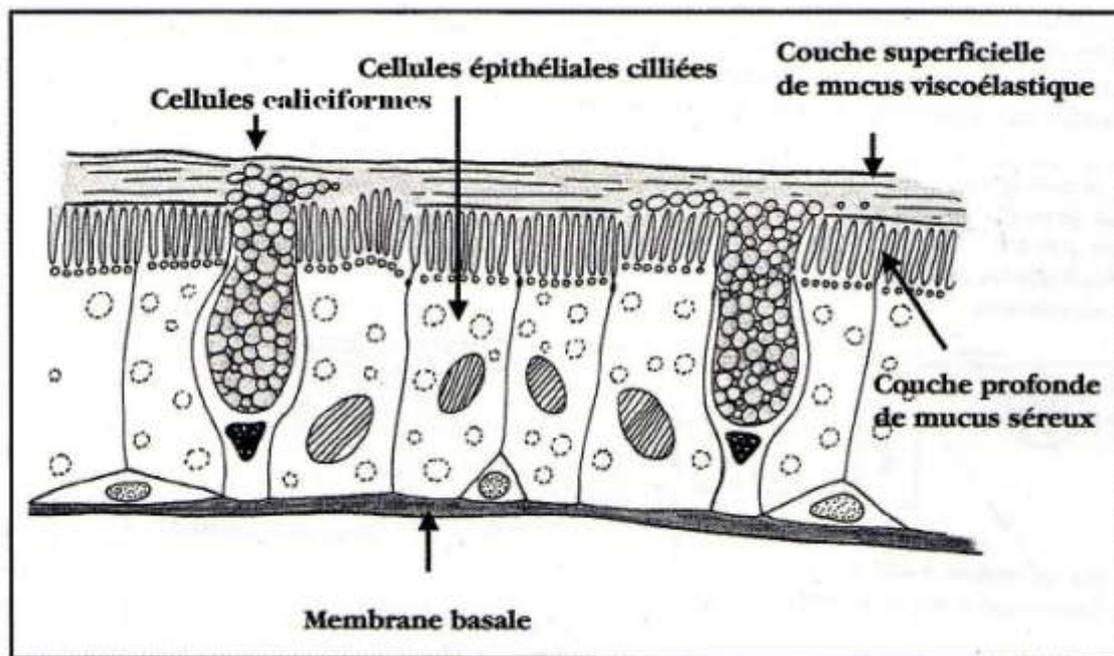


Figure 31. Composition de l'épithélium des voies respiratoires d'un cheval normal (8)

L'efficacité de ce système dépend étroitement de la fonction ciliaire d'une part, et de la qualité et la quantité liquide périciliaire d'autre part (72, 217).

Lors des MPOC, l'inflammation chronique des voies respiratoires entraîne une **métaplasie des cellules ciliées** et une **hyperplasie des cellules à mucus**. En outre, la composante allergique de cette maladie accentue l'hypersécrétion de mucus et provoque l'infiltration de cellules inflammatoires (217, 135, 182, 72).

La composition du mucus et sa viscosité sont clairement modifiées (83), altérant alors le mouvement ciliaire, et le contrôle de la sécrétion de mucus ne se fait plus. En effet les particules inhalées provoquent par leur action mécanique une hyperstimulation de la production de la phase visqueuse en limitant ainsi son évacuation par les cils et la toux (217, 182).

D'un point de vue génétique, les chevaux atteints de MPOC surexpriment le gène EqMUC5AC, y compris longtemps après l'exposition à l'agent déclenchant (217, 156, 182).

D'autres éléments peuvent altérer la fonction ciliaire comme la température et l'humidité, la présence de poussières, certains médicaments (β -agonistes, parasympholytiques, anesthésiques). Des affections virales peuvent également détruire l'épithélium cilié compromettant ainsi la fonction de l'appareil mucociliaire. En effet lors d'infection respiratoire virale, la cytotoxicité des virus induit des lésions cellulaires et des pertes de cils. Ces lésions mettent plusieurs semaines à cicatriser et des cellules indifférenciées non ciliées remplacent l'épithélium. Ces lésions sont parfois irréversibles (217).

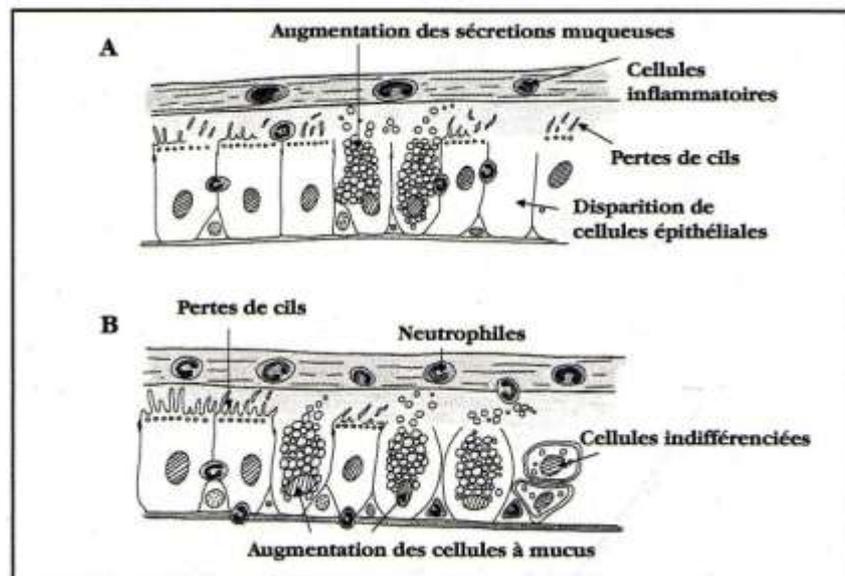


Figure 32. Altération de l'ascenseur mucociliaire lors de la maladie (8)

2) Toux

Le mécanisme de la toux permet l'évacuation rapide du matériel agglutiné sur le mucus de l'ascenseur mucociliaire, des voies profondes vers l'extérieur (217).

C'est la **stimulation ou la déformation des récepteurs de l'irritation** localisés dans l'épithélium des voies respiratoires qui déclenche ce phénomène. Ces récepteurs se retrouvent

principalement au niveau de la **partie distale de la trachée** et dans les **grosses bronches**. La toux nettoiera donc efficacement l'arbre respiratoire de ses sécrétions jusqu'à la quatrième voire la cinquième génération de bronches (217, 183).

Différents phénomènes sont responsables de la stimulation des récepteurs de l'irritation : la présence de particules, l'accumulation de sécrétions dans les voies aériennes, la déformation des voies aériennes consécutive à la contraction des muscles lisses des parois. De plus, l'action de certains médiateurs inflammatoires ou la destruction des cils notamment lors d'atteintes virales peuvent augmenter la sensibilité de ces récepteurs (217, 182).

La toux constitue donc un système de clairance, c'est pourquoi les antitussifs sont presque systématiquement exclus de la thérapie mise en place par le vétérinaire (217).

3) Phagocytose

Les **macrophages alvéolaires** assurent la défense du système respiratoire au niveau des **zones distales** qui ne possèdent pas d'épithélium cilié et qui ne peuvent pas disposer des mécanismes de protection cités ci-dessus ; voies aériennes terminales et alvéoles (183).

Ils assurent donc le nettoyage et la clairance des particules déposées au niveau des alvéoles (217).

Ils sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse et migrent via le sang au sein des tissus concernés (217, 30). Les macrophages alvéolaires réalisent ensuite une **phagocytose non spécifique** des particules inhalées indépendamment de leur nature. Ils sont ensuite éliminés soit via l'ascenseur mucociliaire vers l'extérieur, soit via la circulation sanguine ou lymphatique (217, 156, 182).

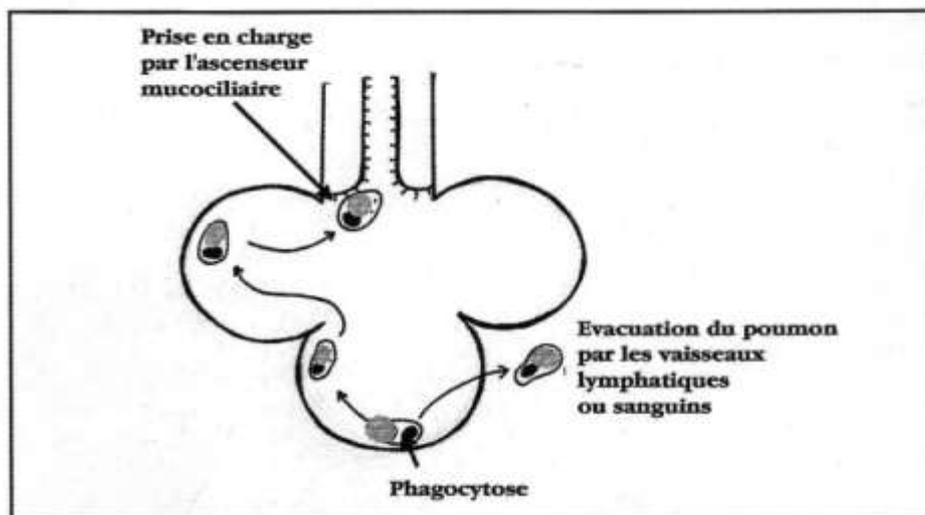


Figure 33. Rôle des macrophages alvéolaires : ils assurent le nettoyage et la clairance des particules déposées au niveau des alvéoles (8)

Les macrophages alvéolaires peuvent également être à l'origine d'une **réponse spécifique**. Ils expriment alors une partie du matériel antigénique phagocyté au niveau de leur surface et la présente aux lymphocytes. Les **lymphocytes** initient alors une **réponse immunitaire de type cellulaire ou humorale** (mécanismes de défense spécifiques) (217).

L'organisme ne tire pas toujours un bénéfice de cette phagocytose car elle peut entraîner la **libération massive de médiateurs de l'inflammation** ce qui déclenchera une **réaction inflammatoire excessive et néfaste** pour le système respiratoire, avec un **afflux de neutrophiles**, une **vasoconstriction**, un **œdème pulmonaire** et des **lésions endothéliales** au niveau des capillaires (cf II) (217, 44).

4) Bronchoconstriction : mécanismes pharmacologiques de contrôle des muscles lisses des voies aériennes

La contraction des muscles lisses de l'appareil respiratoire est un **système réflexe de protection** et a une influence fondamentale sur le diamètre des voies aériennes (217, 183).

Les muscles lisses sont innervés par le **système nerveux autonome** et influencés partiellement par des **interactions avec l'épithélium** qui synthétise des facteurs inhibiteurs de la contraction (217, 135).

La contraction des muscles lisses au niveau de la trachée, des bronches et bronchioles est provoquée par la stimulation du **système parasympathique** via l'Acétylcholine (217, 135, 183).

De plus, au cours des MPOC, la libération des **médiateurs de l'inflammation** augmente la sensibilité des récepteurs de l'irritation aux stimuli nocifs et entraîne la contraction des muscles lisses, soit par action directe au niveau des fibres musculaires lisses, soit indirectement par stimulation du système parasympathique.

Enfin d'autres voies nerveuses, dont le **système sympathique** et le **système iNANC** (système Non Adrénergique Non Cholinergique inhibiteur) ont une régulation négative sur la contraction des muscles lisses (cf II) (217, 135, 183).

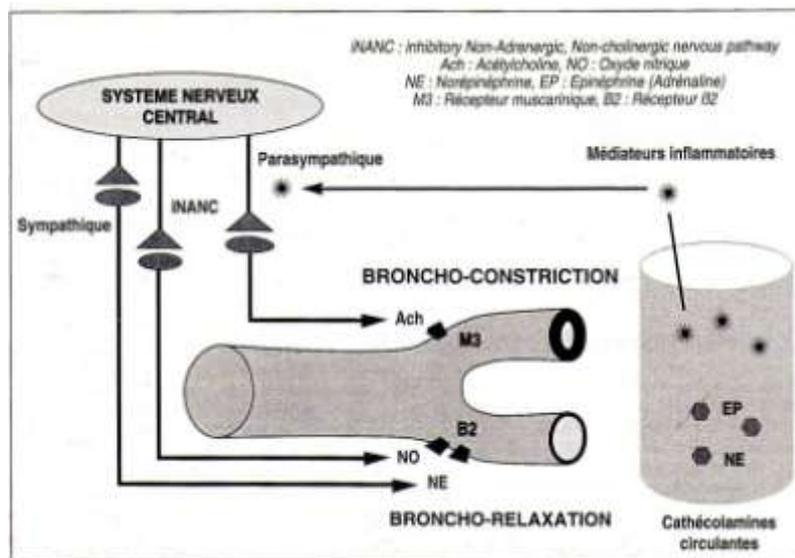


Figure 34. Mécanismes de contrôle des muscles lisses des voies aériennes (217)

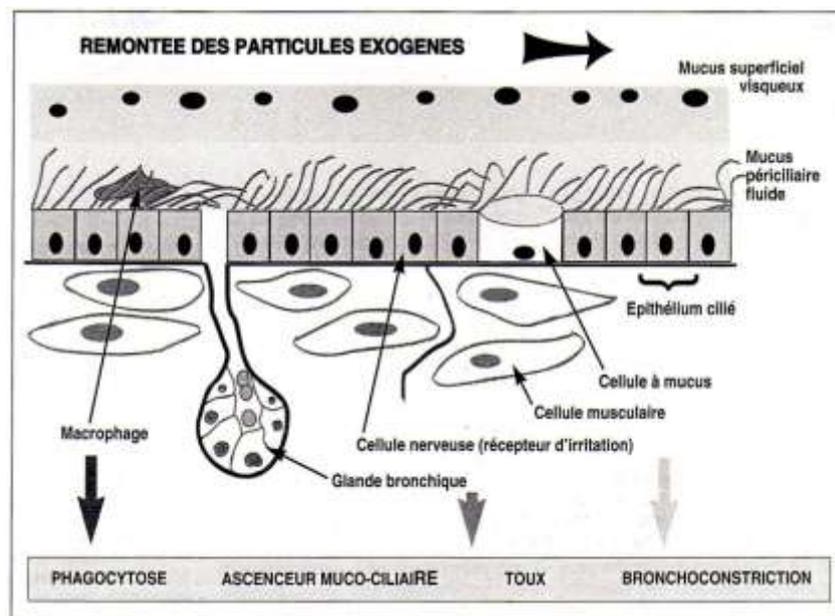


Figure 35. Mécanismes de défense non-spécifiques au niveau du tractus respiratoire bronchique (217)

DEUXIEME PARTIE : LES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES CHRONIQUES (MPOC) CHEZ LES CHEVAUX

Cette pathologie peut être définie comme une obstruction inflammatoire environnementale des bronches, réversible jusqu'à un certain stade, chez les chevaux matures (7 ans ou plus) avec une prévalence plus importante dans l'hémisphère nord où les chevaux passent la majorité de leur vie en écuries et sont nourris avec du foin (180). Elle peut avoir des conséquences sur la santé des chevaux ainsi que sur leurs performances sportives (187, 15).

Malgré la fréquence de cette maladie, ni son étiologie, ni sa pathogénie n'ont été entièrement élucidées mais de nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer le développement de cette maladie. En effet, malgré de nombreuses études, il n'existe encore actuellement que peu de certitudes en ce qui concerne les mécanismes inflammatoires qui interviennent dans cette maladie (135, 156).

Une meilleure connaissance de ces mécanismes présente d'une part un intérêt économique et un intérêt pour la santé, le bien-être et les performances sportives des chevaux, et permettrait d'autre part d'alimenter les recherches pour la compréhension et le traitement des maladies humaines présentant des caractéristiques analogues, comme par exemple l'asthme et autres maladies inflammatoires des voies aériennes (135, 156).

I. Etiologie

L'origine précise de la MPOC n'est pas encore totalement connue mais plusieurs facteurs étiologiques semblent intervenir (44, 135, 156, 120). En fait, tout agent agresseur pour le système respiratoire est susceptible d'être à l'origine du développement des maladies pulmonaires obstructives chroniques (44).

C'est l'inhalation de débris organiques provenant majoritairement du foin et des litières auxquels sont exposés les chevaux vivant en box, qui provoquerait les MPOC. Ces débris renferment un mélange complexe de divers composants tels que des spores de champignons, des endotoxines, des β -glucanes ou de petites particules capable d'initier l'inflammation pulmonaire (180). L'importance relative de chacun de ces agents est à ce jour inconnue, mais la pathogénicité de certains (comme les moisissures) serait potentialisée par la présence d'autres (comme les endotoxines bactériennes). C'est donc la combinaison de plusieurs de ces

facteurs présents dans l'environnement des chevaux sensibles, qui induirait cette maladie (156).

Ceci étant, les taux élevés d'IgE dans les fluides de LBA permettent d'avancer l'hypothèse que les MPOC seraient une réponse allergique à l'inhalation de moisissures thermophiles ou d'actinomycètes tels que *Saccharopolyspora rectivirgula* (180) ou *Aspergillus fugimatus* (193).

A) Allergènes et notion d'hypersensibilité

Incontestablement, le facteur étiologique le plus important est la notion hypersensibilité pulmonaire qui apparaît chez les chevaux susceptibles, vis-à-vis de l'inhalation d'antigènes spécifiques contenus dans le foin ou la paille, ce qui entraîne un ensemble de mécanismes inflammatoires et immunologiques conduisant progressivement à l'obstruction des voies aériennes.

1) Moisissures

Les principaux antigènes responsables de phénomènes allergiques déclenchant les MPOC sont les spores de champignons aérogènes (actinomycètes) et de moisissures retrouvées dans les fourrages et la litière de mauvaise qualité, et au sein même des écuries humides et trop souvent mal aérées (135, 156). Au niveau des fourrages et de la litière, le développement de ces champignons est étroitement lié aux conditions de récolte et de stockage (44). Les MPOC ont donc une incidence beaucoup plus élevée dans un climat favorisant le développement des micro-organismes, c'est-à-dire dans les régions tempérées et humides (44). En effet le développement des moisissures dans le foin est lié à la teneur en eau des ballots. Ainsi on estime qu'un foin qui contient 15 à 20% d'eau, ne contient pas de moisissure mais n'est pas appétant pour le cheval. De même un foin contenant 20 à 30% d'eau présente une bonne appétence mais est contaminé par quelques moisissures. Enfin, dans un foin renfermant 35 à 50% d'eau, un phénomène d'échauffement spontané jusqu'à 50-60°C se produit, et ce foin présente une forte contamination en moisissures. On estime alors que le cheval peut inhaler jusqu'à 10^6 spores par inspiration. (pousse)

Saccharopolyspora rectivirgula est reconnu comme étant l'espèce la plus impliquée dans le développement des MPOC (64). Les espèces *Aspergillus fugimatus* et *Thermoactinomyces vulgaris* sont également souvent incriminées (142). Des études ont démontré que ces espèces entraîneraient une réponse inflammatoire à neutrophiles et une dysfonction des poumons chez les chevaux souffrant de MPOC mais pas chez les chevaux sains (156).

Ceci permet d'établir un lien de causalité entre les moisissures et les MPOC, mais la réponse obtenue après exposition à ces agents étant plus faible que celle induite par le foin ou la paille, d'autres facteurs environnementaux interviennent probablement dans l'étiologie des MPOC (156).

2) Endotoxines

Leur rôle dans l'apparition des MPOC n'est pas clair. Ceci étant on pense qu'elle contribuent au développement de la maladie, d'une part parce qu'il existe des ressemblances entre les MPOC et des maladies pulmonaires induites par les endotoxines dans d'autres espèces, d'autre part parce que la concentration en endotoxines au sein des écuries excède la dose seuil entraînant l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique chez l'homme, et enfin parce que l'inhalation d'endotoxines entraîne une neutrophilie chez les chevaux (148).

3) β -glucanes

Les β -glucanes sont les composants de la paroi cellulaire des champignons, plantes et bactéries. Leur rôle dans les MPOC est actuellement inconnu (148) mais il est en revanche certain qu'ils participent à l'apparition de l'inflammation des voies respiratoires chez d'autres espèces en potentialisant la réponse contre d'autres agents inhalés comme les endotoxines (156).

4) Autres

D'autres allergènes sont considérés comme de causes potentielles de cette pathologie : acariens (*Lepidoglyphus destructor*), pollens de plantes ... (3).

B) Facteurs prédisposants / Facteurs de complication

1) Agents infectieux bactériens et viraux, agents parasitaires

Même si agents bactériens et viraux du tractus respiratoires ne jouent pas un rôle primordial dans l'étiologie de cette maladie (156), ils entraînent des lésions qui nuisent à l'efficacité des systèmes de défense du tractus respiratoire (44).

En effet, bien que la figure pathologique principale des MPOC soit une bronchiolite à neutrophiles associée à une concentration élevée de neutrophiles dans les fluides de LBA (lavage broncho-alvéolaire), cela n'est pas pour autant synonyme d'un caractère septique pour les MPOC. En effet la morphologie des neutrophiles retrouvés lors des MPOC diffère de celle des neutrophiles rencontrés lors d'infections bactériennes (70). De plus, même si un nombre augmenté de micro-organismes est retrouvé dans les sécrétions trachéo-bronchiques des

chevaux souffrant de MPOC, dès que l'exposition aux phénomènes déclenchants cesse, les bactéries s'éliminent, parallèlement à l'inflammation et à l'excès de mucus (156).

C'est pourquoi ils ne sont pas considérés comme des facteurs étiologiques à proprement parlé, mais comme des facteurs prédisposants.

La prédisposition observée après une infection virale pulmonaire peut s'expliquer par les lésions de l'épithélium respiratoire dues aux agents viraux, ayant pour conséquence des troubles fonctionnels du système muco-ciliaire, les particules antigéniques sont alors retenues dans les poumons.

De plus, les virus sont aussi responsables de l'altération de la réponse immunitaire, certains entraînant une nécrose des tissus lymphoïdes.

Enfin, certaines infections virales s'accompagnent d'une augmentation des anticorps IgE dans les sécrétions respiratoires qui sont impliquées dans des réactions d'hypersensibilité de type I (44).

Le développement et la stagnation de bactéries au niveau du tractus respiratoire sont à prévoir lors de l'atteinte des mécanismes de protection tels que la phagocytose (macrophages pulmonaires) ou l'activité anti-bactérienne naturelle du mucus. Les bactéries alors présentes, produisent des toxines et des enzymes protéolytiques qui entraînent des lésions de l'épithélium cilié, favorisent de façon excessive la production de mucus et peuvent entraîner des phénomènes de bronchoconstrictions (44).

Les toxines ont donc été proposées comme des causes possibles de MPOC et plus particulièrement les endotoxines (174), et notamment des endotoxines comme le 3-méthylindol (63).

Chez les humains, l'apparition d'un emphysème pulmonaire est étroitement liée aux protéases c'est-à-dire à un déficit congénital en facteurs α -anti-trypsine qui sont des protéines qui ont la propriété d'inhiber les protéases. En 1963, le travail de deux chercheurs suisses a permis d'améliorer la compréhension de la pathogénie de l'emphysème pulmonaire chez l'humain, ils ont relié l'augmentation de l'incidence de l'emphysème pulmonaire et la déficience sérologique en facteurs α -anti-trypsine chez les familles présentant ce défaut génétique (113). Chez les chevaux, l'activité des protéases (protéases endogènes provenant des neutrophiles et des cellules épithéliales et protéases exogènes provenant des micro-organismes) a aussi été suggérée dans la pathogénie de cette maladie, néanmoins on pense qu'elles ne jouent pas un

rôle aussi important que dans la pathogénie chez l'homme. L'implication des sérines-protéases et de la métalloprotéinase matrice 9 (MMP-9) a aussi été suggérée par certaines études (89, 175, 237).

Une mauvaise gestion des infections virales ou bactériennes auxquelles sont exposés les chevaux, peut donc être considéré comme un facteur favorisant le développement de cette maladie. Cette notion est d'autant plus reconnue aujourd'hui que la corrélation entre ces processus a été mise en évidence par certaines études, à la fois chez les humains et chez les animaux de façon expérimentale, et en particulier chez les chevaux (153, 38, 126, 210).

Le nématode pulmonaire *Dictyocaulus arnfieldi* a aussi été suggéré comme un facteur pouvant favoriser le développement de cette pathologie (3, 141).

2) Particules irritantes inhalées et autres facteurs environnementaux

Les débris inorganiques aérogènes et l'air froid interviennent probablement sur la sévérité de la dysfonction pulmonaire (156).

En effet, les systèmes de défense des voies respiratoires peuvent également être détériorés par l'inhalation de particules de poussières et de gaz irritants.

Nous ne possédons pas d'études sur le rôle des gaz polluants dans l'inflammation du tractus respiratoire du cheval spécifiquement, mais nous pouvons sans mal établir un parallèle avec les études produites chez l'homme. L'ozone, le dioxyde carbone, l'azote et le dioxyde de soufre sont reconnus comme irritants pour le système respiratoire de l'homme.

L'ammoniac, résultant de la dégradation de l'urine et des fèces est abondant dans les écuries et entraîne un phénomène d'irritation des voies aériennes chez le cheval (44).

D'autre part, des études démontrent que l'exposition des chevaux à l'air froid au cours de l'effort physique accentue l'expression de cytokines de type Th2 comme dans l'asthme chez l'humain (27).

Ces différents phénomènes soumettent donc le système respiratoire du cheval à des agressions permanentes.

L'incidence hivernale élevée en ce qui concerne la forme typique hivernale, peut donc être interprétée par la sensibilité même de l'épithélium respiratoire aux stimuli non spécifiques

lors de cette période (air froid, gaz irritants, poussières) et spécifiques comme les virus (grippe équine) ou les bactéries (44).

C) Prédisposition génétique

Il semblerait qu'il existe des prédispositions génétiques puisque des familles de chevaux avec de hautes incidences de MPOC ont été identifiées (44, 156).

Différentes études ont été menées sur la prévalence de la MPOC chez les chevaux n'ayant aucun, un seul ou deux parents atteints de MPOC. Marti et ses collaborateurs (1991) (139) ont notamment réalisé une étude sur une population de plus de cent chevaux qui démontre qu'il y a 3 fois plus de risques d'apparition de la maladie chez un cheval âgé de plus de 8 ans si l'un des deux parents est atteint de MPOC, et 4,6 fois plus de risques si les deux parents sont atteints (223). Des études analogues ont démontré que la prévalence de cette pathologie augmente chez les descendants avec le nombre de parents atteints (156).

Les effets significatifs sur l'incidence de la maladie, du mâle reproducteur, de l'âge et de l'environnement, ont également été démontrés par diverses analyses de variance (156).

Ceci étant, malgré l'implication incontestable de l'hérédité dans l'étiologie des MPOC, les gènes d'intérêt n'ont pas encore à ce jour été identifiés. Nous pouvons néanmoins penser que comme pour l'asthme chez l'homme, divers gènes y participent (137).

II. Pathogénie

A) Le vieillissement du système trachéo-bronchique

1) **Atteinte des alvéoles**

D'un point de vue histologique, les MPOC au stade terminal c'est-à-dire au stade d'emphysème, se caractérisent par une augmentation permanente des espaces alvéolaires due à une destruction du tissu conjonctif des *septa* inter-alvéolaires.

Si l'on compare un poumon malade à un poumon sain, on constate que cette augmentation caractéristique du volume des alvéoles entraîne une diminution de la zone de paroi alvéolaire disponible pour les échanges gazeux et par conséquent une réduction de la surface d'échanges gazeux.

Ce problème se combine avec la perte de l'élasticité de la structure que les parois alvéolaires confèrent normalement aux voies aériennes (235).

Ceci étant, dans la plupart de cas, le poumon apparaît macroscopiquement normal car les lésions d'emphysème ne surviennent qu'après une longue période de maladie.

Avec l'âge, les alvéoles pulmonaires s'altèrent donc : elles perdent leur élasticité, se dilatent et fusionnent ce qui diminue les surfaces d'échanges gazeux (44).

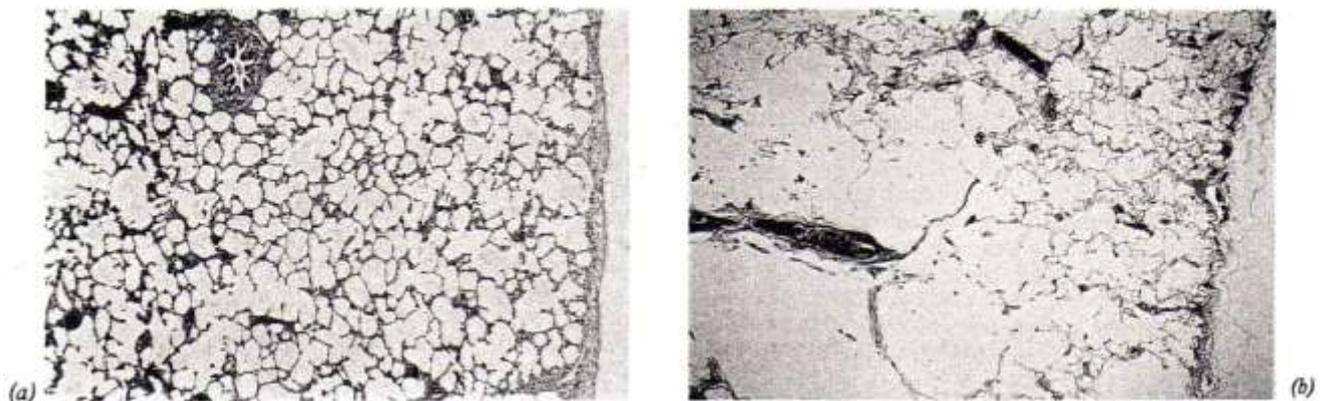


Figure 36. Emphysème pulmonaire. (a) Poumon sain – (b) Poumon avec emphysème (235)

De plus le vieillissement de l'appareil respiratoire comprend également une atrophie des cellules respiratoires, une augmentation de la viscosité des sécrétions, un fonctionnement ciliaire défaillant, un réflexe de toux diminué. Tous ces phénomènes ont pour conséquence de diminuer la protection de l'appareil respiratoire contre les agressions (44).

2) Atteinte des muscles respiratoires

Avec le vieillissement, les muscles respiratoires ont eux aussi tendance à s'atrophier ce qui diminue la capacité respiratoire et augmente le volume des espaces morts. Or la conduction des gaz respiratoires est directement dépendante du travail des muscles respiratoires (217, 44). En outre lorsque les bronchioles sont obstruées en partie par du mucus, rétrécies par des spasmes musculaires ou par un épaissement de leur paroi suite à l'inflammation, la résistance au passage de l'air y augmente. On peut alors entendre lors de l'auscultation pulmonaire des bruits anormaux tels que des sifflements, en particulier en fin d'expiration (qui correspond au moment où le calibre des voies aériennes est le plus faible). D'autre part, cette augmentation de résistance au passage de l'air entraîne une augmentation du travail des muscles respiratoires pour assurer la ventilation, or le travail des muscles respiratoires étant beaucoup moins efficace chez les chevaux âgés, la détresse respiratoire va apparaître beaucoup plus rapidement (217, 44).

3) Atteinte des mécanismes de défense de l'appareil respiratoire

Avec l'âge, ces mécanismes s'avèrent moins performants et les barrières de défense sont donc vite dépassées (44).

Le vieillissement physiologique entraîne par contre moins de répercussions sur la phagocytose (44).

Le vieillissement physiologique du système trachéo-bronchique entraîne donc d'une part une diminution de la capacité respiratoire et d'autre part un système de défense moins performant. Les crises d'insuffisance respiratoire vont donc se déclencher plus rapidement chez les chevaux âgés (44).

B) Mécanismes pathogéniques inflammatoires et immunologiques

Les principaux mécanismes physiopathologiques associés au développement des MPOC sont : l'inflammation des voies respiratoires inférieures, l'obstruction respiratoire réversible résultat du bronchospasme, de l'accumulation de mucus ayant une viscosité modifiée et des modifications de la paroi des voies respiratoires, et l'hyperréactivité bronchique (117). Elles se caractérisent par une alternance entre des phases de rémission et des crises semblables à l'asthme chez l'humain (120).

L'hyperréactivité des voies aériennes correspond à une réponse excessive face à un stimulus non-spécifique (tels que inhalation de poussières, gaz polluants, air froid ...) qui habituellement ne devrait susciter aucune réaction particulière. Elle traduit donc la capacité qu'ont les bronches de réagir plus précocement et plus fortement lorsqu'elles sont stimulées.

Elle est la résultante de trois phénomènes :

- L'inflammation chronique du tractus respiratoire
- L'amplitude plus grande de la réponse constrictive bronchique
- L'hypersensibilité : les chevaux ayant été préalablement en contact avec les différents antigènes incriminés, développent une réponse immunitaire anormale, par son type ou son intensité, après un nouveau contact avec ces agents. Ce phénomène est appelé réaction d'**hypersensibilité**.

Les chevaux atteints de MPOC peuvent donc être asymptomatiques dans un environnement sain et exempt d'agents irritants, mais leur passage dans un environnement poussiéreux déclenche l'apparition des signes d'hyperréactivité bronchique.

Les voies respiratoires hyperréactives ont donc une sensibilité augmentée vis-à-vis des particules inhalées, des médiateurs inflammatoires et des neurotransmetteurs intervenant dans le phénomène de bronchoconstriction (217).

L'hyperréactivité bronchique est un phénomène réversible qui peut donc disparaître lorsque l'inflammation est contrôlée et que la qualité de l'air environnant est améliorée (217).

L'inflammation du tractus respiratoire, en particulier le phénomène de bronchite/ bronchiolite chronique constitue donc le point de départ et la figure pathologique majeure pour le développement d'une MPOC chez tous les chevaux avec des changements caractéristiques dans la lumière, la muqueuse, la sous-muqueuse et la couche de muscle lisse (135).

En effet, les bronchioles constituent un site privilégié d'initiation des troubles respiratoires. D'une part, elles contiennent peu de cellules ciliées et de macrophages épithéliaux ce qui rend l'installation et le développement d'agents nocifs propices. D'autre part, elles ne sont pas renforcées par une structure cartilagineuse, ce qui favorise leur collapsus lorsque la pression transpulmonaire devient élevée. C'est pourquoi, la plupart des maladies respiratoires chroniques débutent par une bronchiolite diffuse qui peut s'étendre simultanément vers les bronches et alvéoles (217, 44).

Chez les chevaux souffrant de MPOC, l'exposition aux allergènes du foin et de la paille, entraîne deux réactions combinées au niveau pulmonaire : une réaction inflammatoire et une réaction immunologique allergique, ce qui a pour résultat une obstruction des voies aériennes (135).

Ainsi, après une stimulation antigénique, un grand nombre de neutrophiles sont attirés au niveau de l'espace broncho-alvéolaire via l'hyper-stimulation des macrophages. De même des lymphocytes T sont également recrutés au niveau des bronches (197, 232, 120, 178, 149, 143). En effet, une hyperréactivité immunologique au niveau des poumons et l'apparition de ganglions lymphatiques trachéobronchiques sont également des éléments caractéristiques de la MPOC équine (135). Les lymphocytes T jouent donc un rôle important, notamment les lymphocytes CD4+ Th1 qui relargent IL-8, MIP-2, LTB-4 et qui expriment au niveau de leur membrane ICAM-1 (rôle hémostatique participant au recrutement massif des neutrophiles) (180, 53, 78, 116) et les lymphocytes CD4+ Th2 qui produisent IL-4, IL-13 et IL-5 (135).

Ces cellules ainsi que celles résidant au niveau pulmonaire, à savoir mastocytes, macrophages, cellules endothéliales et épithéliales, représentent une source potentielle de médiateurs inflammatoires incriminés dans la pathogénie de cette maladie (44, 156, 149, 143).

En effet, différentes études démontrent une augmentation de divers médiateurs de l'inflammation lors des MPOC ce qui permet donc de penser que ces agents peuvent être impliqués dans la pathogénie de cette maladie (156) mais leur rôle exact est encore mal connu.

On a démontré chez les chevaux souffrant de MPOC l'activation de la cascade de l'Acide Arachidonique. Ainsi le leucotriène D4, participe à l'obstruction des voies aériennes. Le leucotriène B4 participe à l'afflux neutrophilique. On retrouve également une augmentation des taux de thromboxane B2, de prostaglandines (233), et d'acide 15-

HydroxyEïcosaTétraEnoïque (15-HETE) au niveau plasmatique, ainsi qu'une diminution de la production de PGE2 par les muqueuses respiratoires, chez les chevaux souffrant de MPOC. La balance entre la production de prostaglandines inflammatoires et celles inhibitrices interviendrait dans la pathogénie des MPOC.

La réponse inflammatoire est également accompagnée d'une augmentation du taux d'histamine dans le liquide de LBA (144).

Cependant, l'usage d'antagonistes ou d'inhibiteurs de l'histamine (anti-H1), du thromboxane B2 et des prostaglandines plasmatiques (inhibiteurs des cyclo-oxygénases 1 et 2 ; les AINS) n'ayant pas démontré d'amélioration dans le processus inflammatoire, on pense aujourd'hui que ces médiateurs ne sont pas les principaux responsables de l'inflammation bronchique (156, 233).

Histologiquement on retrouve donc des lésions de bronchiolite chronique à neutrophiles ; d'une part une hyperplasie des cellules épithéliales bronchiolaires, une augmentation du nombre et une métaplasie des cellules en gobelet, et une diminution du nombre des cellules de Clara.

D'autre part, les échantillons font état d'une accumulation de mucus au niveau des voies aériennes et des alvéoles, et de populations cellulaires dominantes au niveau bronchique : neutrophiles, lymphocytes, mastocytes, érythrocytes et macrophages alvéolaires (135).

Cette bronchiolite chronique s'associe au stade terminal de la maladie (emphysème), à une dilatation alvéolaire.

Enfin on observe parfois une fibrose péribronchique au niveau des tissus pulmonaires périphériques, qui peut s'accompagner au stade terminal d'une fibrose et d'une nécrose alvéolaire. (135)

1) Réaction inflammatoire

a) Recrutement des neutrophiles

Chez les chevaux en bonne santé, l'élimination des particules inhalées parfois jusqu'au niveau des petites voies aériennes, est assurée par les macrophages pulmonaires. Mais leur efficacité dépend de la quantité d'innoculum. Les études démontrent que de petites quantités d'innoculum sont prises en charge par les macrophages, mais un taux d'innoculum plus élevée induit un influx plus fort de neutrophiles au niveau des alvéoles, attirés par des substances chimiostatiques produites par les macrophages alvéolaires (77) et les lymphocytes CD4+ Th1 (135).

En effet, l'hyper-stimulation continue des macrophages broncho-alvéolaires causée par l'inhalation de matériel particulaire induit, chez les chevaux susceptibles, la production de cytokines chimio-attractantes (via la transcription augmentée de leurs ARNm codant par les macrophages) pour les neutrophiles : les interleukines IL-8 et MIP-2, cytokines qui présentent une activité de chimiotactisme plus spécifique et plus puissante que les autres cytokines (comme le Paf ou le LTB-4) pour les neutrophiles. La production de ces cytokines est donc associée à une augmentation de l'activité de chimiotactisme pour les neutrophiles (77).

Les interleukines IL-8 et MIP-2, jouent donc un rôle hémotoxique entraînant une **infiltration massive de neutrophiles** dans la lumière des bronchioles et des bronches (180, 53, 78, 116, 77), élément clé dans la pathogénie des MPOC.

Les neutrophiles attirés dans l'espace broncho alvéolaire et activés améliorent l'élimination des particules inhalées car ils produisent et activent des radicaux oxygénés, des enzymes protéolytiques (protéases), des médiateurs de l'inflammation, et de la myéloperoxydase (MPO) qui sont capables d'inactiver les agents infectieux et de dégrader les particules inhalées à l'intérieur des phagolysosomes. Toutefois, lors des crises de MPOC, quand l'inflammation devient exagérée et incontrôlée, les neutrophiles libèrent le contenu de leurs phagolysosomes à l'extérieur de la cellule, dans le fluide extracellulaire (107). Les composés libérés sont des oxydants fortement toxiques et causent des dommages tissulaires, soit directement via l'oxydation, soit indirectement via l'activation des protéases et l'inactivation des inhibiteurs de protéases (77, 156).

Les neutrophiles représentent donc un profil cellulaire très efficace pour la phagocytose du matériel particulaire inhalé, mais à cause de la toxicité des produits qu'ils sécrètent, ils endommagent les tissus infiltrés conduisant à une situation d'inflammation chronique avec une activité d'hyper sécrétion et une hyperréactivité des voies aériennes (77, 156).

Dans le même temps, les macrophages ont une capacité de phagocytose détériorée, ce qui indique que ce type de cellules opèrent donc un changement fonctionnel : ils changent leur rôle de nettoyeur de cellules dans l'espace broncho-alvéolaire (phagocytose) pour une fonction immunomodulatrice ; la sécrétion de médiateurs immunologiques (77).

Afin d'illustrer le phénomène d'infiltration massive des neutrophiles par augmentation du chimiotactisme et le changement de fonctionnalité des macrophages, nous pensons intéressant de présenter les résultats de l'étude « *The role of neutrophil chemotactic cytokines in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* » (M. Franchini, U. Gilli,

M.K Akens, R.V Fellenberg, V. Bracher) qui sont très significatifs (14, 39, 56, 81, 109, 136, 170, 188, 196, 206, 208, 220, 231, 234, 238).

Cette étude a été menée sur une population de 42 chevaux, 25 d'entre eux étant atteints de MPOC et 17 étant en bonne en santé. Les chevaux nourris avec du foin et vivant sur litière de paille, sont considérés comme soumis à un niveau d'exposition particulière élevé, et les chevaux nourris avec des aliments dépoussiérés et vivant sur litière de copeaux de bois dépoussiérés ou à l'extérieur, considérés comme soumis à un niveau d'exposition particulière bas.

Différents paramètres, à partir de liquides de LBA sont évalués au cours de cette étude : l'estimation du nombre de neutrophiles, le dosage du chimiotactisme pour les neutrophiles, l'identification des interleukines chimio-attractantes par PCR semiquantitative reverse transcriptase (IL-8 et MIP-2), l'induction de ces interleukines chimio-attractantes des neutrophiles par stimulation avec du PMA (Phorbol Myristate Acetate)/Ionomycine (200ng/mL de chacun) ou du LPS (10µg/mL), le dosage de l'activité de phagocytose par mise en contact une culture cellulaire de *Saccharomyces cerevisiae*.

✓ Augmentation de l'activité de chimiotactisme dans les liquides de LBA des chevaux soumis à conditions d'exposition particulière élevée :

Les chevaux atteints de MPOC ont une quantité de neutrophiles élevée dans les liquides LBA en comparaison aux chevaux en bonne santé (Fig.37).

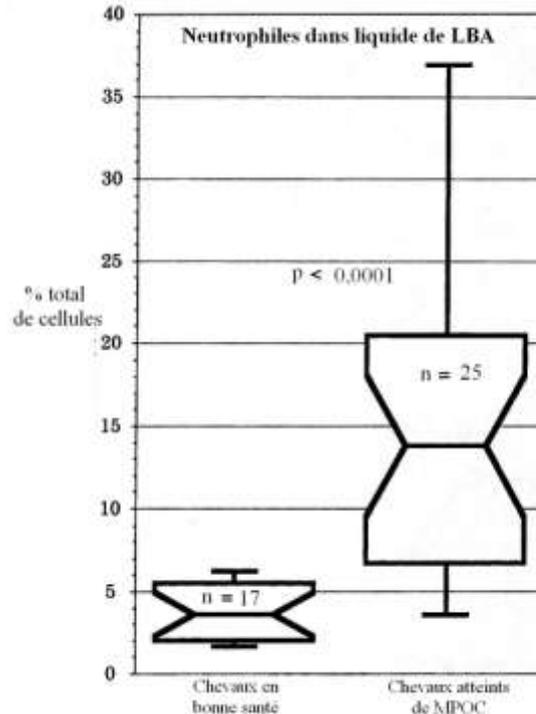


Figure 37. Le pourcentage de neutrophiles chez les chevaux en bonne santé par rapport aux chevaux atteints de MPOC, représenté sous la forme d'une « boîte à moustache » (77)

La boîte à moustache est un diagramme représentant divers caractères de dispersion d'une série statistique, elle sert à comparer deux séries statistiques entre elles. On trace une « boîte » dont la longueur s'étend du 1^{er} quartile au 3^{ème} quartile et qui est coupé par un trait horizontal à hauteur de la médiane. De cette boîte, partent deux traits verticaux : l'un va du 1^{er} quartile à la valeur minimale de la série, l'autre du 3^{ème} quartile à la valeur maximale.

Les quartiles sont les valeurs du caractère qui partagent l'effectif total en 4 parties égales.

L'activité de chimiotactisme pour les neutrophiles mesurée dans les liquides de LBA ne peut pas être statistiquement mise en relation avec le pourcentage de neutrophiles dans les liquides de LBA. Toutefois, les chevaux atteints de MPOC ont tendance à avoir une activité de chimiotactisme pour les neutrophiles augmentée (Fig.39).

Les niveaux d'exposition aux particules pouvant influencer l'activité de chimiotactisme retrouvée dans les liquides de LBA, les chevaux sont séparés en deux groupes selon leurs conditions d'exposition particulière.

Les chevaux avec une exposition particulière faible présentent une activité de chimiotactisme pour les neutrophiles significativement basse, alors que les chevaux exposés à des taux particuliers élevés (foin, paille) révèlent une activité de chimiotactisme pour les neutrophiles significativement plus élevée (Fig.39).

Si l'on considère uniquement les chevaux en bonne santé, l'exposition particulière n'a pas d'effet significatif sur l'activité de chimio-attraction dans les liquides de LBA. Au contraire,

si l'on considère seulement les chevaux atteints de MPOC, une augmentation significative de l'activité de chimiotactisme est observée chez les chevaux soumis à un taux d'exposition particulaire élevé (Fig.38).

Groupe	N	Nombre moyen de neutrophiles
1. Chevaux en bonne santé	15	51.8±4.6
2. Chevaux atteints de MPOC	21	60.0±3.5
3. Exposition particulaire faible	17	47.8±3.8
4. Exposition particulaire élevée	19	64.3±3.4
5. Exposition particulaire faible / chevaux en bonne santé	7	45.8±6.6
6. Exposition particulaire élevée / chevaux en bonne santé	8	57.0±6.1
7. Exposition particulaire faible / chevaux atteints de MPOC	10	49.4±4.6
8. Exposition particulaire élevée / chevaux atteints de MPOC	11	69.7±3.2

Figure 38. Activité de chimiotactisme dans les liquides de LBA (77)

✓ La stimulation des macrophages pulmonaires par une combinaison de PMA/Ionomycine (inophore de calcium) induit la production de chimio-attractants pour les neutrophiles :

1^{er} cas : expérience menée sur un seul cheval

L'expérience est menée chez un cheval soumis à des conditions d'exposition particulaire basses. Ce cheval souffrait d'une MPOC moyenne mais en étant exposé à des poussières de foin, il développe une MPOC modérée. Ces conditions ont été choisies afin de minimiser une possible pré-stimulation in vivo.

La stimulation in vitro des macrophages alvéolaires induit une augmentation de la production des ARNm pour IL-8 et MIP-2 avec un maximum de production entre 3 et 7 heures (Fig.2a et 2b).

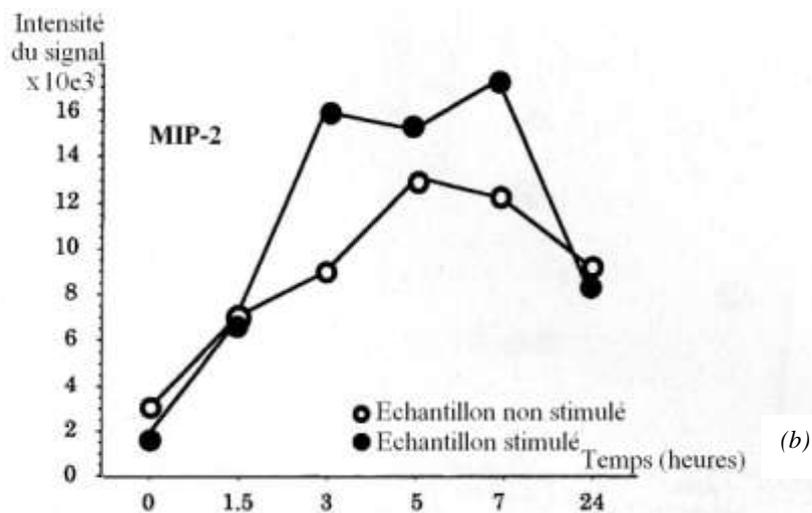
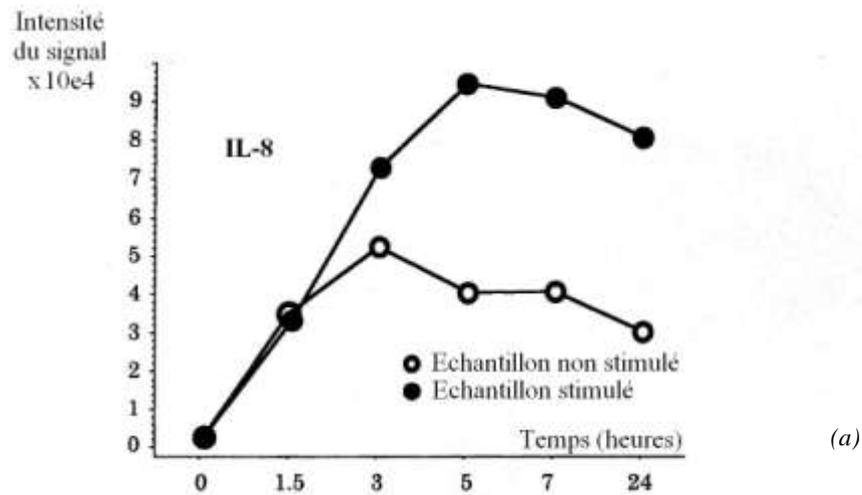


Figure 39. L'effet d'une stimulation des cellules de LBA par un mélange de PMA / Ionomycine pendant 24 heures chez un cheval avec une MPOC modérée et soumis à des conditions d'exposition particulières basses. La production d'ARNm spécifique de l'IL-8 (a). La production d'ARNm spécifique de MIP-2 (b) (77)

L'augmentation de production des ARNm dans les cellules de LBA stimulée, a été associée à une augmentation de l'activité de chimiotactisme dans le surnageant (Fig.40).

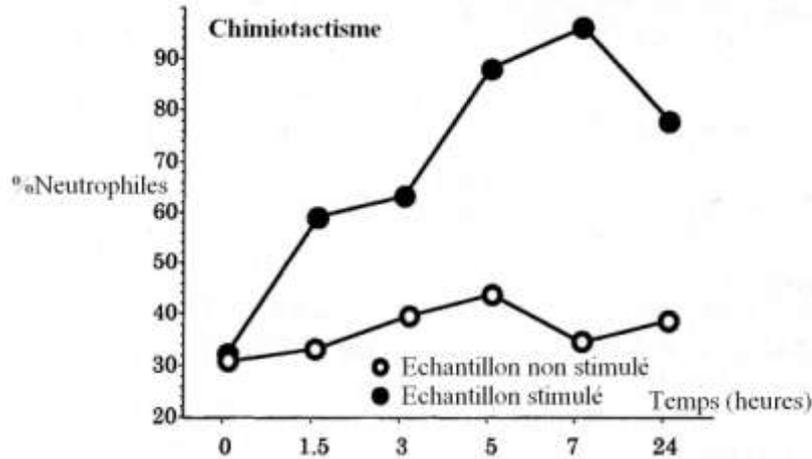


Figure 40. L'activité de chimiotactisme au niveau des cellules du surnageant (77)

Une augmentation de la production des ARNm des chimio-attractants a aussi été observée dans les cultures cellulaires non stimulées.

2^{ème} cas : expérience menée un groupe de 6 chevaux

La stimulation des cellules de liquides de LBA de six chevaux différents en parallèle, a causé une augmentation significative des ARNm pour IL-8 et MIP-2 au niveau des cultures stimulées et des cultures non stimulées après 5 heures, bien qu'il y ait eu une augmentation significativement plus élevée pour les ARNm d'IL-8 et de MIP-2 au niveau des cultures stimulées versus cultures non stimulées (Fig.41).

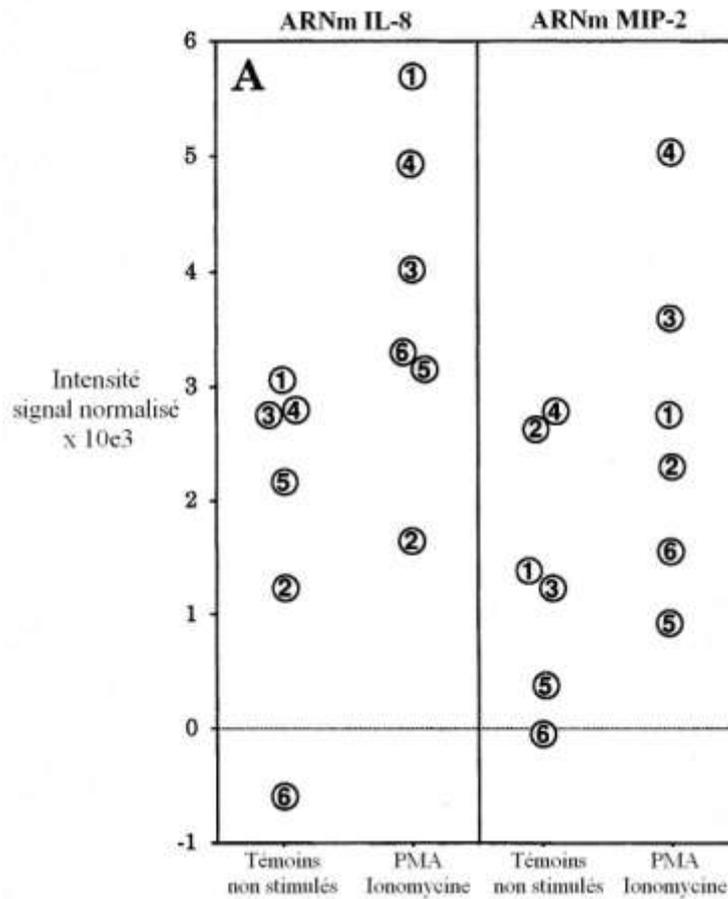


Figure 41. Augmentation des ARNm spécifiques d'IL-8 et de MIP-2 dans les cellules de liquides de LBA de six chevaux 5 heures après stimulation avec du PMA/Ionomycine (77)

L'augmentation des ARNm spécifiques des chimiokines (cytokines chimio-attractantes) a été suivie par une augmentation de l'activité de chimiotactisme mesurée après 24 heures, dans le surnageant des deux types de cultures, stimulées et non stimulées. Néanmoins, l'activité de chimiotactisme des cellules stimulées, était significativement plus élevée que celle des cultures non stimulées (Fig.42).

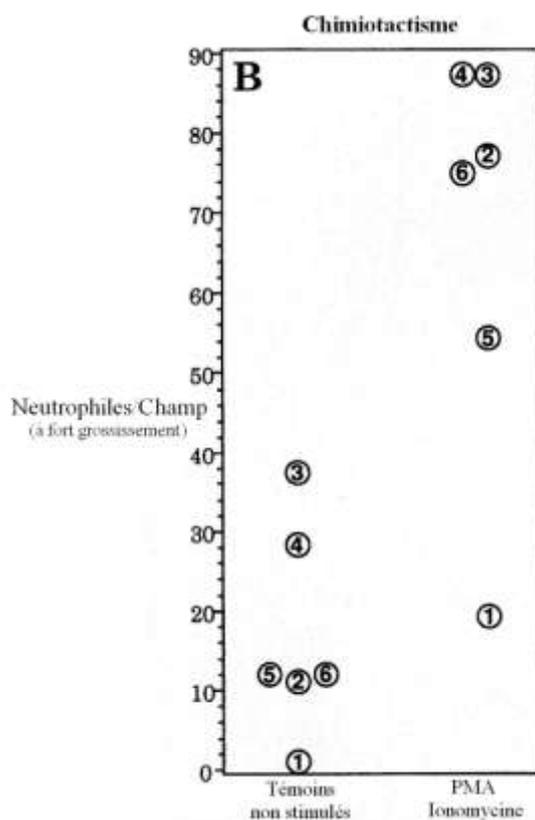


Figure 42. Augmentation de l'activité de chimiotactisme au niveau du surnageant de ces six chevaux (77)

L'augmentation de la production des ARNm des cytokines chimio-attractantes et l'augmentation de l'activité de chimiotactisme observées au sein des cultures non stimulées peuvent être expliquées par la présence d'un faible taux de LPS ou d'autres stimulants.

✓ Les macrophages alvéolaires ont une activité de phagocytose diminuée :

Une activité de phagocytose significativement diminuée a été observée après 24 heures de stimulation des macrophages alvéolaires de neuf chevaux avec du LPS et du PMA/Ionomycine (Fig.43).

	Cellules non stimulées	PMA Ionomycine	LPS (10µg/mL)
Pourcentage de cellules en cours de phagocytose	34	0	15
Particules phagocytées / 100 macrophages	61	0	24
Particules phagocytées / 100 macrophages en cours de phagocytose	178	Indéterminable	156

Figure 43. Effet de 24 heures de stimulation sur l'efficacité de la phagocytose des macrophages alvéolaires (expérience représentative avec un cheval) (77)

La stimulation avec du PMA/Ionomycine a causé chez cinq des neuf chevaux, une cessation complète de l'activité de phagocytose (0% de cellules en cours de phagocytose) alors que la stimulation au LPS a causé une diminution dans le nombre de cellules en cours de phagocytose au sein de la population de macrophages adhérents (Fig.44).

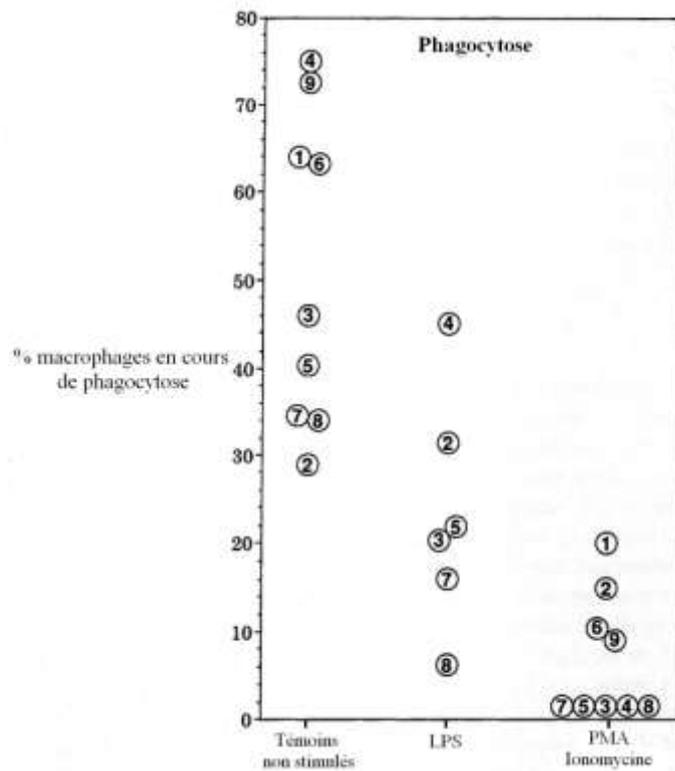


Figure 44. Efficacité de la phagocytose des macrophages de liquides de LBA après 24 heures de stimulation avec LPS, PMA/Ionomycine (77)

Il apparaît donc clair que les inflammations récurrentes des voies respiratoires sont associées à une sur-expression des gènes codant pour les protéines inflammatoires impliquées dans les réponses immunes et inflammatoires. En effet, l'inhalation d'antigènes au niveau du tractus respiratoire profond stimule la libération de cytokines entraînant l'activation de facteurs de transcription, ce qui a pour conséquence l'expression de gènes pro-inflammatoires (156).

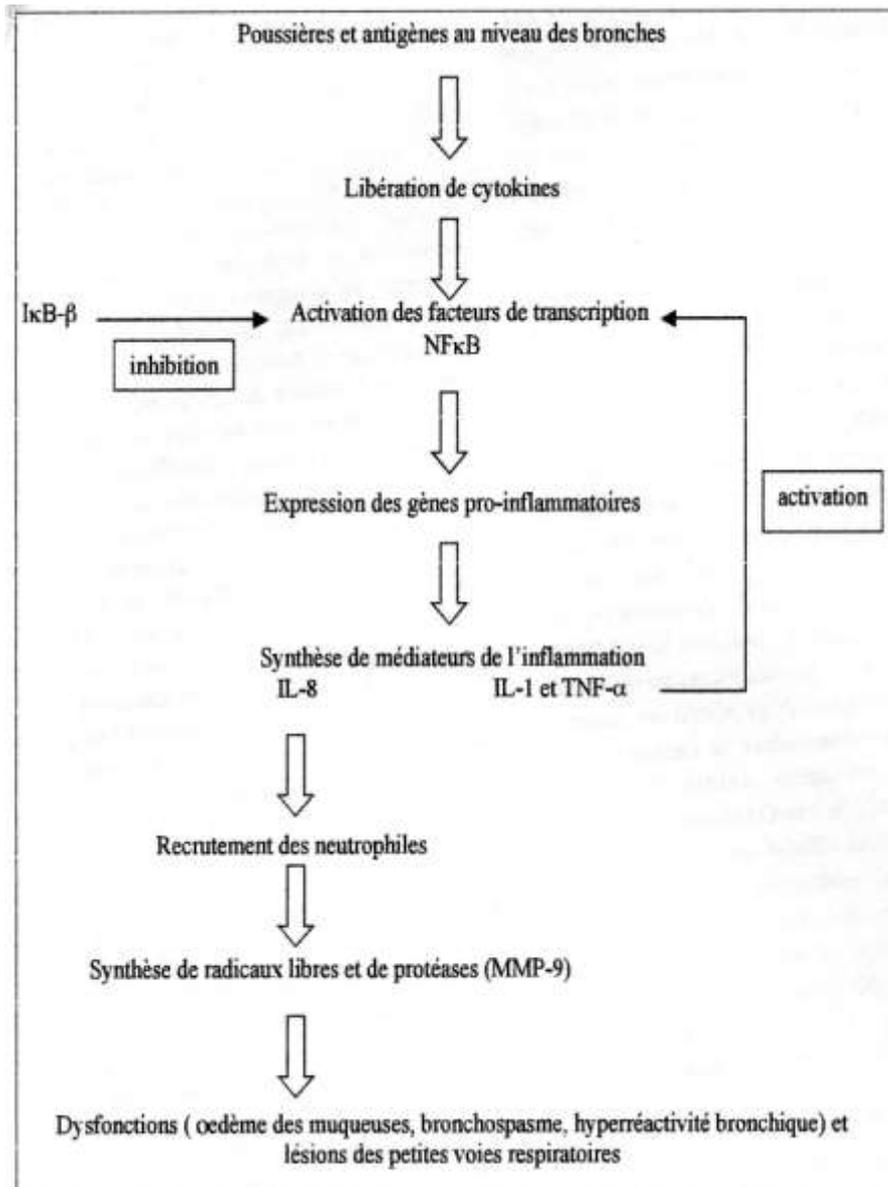


Figure 45. Cascade de l'inflammation probable lors des MPOC (156)

Chez l'homme, l'inflammation asthmatique se caractérise par l'expression exagérée de certains gènes qui codent :

- des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine 1 β (IL-1 β) et le tumor necrosis factor α (TNF- α) qui accentue l'inflammation au niveau pulmonaire
- des chimiokines avec un certain chimiotactisme pour les leucocytes
- des facteurs d'adhésion impliqués dans le recrutement, la margination, la diapédèse et la migration des leucocytes
- des enzymes inflammatoires (18)

La surexpression de ces divers éléments est donc lié à l'augmentation de la transcription des gènes pro-inflammatoires. La pathogénie de l'asthme reposerait donc sur l'activation anormale de certains facteurs de transcription.

Or la plupart des gènes inflammatoires surexprimés chez les asthmatiques présentent des sites κ B pour le facteur nucléaire κ B (NF- κ B). NF- κ B pourrait donc intervenir dans l'instauration et l'entretien de l'inflammation allergique des voies respiratoires (135, 156).

Chez les chevaux atteints de MPOC, des études (35) ont démontré l'activation de NF- κ B dans les cellules de liquide de LBA et dans les cellules épithéliales bronchiques, par rapport à des chevaux témoins. Ces mêmes études démontrent que les complexes NF- κ B retrouvés dans les cellules bronchiques des chevaux atteints de MPOC, activent préférentiellement la transcription des gènes codant pour l'ICAM-8, molécule spécifiquement impliquée dans l'inflammation des voies respiratoires, et pour l'IL-8, cytokine chimioattractrice pour les neutrophiles. En revanche, les autres cytokines chimioattractrices, telles que l'eotaxine, molécule responsable du chimiotactisme des éosinophiles (140), ne sont pas surexprimées, ce qui expliquerait pourquoi les MPOC se caractérisent par une inflammation neutrophilique et non éosinophilique.

De plus, certaines études (36) ont démontré que l'activation de NF- κ B dans les cellules bronchiques, est corrélée avec le nombre de neutrophiles vivants présents dans le liquide de LBA. La présence des neutrophiles vivants serait donc essentielle au maintien de l'activation bronchique de NF- κ B. D'ailleurs en plus de leur infiltration massive, ces neutrophiles ont une apoptose significativement retardée, c'est-à-dire qu'ils vivent plus longtemps, grâce à l'expression accrue du GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor / Facteur de Stimulation des colonies de Granulocytes et Macrophages) (213). Cette prolongation de la durée de vie des neutrophiles explique, d'une part qu'après un simple contact avec l'allergène, le développement du processus inflammatoire allergique dure plusieurs jours (35), et d'autre part la persistance de cette inflammation chez certains chevaux en rémission (156).

De plus, des boucles d'auto-activation du facteur NF- κ B viennent amplifier et permettre la persistance de l'activité du facteur NF- κ B. En effet NF- κ B régule l'expression de gènes codant pour l'IL-1 β et le TNF- α , cytokines-pro inflammatoires, qui régulent à leur tour l'activation du facteur NF- κ B. D'ailleurs l'ajout d'anticorps dirigés contre l'IL-1 β et TNF- α à des cultures de cellules bronchiques de chevaux souffrant de MPOC inhibe l'activité de NF-

κ B, confirmant ainsi l'importance de ces boucles d'activation (36). De puissantes boucles auto-inhibitrices viennent normalement interrompre ces boucles d'auto-activation, en effet NF- κ B contrôle également l'expression de protéines de la famille des I κ B qui inhibent l'activation de NF- κ B. Au sein de cette famille protéique, I κ B- β dont l'expression n'est pas régulée par NF- κ B, apparaît comme l'inhibiteur principal dans les cellules bronchiques des chevaux, en effet c'est l'inhibiteur qui présente la plus grande affinité pour NF- κ B (35). I κ B- β est fortement retrouvé dans les cellules des chevaux sains mais n'est que peu représenté dans les cellules des chevaux souffrant de MPOC (156).

De plus l'augmentation du taux d'I κ B- β dans les cellules bronchiques après ajout d'anticorps dirigés contre IL-1 β et TNF- α confirme l'implication de ces molécules dans le mécanisme assurant l'activation de NF- κ B (36). Chez les chevaux atteints de MPOC, et soumis à d'importants facteurs provoquant l'inflammation, le taux basal d'I κ B- β n'est pas suffisant pour inhiber les boucles auto-activatrices de grande amplitude initiées lors de la crise (156).

En conclusion, chez les chevaux souffrant de MPOC, le maintien de l'activation de NF- κ B résulterait d'une part, de la présence de neutrophiles vivants avec une durée de vie prolongée et d'autre part, d'un déséquilibre entre la synthèse d'I κ B- β (mécanisme inhibiteur de NF- κ B) et l'amplitude des boucles auto-activatrices dues à la production d'IL-1 β et du TNF- α (mécanismes activateurs de NF- κ B), au profit du mécanisme activateur (156).

Il en résulte alors la libération massive de radicaux libres et de protéases, qui entraînent des lésions pulmonaires et l'apparition de dysfonctions. Par exemple, une augmentation du taux de la NO Synthase inductible (iNOS) est identifiée chez les chevaux atteints de MPOC et semblerait jouer un rôle multiple dans l'inflammation (49).

Ainsi, les crises de MPOC sont associées à une augmentation significative des marqueurs du stress oxydatif (glutathion oxydé et ratio glutathion réduit et glutathion oxydé) et des substances qui en découlent (isoprostanes, dérivés de l'acide arachidonique) dans le liquide de LBA (104), qui est significativement corrélée à l'augmentation du nombre de neutrophiles dans le liquide de LBA (9, 10). Le déséquilibre entre les anti-oxydants et les pro-oxydants au profit de ces derniers, jouerait donc un rôle délétère pour les voies respiratoires du cheval (105).

De plus, une augmentation de la production et de l'activation des métalloprotéinases de matrice (MMPs) gélatinolytiques, en particulier la proMMP-9 et la MMP-9, dans le liquide de

LBA des chevaux atteints de MPOC a été mis en évidence par certaines études (165), avec une corrélation significative avec le nombre de neutrophiles. De plus les taux les plus élevés de MMP-9 ont été mesurés cinq heures après le début de la stimulation antigénique, ce qui correspond au temps nécessaire pour que les neutrophiles apparaissent dans le liquide de LBA des chevaux atteints de MPOC, après exposition à des débris organiques. Ce synchronisme pourrait être expliqué par la sécrétion des MMPs par les neutrophiles activés durant leur recrutement au niveau pulmonaire (175), mais pourrait aussi traduire l'implication des MMPs gélatinolytiques dans la migration des cellules inflammatoires, en particulier des neutrophiles au travers de la membrane basale (122).

Il apparaît que la MMP-9 soit responsable de la dégradation des matrices extracellulaires, et de nombreuses protéines (gélatines, collagène, élastine) et composants (fibronectine, laminine, entactine) (171). Puisque les MMPs participent à la dégradation de la membrane basale et des tissus connectifs dans plusieurs maladies inflammatoires pulmonaires chroniques (168), on pense qu'elles joueraient un rôle analogue dans les MPOC (156).

b) Libération de médiateurs inflammatoires

Diverses études démontrent que chez les chevaux souffrant de MPOC, le taux d'IgE est augmenté (193). En effet, les allergènes entraînent l'apparition d'IgE qui vont adhérer via leur fragment Fc aux récepteurs spécifiques de la membrane des mastocytes, dont le nombre augmente aussi chez ces chevaux. Les allergènes se fixent ensuite aux immunoglobulines ce qui conduit à la dégranulation des mastocytes, c'est-à-dire la libération brutale des composés stockés dans leurs granules cytoplasmiques, ce qui entraîne le relargage d'amines biogènes médiateurs de l'inflammation : histamine, métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines et leukotriènes), facteur d'activation des plaquettes (PAF), sérotonine, et facteurs hémotoxiques (95). Les facteurs hémotoxiques stimulant l'accumulation de neutrophiles dans la lumière des voies aériennes (135).

Ces médiateurs de l'inflammation induisent la perméabilité vasculaire et la contraction du muscle lisse ainsi que la production de mucus dans les poumons (217).

Les hauts niveaux d'IgE détectés dans le liquide de LBA (193) et leur intervention dans la pathogénie de cette maladie, permettraient de suggérer que la réaction d'hypersensibilité de type I puisse jouer un rôle dans la pathogénie de la MPOC, même si la présence massive de neutrophiles dans le liquide de LBA des chevaux atteints de MPOC coïnciderait avec une réaction d'hypersensibilité de type III (114, 92, 127, 156).

α) Hyperproduction de mucus

L'hypersensibilité se manifeste par une hyperproduction de mucus par les cellules caliciformes et les cellules subépithéliales dans la lumière des voies aériennes où il se mélange avec les neutrophiles accumulés et les débris cellulaires composés par les squames des cellules épithéliales des voies aériennes (135).

Au cours du processus inflammatoire allergique, deux processus en rapport avec les cellules caliciformes et les glandes subépithéliales ont lieu en parallèle (135).

Aux endroits où les cellules caliciformes et les cellules subépithéliales sont physiologiquement absentes ou présentes en petite quantité, leur multiplication se produit. Ce processus se nomme la métaplasie des cellules caliciformes. Le phénomène de métaplasie correspond à la transformation d'un tissu cellulaire différencié en un autre tissu cellulaire différencié. Il s'agit d'un phénomène adaptatif et réversible qui se produit en réponse à une agression tissulaire répétée et prolongée (inflammation, irritation mécanique ou chimique, infection), le tissu de remplacement étant mieux armé que le tissu original contre ladite agression (135).

Aux endroits où elles sont présentes normalement, leur nombre est augmenté significativement représentant une hyperplasie des structures. L'hyperplasie correspond à une augmentation de volume du tissu due à l'augmentation du nombre de ses cellules (135).

On pense que l'augmentation de la sécrétion de mucus résulte de l'augmentation du nombre de cellules muqueuses qui présentent néanmoins une sécrétion de mucus normale (135).

L'augmentation de production de mucus ou la réduction de la clairance mucociliaire est également due aux changements de l'apparence ciliée de l'épithélium et aux changements des caractéristiques physiques du mucus (épais, visqueux, collant) (100).

Lors de l'examen d'un cheval, dans les échantillons de la bifurcation trachéale, l'élément le plus communément retrouvé est donc un mucus épais, visqueux, PAS positif qui forme des spirales de Curschmann.

L'accumulation de mucus, notamment l'hypersécrétion de mucines particulières et leur glycosylation chez les chevaux souffrant de MPOC, pourraient également être contrôlées par certains gènes spécifiques. Certains auteurs (82) ont étudié l'expression des gènes codant pour des mucines eqMUC2 et eqMUC5AC, ils n'ont pas démontré le rôle de eqMUC2 dans les MPOC mais l'implication de eqMUC5AC dans cette maladie a par contre été suggérée compte tenu de la mise en évidence d'ARNm de eqMUC5AC dans les échantillons

pulmonaires des chevaux malades. L'augmentation de la production de eMUC5AC au niveau des voies respiratoires profondes serait donc un mécanisme participant à l'hypersécrétion de mucus dans la pathogénie des MPOC.

β) Bronchospasme/Bronchoconstriction

La décroissance rapide de la résistance pulmonaire, par l'administration de bronchodilatateurs aux chevaux affectés de MPOC (162, 32, 152, 67, 181) démontre que la contraction des muscles lisses des voies aériennes (bronchospasme) est une cause majeure de l'obstruction des voies aériennes. Le bronchospasme est le résultat à la fois des effets directs des médiateurs inflammatoires sur les muscles lisses et des effets indirects exercés via le système nerveux autonome (178).

○ Neuroanatomie

Les voies aériennes des chevaux ont une innervation parasymphatique, sympathique, et nonadrénergiques-noncholinergiques inhibitrice (système iNANC) et excitatrice (système eNANC).

Le système parasymphatique est la seule innervation excitatrice des muscles de la trachée, des grandes et petites bronches (34, 119).

Bien que les nerfs immunoréactifs aux neurotransmetteurs du système sympathique soient trouvés à tous les niveaux des voies aériennes (201), l'activation des nerfs sympathiques in vitro détend les muscles lisses des voies aériennes seulement dans la trachée (178).

L'activation du système iNANC détend les muscles lisses de la trachée et des bronches proches de la *carina*. Dans les voies aériennes plus périphériques, le système nerveux inhibiteur ne réussit pas à relaxer les muscles lisses (119, 34, 241).

Les nerfs immunoréactifs aux tachykinines, par exemple les nerfs eNANC, régulent probablement la circulation bronchique plutôt que les muscles lisses des voies aériennes parce qu'ils se trouvent essentiellement autour des vaisseaux sanguins dans la *lamina propria* et l'épithélium, et sont clairsemées au niveau des muscles lisses des voies aériennes (202).

Plusieurs phénomènes sont responsables de la contraction des muscles lisses des bronches et bronchioles, notamment un manque d'inhibition par le système nerveux iNANC couplé avec moins d'inhibition médiée par le PGE2. Une production d'acétylcholine par les nerfs parasymphatiques, et une augmentation de la production de médiateurs inflammatoires

excitants tels que l'histamine et les leukotriènes, peuvent aussi contribuer au phénomène de bronchospasme (178).

○ Système nerveux autonome (ou neurovégétatif)

1. Système nerveux autonome sympathique :

Il n'y a aucune preuve pour affirmer le dysfonctionnement du système sympathique bronchodilatateur chez les chevaux atteints de MPOC. En effet, l'inhibition de la contraction des muscles lisses produite par les agonistes β -adrénergiques est identique chez les chevaux affectés de MPOC et chez les chevaux témoins à tous les niveaux des voies aériennes (34, 119).

Les récepteurs β_2 des fibres musculaires participent à la régulation du tonus bronchomoteur par l'intermédiaire des catécholamines circulantes. Bien qu'il n'existe que peu d'innervation sympathique directe du muscle lisse bronchique, il existe une innervation sympathique au niveau des glandes sous-muqueuses et des vaisseaux artériels bronchiques (217). Les catécholamines relâchent le muscle lisse et inhibent également la libération des médiateurs de l'inflammation par fixation sur des récepteurs bêta mastocytaires (217).

Cette notion explique la prise en charge des MPOC par les β_2 -mimétiques.

2. Par stimulation du Système nerveux autonome parasympathique :

Le bronchospasme est du, en outre, à l'excitation des récepteurs cellulaires muscariniques des muscles lisses par l'acétylcholine. En effet, La bronchodilatation générée par les drogues anticholinergiques telles que l'atropine (32, 181) démontre le rôle de l'activation des récepteurs muscariniques chez les chevaux affectés de MPOC.

➤ *Par augmentation de la susceptibilité des cellules musculaires à l'acétylcholine :*

Certains médiateurs inflammatoires, comme la sérotonine, l'histamine et le leukotriène D4 (LTD-4), augmentent la sensibilité des muscles lisses à l'acétylcholine endogène provenant des nerfs parasympathiques activés qui se lie aux récepteurs muscariniques M3 des cellules de la couche de muscle lisse des bronches et bronchioles (135).

➤ *Par augmentation de la libération d'acétylcholine :*

L'histamine et la sérotonine stimulent également l'augmentation du relargage d'acétylcholine par les nerfs parasympathiques (135).

L'accroissement du tonus des muscles lisses des voies aériennes est probablement également le résultat de l'activation d'un réflexe de ces voies par un médiateur inflammatoire et/ou de la

diminution des mécanismes d'inhibition tels le système nerveux intra-pulmonaire nonadrénergique noncholinergique inhibiteur et la production diminuée de PGE2 chez les chevaux atteints de MPOC.

Le rôle des réflexes dans la MPOC n'a pas été étudié. Dans d'autres espèces, l'inflammation affecte de nombreux composants de l'arc réflexe de telle façon, que la réponse à l'activation des récepteurs sensoriels est augmentée. Par exemple, le nombre de neurones sensoriels contenant de la substance P est augmentée chez les asthmatiques (169), l'excitabilité des neurones afférents est augmentée par de nombreux médiateurs inflammatoires (214), et la filtration des signaux efférents par les ganglions autonomes est réduite par les médiateurs produits pendant la stimulation antigénique (164).

Néanmoins, il est hautement probable que, au cours du développement de l'obstruction des voies aériennes chez les chevaux souffrant de MPOC, une augmentation de la réponse réflexe à l'activation des récepteurs sensoriels des voies aériennes par des médiateurs inflammatoires, génère une production augmentée d'acétylcholine par les neurones parasympathiques post ganglionnaires.

- Par l'action des médiateurs inflammatoires

Plusieurs médiateurs de l'inflammation associée à la MPOC, facilitent le bronchospasme.

En effet, un excès local de certains médiateurs inflammatoires entraîne une augmentation de l'activation des récepteurs cellulaires muscariniques de la couche de muscle lisse comme expliqué plus haut (135). L'histamine participe donc à la contraction des muscles lisses des voies aériennes. Ceci étant, l'histamine est probablement d'importance moyenne dans la cause du bronchospasme puisque les antihistaminiques ne sont pas utiles dans le traitement de cette maladie (178). D'autres médiateurs inflammatoires comme le thromboxane, ou le 15-HETE (acide 15-HydroxyEicosaTetraEnoïque) interviennent dans le phénomène de bronchospasme (178).

De plus la production déficitaire de prostaglandines telles que la PGE2, constitue une explication au phénomène de bronchospasme associé à la MPOC (241, 87). La PGE2 est un médiateur inflammatoire qui peut potentiellement inhiber la contraction du muscle lisse et donc prévenir le bronchospasme (34, 228). La déficience de production de PGE2 par la muqueuse des chevaux atteints de MPOC peut donc renforcer l'effet des phénomènes qui contractent les muscles lisses (178).

○ Systèmes NonAdrénrgiques NonCholinergiques

1. Système NonAdrénrgique NonCholinergique inhibiteur (iNANC) :

Le bronchospasme résulterait également d'un déficit fonctionnel des voies d'inhibition de la contraction musculaire.

Chez le cheval sain, la fonction inhibitrice du muscle lisse du système iNANC via le monoxyde d'azote et des peptides comme le VIP (Vaso-intestinal Peptide), intervient au niveau de la trachée et des grosses bronches, ce qui contribue de façon importante à la résistance respiratoire (240).

Chez les chevaux gravement atteints de MPOC, il y a déficit important de la fonction iNANC dans les grosses bronches (34, 241). La perte de cette fonction inhibitrice des muscles lisses peut être un facteur contribuant à l'obstruction des voies aériennes et pourrait expliquer la sévérité des symptômes d'obstruction chez ces chevaux lors des phases d'exacerbation de la pathologie (217).

De plus, le monoxyde d'azote, qui est un composant essentiel de la réponse iNANC (240), est rapidement inactivé par les dérivés réactifs de l'oxygène libérés durant une inflammation sévère (90).

Il reste à déterminer si le déficit de la fonction iNANC est le résultat de la réponse inflammatoire au cours d'une MPOC sévère ou s'il s'agit d'une caractéristique basique des chevaux susceptibles.

Le déficit du Système NANC inhibiteur se retrouve également dans la pathogénie de l'asthme chez l'homme.

2. Système NonAdrénrgique NonCholinergique excitateur (eNANC) :

Le rôle du système eNANC n'a pas encore été étudié dans les MPOC (178).

De façon générale, ce système induit des spasmes des fibres lisses par l'intermédiaire de médiateurs appartenant à la famille des kinines : les tachykinines, dont la Substance P.

Quand il est activé par des inhalants irritants, ce système sensoriel produit donc des neuropeptides (tachykinines) à la fois localement et centralement et initie des réflexes qui peuvent causer un bronchospasme et une augmentation de la ventilation. Dans d'autres espèces, les neuropeptides produits localement dans les voies aériennes supérieures peuvent causer une chimiotaxie neutrophilique et un œdème (17).

L'importante présence de nerfs contenant des neuropeptides autour des vaisseaux bronchiques des chevaux les rend propices à ce type de changements au cours du développement des MPOC (178).

○ Par les altérations de l'épithélium :

L'épithélium joue un rôle mécanique passif empêchant la diffusion des substances irritantes vers les terminaisons nerveuses cholinergiques de la paroi (135).

De plus les lésions structurelles de l'épithélium des bronches et bronchioles entraînent une réduction de la production du facteur bronchodilatateur EpDRF (epithelium-derived relaxant factor ou facteur relaxant dérivé de l'épithélium en français) dont la fonction physiologique est de contrôler la réactivité des bronchioles et des bronches et de réduire la capacité de bronchospasme (135).

Ainsi toute lésion de l'épithélium des bronches et bronchioles est susceptible d'augmenter le tonus bronchomoteur.

La combinaison de tous ces facteurs entraîne le phénomène de bronchospasme/bronchoconstriction, c'est-à-dire la contraction des muscles lisses des bronchioles et bronches. Les épisodes répétés des effets des allergènes et des bronchospasmes persistants pouvant entraîner une hypertrophie c'est-à-dire une augmentation en épaisseur de la couche musculaire des voies aériennes et particulièrement celle des bronchioles (180, 66, 225, 229).

Quand les muscles lisses des voies aériennes se contractent autour d'une paroi des voies aériennes épaissie (cf plus loin) (muqueuse, sous-muqueuse, couche de muscle lisse), le rétrécissement des voies aériennes est exagéré. Ainsi un petit degré de contraction des muscles lisses peut produire un rétrécissement dramatique de la lumière des voies aériennes (99). Ce phénomène est important car il provoque et perpétue l'obstruction des voies aériennes.



Figure 46. Bronchite chronique, bouchon muco-purulent et hypertrophie de la couche de muscle lisse (135)

γ) Autres effets

Les médiateurs de l'inflammation entraînent également un œdème de la muqueuse respiratoire, et la stimulation des récepteurs de l'irritation entraînant le phénomène de toux (217, 44).

c) Prolifération de l'épithélium bronchique

Les agents pathogènes incriminés dans les MPOC entraînent des lésions de l'épithélium des voies respiratoires (135). Ces lésions correspondent à une perte des cils de l'épithélium cilié, une desquamation des cellules épithéliales des bronches et bronchioles, une dénudation de la membrane basale. La dénudation de la membrane basale permettant aux antigènes d'établir un contact direct avec les tissus immunologiquement actifs ce qui a pour résultat une hypersensibilité des tissus des voies aériennes (153, 210, 158). L'hypersensibilité des voies aériennes est caractérisée par un bronchospasme persistant après le contact des bronches et bronchioles avec les allergènes. Ce processus peut durer plusieurs jours après un simple contact avec les allergènes (66, 97).

De plus, en raison de l'irritation permanente, une prolifération de l'épithélium des bronches et des bronchioles s'ensuit, et par la suite une métaplasie épithéliale épidermoïde qui a pour conséquence le remplacement de l'épithélium cilié sensitif par un épithélium épidermoïde. L'épithélium épidermoïde est plus résistant aux agents nuisibles pour l'organisme, mais parce qu'il est dépourvu de cils, la fonction mucociliaire est affectée, entravant l'expectoration du mucus, des neutrophiles et des débris cellulaires de la lumière des petites voies aériennes vers celle des voies aériennes larges puis vers l'environnement (135).

Conclusion

D'une part le vieillissement du tractus respiratoire, et d'autre part l'accumulation de mucus, l'accumulation des neutrophiles, la desquamation des cellules épithéliales, la prolifération de l'épithélium des bronches et bronchioles et sa métaplasie épidermoïde, le bronchospasme et l'épaississement de la couche de muscle lisse, l'œdème des parois des voies aériennes dans la phase aiguë, ainsi que la perturbation de la fonction mucociliaire entraînent une obstruction des voies aériennes, entravant le flux d'air à travers elles, en particulier lors de l'expiration (135).

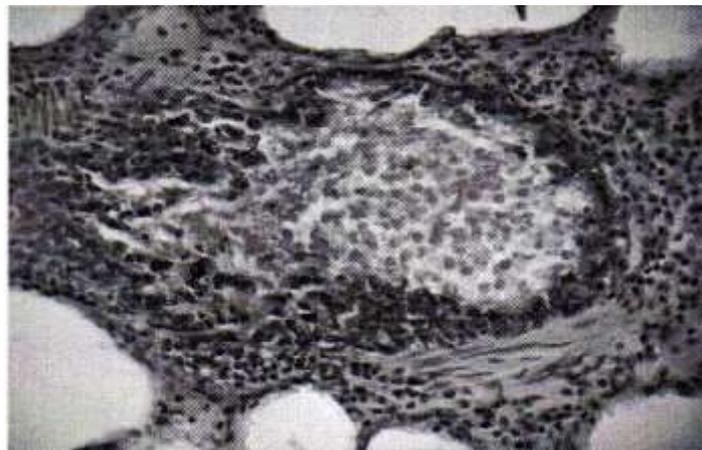


Figure 47. Bronchiolite chronique avec une prolifération et une desquamation de l'épithélium, et des cellules épithéliales nécrosées dans la lumière (135)

Par conséquent, on observe alors une accumulation d'air dans les alvéoles, qui conduit secondairement au développement de l'emphysème à proprement parlé, sachant qu'il s'agit initialement d'un emphysème distal (précédemment nommé emphysème compensatoire) et par la suite quand les parois alvéolaires et les septums interalvéolaires sont atteints, ceci conduit au développement d'un emphysème destructif qui compromet de façon substantielle les échanges gazeux. Ainsi l'emphysème est secondaire dans le développement de cette maladie et apparaît comme la conséquence de l'obstruction des voies aériennes (153, 126, 80).

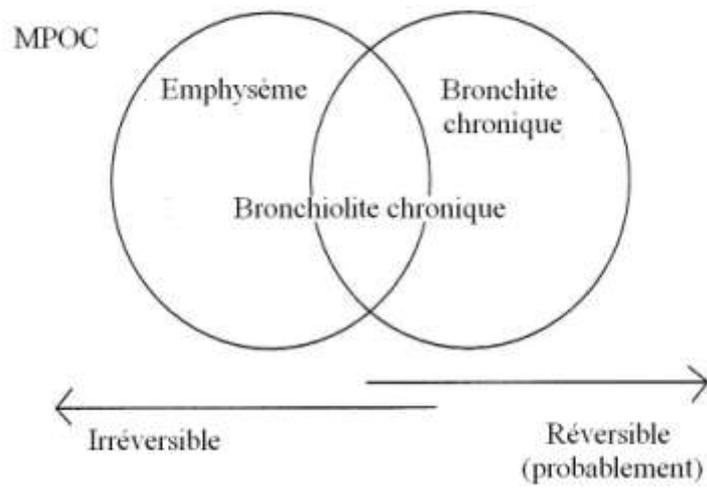


Figure 48. Présentation schématique du chevauchement entre l'état inflammatoire chronique et les MPOC chez les chevaux (135)

2) Réaction d'hypersensibilité

Les chevaux ayant été préalablement en contact avec les différents antigènes incriminés (moisissures ou spores d'actinomycètes), développent une réponse immunitaire anormale, par son type ou son intensité, après un nouveau contact avec ces agents. Ce phénomène est appelé réaction d'**hypersensibilité**.

Les chevaux atteints de MPOC peuvent donc être asymptomatiques dans un environnement sain et exempt d'agents irritants, mais leur passage dans un environnement poussiéreux déclenche l'apparition des signes d'hyperréactivité bronchique (178).

Même si tous les auteurs s'accordent sur le fait que les MPOC constituent une réponse immunitaire spécifique exagérée, les connaissances actuelles permettent difficilement d'établir quel type de réaction d'hypersensibilité est impliqué dans le phénomène de MPOC et de nombreux points restent à éclaircir sur le sujet.

En premier lieu, l'augmentation des taux d'IgE dans les liquides de LBA (135, 193, 93) démontrerait l'hypothèse de l'intervention d'une réaction d'**hypersensibilité de type I** (immédiate) suivie d'une hypersensibilité de type IV (retardée, à médiation cellulaire) compte tenu de l'infiltrat lymphocytaire décrit (135, 156) comme dans l'asthme chez l'homme. En effet l'asthme chez l'homme se décompose en deux phases :

- une phase de réaction précoce correspondant à la survenue rapide d'une inflammation bronchique et d'une bronchoconstriction (maximales 15 à 20 minutes après l'inhalation de l'allergène) (167). Cette réaction précoce résulte de l'interaction entre l'allergène et les IgE fixés aux récepteurs portés par les mastocytes, basophiles, macrophages. Ceci entraîne la dégranulation des mastocytes et donc la libération des médiateurs inflammatoires.
- Une phase de réaction tardive qui commence 8 à 12 heures après l'inhalation de l'allergène (101) et qui est caractérisée par des infiltrations cellulaires polymorphes de la paroi bronchique : éosinophiles, lymphocytes T CD4+, basophiles, neutrophiles, macrophages (177, 29).

Les résultats de l'étude « *Studies on pulmonary and systemic Aspergillus fumigatus-specific IgE and IgG antibodies in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* (K.H. Schmallenbach, I. Rahman, H.H.L. Sasse, P.M. Dixon, R.E.W. Halliwell, B.C. McGorum, R. Crameri, H.R.P. Miller) nous semblent pertinents à présenter ici pour appuyer la thèse de l'implication, même modeste, d'une hypersensibilité de type I.

En effet, ces auteurs étudient l'apparition d'anticorps IgE et IgG pulmonaires et systémiques spécifiques d'*Aspergillus fumigatus* chez les chevaux souffrant de COPD, et soutiennent donc l'hypothèse de l'implication d'une hypersensibilité à médiation IgE et IgG dans la pathogénie des MPOC.

On sait aujourd'hui qu'*Aspergillus fumigatus* cause un large spectre de maladies pulmonaires y compris chez les chevaux. En effet, une exposition à l'inhalation d'antigènes sécrétés par *Aspergillus fumigatus* induit des altérations inflammatoires marquées et immunologiques dans les poumons des chevaux souffrant de MPOC.

Dans cette étude, les auteurs investiguent le rôle d'allergènes spécifiques sécrétés par *Aspergillus fumigatus* sur les réponses systémique et pulmonaire IgE et IgG chez des chevaux témoins et des chevaux souffrant de MPOC, en utilisant un test ELISA (mesure des taux d'IgE et d'IgG) et un Western blot (mise en évidence des allergènes provenant d'*Aspergillus fumigatus* et déclenchant des réactions IgE et IgG).

Pour mieux comprendre les rôles possibles des allergènes spécifiques provenant d'*Aspergillus fumigatus*, cette étude utilise un allergène recombinant simple (nommé par la suite *Asp.f.* recombinant) en même temps qu'un antigène somatique soluble (nommé par la suite *Asp.f.* somatique), pour comparer les réponses spécifiques IgE et IgG dans le liquide de LBA et dans le sérum chez les chevaux témoins et chez les chevaux souffrant de MPOC.

L'étude est menée sur 19 chevaux, dont 16 souffrent de MPOC et 3 chevaux témoins.

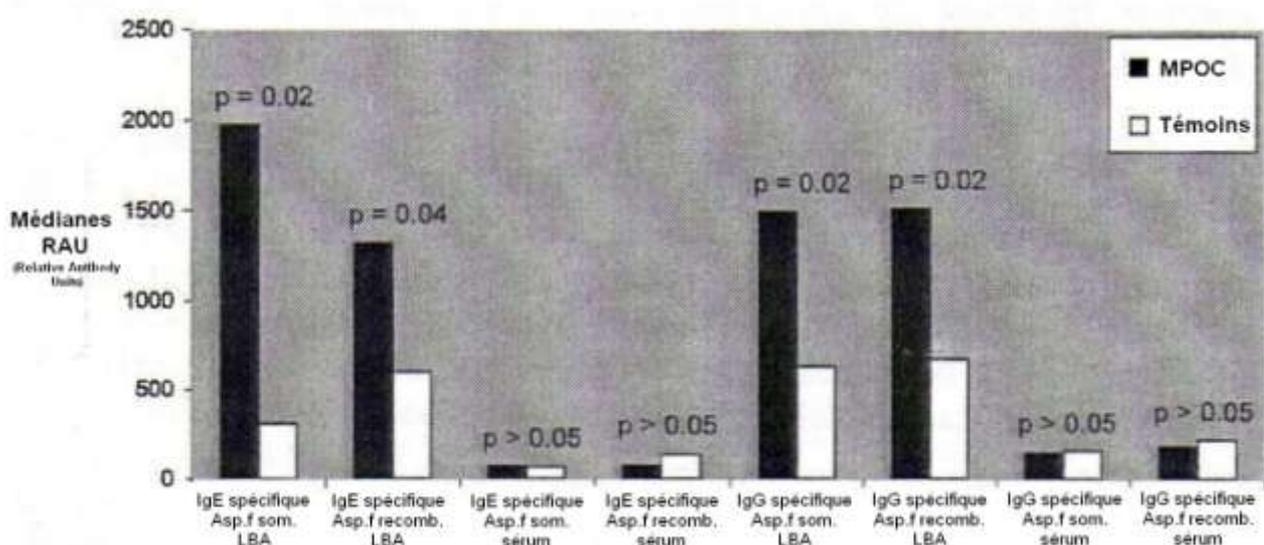


Figure 49. Relative Antibody Units (RAU) d'IgE et d'IgG spécifiques contre l'allergène *Asp.f.* somatique et l'allergène *Asp.f.* recombinant dans le liquide de LBA et dans le sérum de chevaux souffrant de MPOC et de chevaux témoins (médianes mesurées par test ELISA) (193)

- Comparés aux témoins, les chevaux souffrant de MPOC présentent des niveaux significativement plus élevés d'anticorps IgE et IgG spécifiques contre les antigènes sécrétés par *Aspergillus fumigatus* (*Asp.f* somatique et *Asp.f*. recombinant) (test ELISA) dans le liquide de LBA. Ceci suggère que ces allergènes sont concernés dans l'induction des réponses immunologiques IgE et IgG des voies aériennes.

Par contre, les taux sérologiques d'IgE et d'IgG spécifiques contre ces antigènes ne diffèrent pas entre les chevaux témoins et les chevaux souffrant de MPOC (test ELISA), confirmant ainsi que les réponses locales et systémiques sont probablement régulées de façon indépendante.

Les taux d'anticorps spécifiques IgE et IgG ne présentent donc pas des variations similaires entre le liquide de LBA et le sérum.

- Les anticorps du liquide de LBA, mais pas ceux du sérum, pourraient donc être utilisés comme des bio-marqueurs dans le diagnostic des exacerbations liées à *Aspergillus fumigatus* dans la MPOC équine.
- De plus, les résultats montrant des taux élevés d'IgE et IgG pulmonaires contre l'allergène *Asp.f*. recombinant, ceci suggère que cet allergène est analogue avec une partie de l'allergène *Asp.f*. somatique.
- En outre, la réponse systémique IgE ne distingue pas les chevaux souffrant de MPOC des chevaux témoins, par contre la découverte de l'IgE locale pulmonaire principalement chez les chevaux souffrant de MPOC confirme les découvertes d'Halliwell et al, suggérant l'implication d'une hypersensibilité à médiation IgE dans la pathogénie de la MPOC.
- Le Western Blot révèle diverses bandes communes à tous les chevaux malades (même poids moléculaire) dans le liquide de LBA correspondant aux immuno-complexes antigène/IgE et antigène/IgG), ce qui suggère que ces antigènes sont impliqués dans la réponse immunitaire chez les chevaux souffrant de MPOC.
Ces données confirment ainsi les précédents résultats d'Halliwell et al, et suggèrent aussi que l'allergène recombinant est une cible antigène utile pour le diagnostic ELISA. Les réponses IgE et IgG à cet antigène sont up-régulées dans le liquide de LBA et non dans le sérum.

- Par contre, quand on compare les complexes immuns antigène/IgE entre le liquide de LBA et le sérum, ceci montre que chez tous les chevaux (témoins et malades) il y a des réponses IgE systémique et pulmonaire contre deux antigènes importants (93 et 28 kDa), ce qui suggère qu'aucun de ces antigènes n'est impliqué dans la pathogénie de la MPOC. Enfin cette étude veut aussi souligner le fait qu'il est probable que d'autres antigènes ou allergènes, non étudiés ici, induisent les réponses pulmonaires associés aux MPOC.
- Cette étude veut souligner l'importance des recherches menées chez le cheval, en terme d'avancée pour la compréhension des maladies respiratoires humaines, et de la recherche thérapeutique associée.

En effet, la mesure des anticorps tels que les taux d'IgE et d'IgG est un outil important pour le diagnostic de beaucoup de maladies immunologiques humaines, la mesure des taux sérologiques des anticorps IgE et IgG spécifiques contre *Aspergillus fumigatus* est notamment utilisé dans le diagnostic de l'ABPA (Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique) chez les humains (125, 227).

De plus, le Western blot réalisé dans cette étude démontre l'existence de complexes immuns (IgE et IgG) communs (même poids moléculaire) à tous les chevaux malades. Ceci est en accord avec des découvertes similaires dans diverses maladies humaines telles que ABPA et l'asthme (124, 5) pour lesquelles il est reconnu que les composants antigéniques de l'*Aspergillus fumigatus* réagissent individuellement avec l'IgE ou IgG en formant des complexes (124).

Ceci étant, l'absence de phase de réaction précoce dans la symptomatologie des MPOC chez le cheval témoigne du rôle limité des mastocytes sensibilisés aux IgE (47).

D'autre part, chez les chevaux souffrant de MPOC, plusieurs études démontrent des taux augmentés de lymphocytes au niveau du liquide de LBA (135, 156), ce qui permettrait d'établir un certain parallélisme avec l'**hypersensibilité de type IV** (réaction immunitaire exagérée à médiation cellulaire). Ceci étant, l'infiltrat lymphocytaire décrit dans les diverses études reste modeste et la figure pathologique majeure des MPOC est une bronchiolite à neutrophiles essentiellement.

De plus, le type de polarisation des lymphocytes T impliqués reste encore controversé.

En effet, l'inflammation des poumons est modulée en outre par les lymphocytes, et notamment les CD4+ Th2 qui jouent un rôle déterminant notamment par la sécrétion de

cytokines : l'interleukine IL-4, l'interleukine IL-5 et l'interleukine IL-13, fondamentales pour une réponse inflammatoire de type allergique. En effet, l'IL-4 et l'IL-13 stimulent la production d'IgE par les lymphocytes B (75) et l'IL-5 associée au GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) joue un rôle dans le recrutement, la migration tissulaire et l'activation des éosinophiles (21, 31, 80, 85, 91, 114, 131, 193). D'autre part, l'IL-13 est également impliquée dans l'apparition de l'hyperréactivité bronchique et dans la production de mucus (156).

Lavoie et ses collaborateurs (2001) ont démontré dans les cellules de liquides de LBA de chevaux souffrant de MPOC, une augmentation de l'expression des ARNm codant pour l'IL-4 et l'IL-5 ainsi qu'une diminution de l'expression de l'ARNm codant pour l'interféron γ (INF- γ), cytokine de type Th1. Ces résultats ont permis d'appuyer la thèse que les MPOC soient une réponse immune de type Th2. L'étude de Cordeau et ses collaborateurs (2004) confirme cette hypothèse, et démontre en plus que l'obstruction respiratoire et l'apparition de la réponse Th2 sont simultanées, ce qui renforce la théorie selon laquelle les cytokines de type Th2 interviendraient dans les dysfonctions pulmonaires lors des MPOC.

Les deux expériences précédentes défendent donc l'hypothèse d'une polarisation de type Th2 pour expliquer le phénomène de MPOC, d'une part par l'augmentation en IgE dans le sérum et les liquides de LBA, et d'autre part par l'augmentation des cellules exprimant les cytokines de type Th2 (IL-4 et IL-5) dans les liquides de LBA de chevaux malades.

Mais d'autres auteurs viennent réfuter cette hypothèse. En effet l'augmentation des taux d'IgG1 et d'IgG4 dans le sérum des chevaux atteints de COPD (93), et l'augmentation de l'expression de l'INF- γ associé à une diminution de l'expression de l'IL-4 (85) retrouvées par certains auteurs, encouragent l'hypothèse d'une réaction de type Th1. L'étude d'Ainsworth et ses collaborateurs (2003) confirme cette idée, et rajoute en plus l'idée que les taux d'ARNm codant pour l'IL-4 et l'IL-13 n'augmentent jamais quelque soit la période (pré-exposition, exposition aigue, exposition chronique, post-exposition) chez les chevaux souffrant de MPOC par rapport aux chevaux témoins.

Actuellement il perdure donc de nombreuses contradictions quant au profil cytokinique et au type de polarisation impliquées dans les MPOC.

Ainsi si l'hypothèse de la réponse Th1 est soutenue par l'augmentation de l'expression des ARNm codant pour l'INF- γ , il serait néanmoins nécessaire de réaliser le dosage des autres cytokines exprimées au cours d'une réponse immune de type Th1.

A contrario, la théorie qui consiste à considérer les MPOC comme le modèle animal de l'asthme humain, autrement dit comme une réaction allergique (hypersensibilité de type IV induite par un allergène) possède des zones d'incohérence. D'une part parce qu'aucune étude à ce jour n'a pu démontré chez les chevaux souffrant de MPOC, une augmentation simultanée de toutes les cytokines de type Th2. D'autre part, parce que l'augmentation des IgE dans le sérum des chevaux souffrant de MPOC reste un sujet toujours contesté par certains (93). Et enfin surtout parce que tous les auteurs s'accordent sur le fait que les chevaux atteints de MPOC développe une inflammation neutrophilique avec une absence significative d'éosinophiles dans les liquides de LBA, alors que la réaction d'hypersensibilité de type IV induite par un allergène se caractérise par une éosinophilie accentuée.

En conclusion, les différents acquis dont nous disposons aujourd'hui ne permettent pas de soutenir que les MPOC correspondent à une réaction d'hypersensibilité de type IV. D'une part, parce que le temps de réaction dans les MPOC s'avère être inférieur à celui retrouvé pour l'hypersensibilité de type IV, 4 à 6 heures versus 8 à 12 heures après l'exposition à l'allergène. D'autre part, parce que les MPOC sont caractérisées par une inflammation bronchique uniquement neutrophilique (178).

En second lieu, les MPOC présentent de fortes analogies avec la réaction d'**hypersensibilité de type III**. Différents éléments permettent de corroborer cette hypothèse, d'une part la présence massive de neutrophiles et d'IgG dans le liquide de LBA de chevaux souffrant de MPOC, et d'autre part le temps de réaction (4 à 6 heures après stimulation antigénique) qui correspond à celui d'une réaction d'hypersensibilité de type III (156).

En outre, cette pathologie présente de grandes similitudes avec certaines pathologies humaines reconnues comme des hypersensibilités de type III. C'est l'exemple de la maladie du poumon du fermier et du poumon du travailleur de coton. Différentes caractéristiques de ces maladies sont parallèles à celles des MPOC, notamment les signes cliniques, l'aspect récurrent de la pathologie, ainsi que la disparition des manifestations cliniques lors de l'éviction de l'antigène. Ceci étant, la localisation de la lésion initiale diffère, l'inflammation touche en premier lieu les bronches chez les chevaux, alors qu'elle se situe directement au niveau des alvéoles pour la maladie du poumon du fermier. Mener d'autres études sur le sujet serait intéressant pour analyser plus en détail cette théorie (156).

En conclusion, les chercheurs sont unanimes sur le fait que les MPOC ne correspondent ni à une **hypersensibilité de type I** malgré des taux d'IgE augmentés dans le liquide de LBA, ni à une hypersensibilité de type II.

De plus même si les MPOC présentent certaines similitudes avec la réaction d'**hypersensibilité de type IV**, différents éléments viennent controversés cette théorie, notamment l'absence d'éosinophilie et les délais de temps de réaction.

C'est avec l'**hypersensibilité de type III** que les MPOC semblent présenter le plus grand nombre d'analogies, mais nous ne pouvons pas à ce jour les classer catégoriquement parmi ce type d'hypersensibilité, c'est pourquoi les chercheurs retiennent actuellement l'hypothèse des interventions combinées des hypersensibilités de type III, I et IV (156).

C) Syndrome d'Obstruction Pulmonaire Associé au Pâturage en été (Syndrome Pasture Associated Obstructive Disease)

La SPAOD est un syndrome similaire aux MPOC, à la différence près qu'elle touche les chevaux vivant à l'extérieur au pré par temps chaud et humide. En effet ce syndrome se manifeste par la récurrence des symptômes chez les chevaux depuis la fin du printemps jusqu'au début de l'automne (48) et n'est pas différenciable d'un point de vue clinique des MPOC (195).

En effet, la SPAOD se définit également comme une pathologie obstructive récurrente et réversibles des voies respiratoires inférieures. On y retrouve une inflammation bronchique, accompagnée d'un phénomène de bronchospasme et d'une hyperproduction de mucus dans dans les voies respiratoires (21). On retrouve donc chez les chevaux atteints de SPAOD, un jetage mucopurulent ou mucoïde, et des bruits respiratoires (sifflements et/ou crépitements) lors de l'auscultation pulmonaire (133). De plus, une toux et une dyspnée expiratoire avec une contraction des muscles abdominaux exagérée (phénomène d'expiration forcée) sont les signes cliniques les plus fréquents (156).

D'un point de vue cytologique, l'analyse du liquide de LBA et des STB, révèle comme dans les MPOC, la présence d'une neutrophilie massive et l'absence d'éosinophilie (48, 133).

Le tableau clinique est donc identique à celui des MPOC, mais les symptômes sont exacerbés lorsque les chevaux pâturent dans des conditions de température et d'humidité augmentées. Cette différence significative concernant les conditions d'apparition des symptômes de ces deux pathologies, suggère des étiologies différentes (156).

En effet, la SPAOD résulterait de l'inhalation de débris organiques provenant des pâtures par temps chaud et humide (180). En effet, les chercheurs estiment que la SPAOD pourrait être la conséquence d'une hypersensibilité aux pollens compte tenu de la récurrence des symptômes au moment du printemps et de l'été (133). Ceci étant, aucune augmentation des IgE n'a été retrouvée jusqu'à présent pour cette pathologie (156).

D'un point de vue des mécanismes inflammatoires mis en jeu pour la SPAOD, il existe actuellement les mêmes questionnements que pour les MPOC (156), l'origine de l'inflammation pour la SPAOD reste donc un sujet controversé et nécessitant de plus amples études (156). En effet, certains auteurs (21) ont démontré l'absence d'ARNm codant pour l'IL-5 dans le liquide de LBA des chevaux atteints, ce qui est en corrélation avec l'absence

d'éosinophilie dans cette pathologie. De plus, l'hypothèse selon laquelle les chevaux réagiraient à un ou plusieurs allergènes présents dans l'environnement en été mais pas ou peu en hiver, est corroborée par la découverte de taux plus élevés d'IL-4 dans le liquide de LBA et dans le sérum des chevaux atteints durant l'été. En effet, les allergènes stimuleraient des lymphocytes Th2 pour produire l'IL-4. Ceci étant, cette étude ne révélant pas la présence d'IL-5, la SPAOD ne provoquerait une réponse de type Th2 classique.

De plus, en parallèle à l'augmentation d'IL-4 entre l'été et l'hiver, ces auteurs ont retrouvé une augmentation de l'ARNm codant pour l'INF- γ , cytokine de type Th1, dans les échantillons bronchiques.

Il apparaîtrait donc qu'il y ait simultanément une polarisation de type Th1 et Th2 de la population lymphocytaire (156).

III. Sémiologie et diagnostic

A) Sémiologie

Les MPOC sont définies comme un syndrome inflammatoire évolutif des voies respiratoires profondes. On considère que la population atteinte est constituée de chevaux adultes âgés de sept ans ou plus avec une prévalence plus importante dans l'hémisphère nord où les chevaux passent la majorité de leur temps en boxes sur une litière de paille et sont nourris à base de foin (180, 59). D'autre part on estime pouvoir parler de MPOC lorsque la durée des symptômes est supérieure à deux mois (182).

De nombreux auteurs ont décrits de façon détaillée les signes cliniques des MPOC (180, 120). Les symptômes des MPOC sont récurrents et réversibles (156). En effet, les MPOC étant dues à une hypersensibilité à des spores de moisissures inhalées contenues dans les litières et les fourrages, les signes cliniques apparaissent lorsque les chevaux atteints sont exposés à du foin contaminé pendant quelques jours (50).

En général, une exacerbation des signes cliniques est observée en concordance avec certains événements : cheval rentré au box, distribution du repas ou du foin, paillage du box ou balayage de l'écurie en présence du cheval. A ce stade l'inflammation des voies respiratoires profondes et par conséquent la symptomatologie, sont totalement réversibles (180, 120, 182, 59).

En effet, une nette amélioration voire une disparition des symptômes est constatée dans la plupart des cas lorsque les conditions environnementales sont corrigées c'est-à-dire quand les animaux sont remis au pré ou placés dans un environnement contrôlé avec une suppression définitive des sources d'allergènes nocifs (156, 59).

Cependant, un cheval allergique le reste toute sa vie, c'est pourquoi une nouvelle mise en présence avec un environnement antigénique redéclencherait une réaction d'hypersensibilité. Des conditions de vie et d'hébergement mauvaises ou inappropriées constituent donc un facteur extrêmement défavorable pour l'apparition et l'évolution des MPOC (159, 59).

Dans les cas les moins graves, les motifs de consultation sont généralement une intolérance à l'exercice, un délai de récupération après l'effort prolongé et des accès de toux liés ou non à l'exercice (159, 156, 180, 120, 182, 59, 108). Les chevaux atteints de MPOC ne présentent pas forcément tous ces symptômes conjointement (217). En effet, les signes cliniques sont très

variables d'un individu à l'autre, mais également chez un même cheval puisque on remarque une alternance entre des périodes de crises et de rémissions cliniques (159, 156).

Selon la sévérité de la maladie, d'autres signes cliniques peuvent être observés. Ainsi les chevaux peuvent présenter du jetage nasal muco-purulent et des signes de détresse respiratoire tels que du tirage nasal, une dyspnée expiratoire, et parfois une fréquence respiratoire augmentée (159, 156, 180, 120, 182, 50, 59, 108).

De plus, si les conditions de vie du cheval ne sont pas améliorées au cours de la mise en évidence de la phase précoce, les MPOC peuvent évoluer vers un stade chronique installé caractérisé par des symptômes aggravés et l'existence de lésions inflammatoires plus importantes (156, 180, 120, 182). A ce stade les signes cliniques deviennent plus importants notamment les signes dyspnée et la toux. On peut d'ailleurs généralement observer chez ces chevaux, une hypertrophie du muscle abdominal oblique externe traduisant les efforts abdominaux importants réalisés lors de la respiration (156). Dans les cas les plus graves, la détresse respiratoire est telle qu'elle peut s'accompagner d'une diminution de l'appétit et donc d'une perte de poids de l'animal (156).

De plus, l'auscultation pulmonaire décèle des bruits respiratoires anormaux dus à l'accumulation de plus en plus importante de sécrétions. Ainsi l'auscultation peut révéler des bruits bronchovésiculaires, des sifflements à l'expiration ou des crépitements en périphérie du poumon. D'autre part la percussion du poumon pourra mettre en évidence un élargissement de l'aire de percussion pulmonaire due à l'accumulation d'air dans les poumons (159, 156, 51, 59, 108).

La phase la plus caractéristique et la plus grave des MPOC est la phase dite de crise dyspnéique. Le phénomène de bronchospasme porte à son paroxysme l'obstruction des voies aériennes, et le cheval souffre d'une forte dyspnée respiratoire. Les muscles abdominaux se contractent à chaque expiration participant ainsi activement aux efforts respiratoires, c'est le phénomène dit « d'expiration forcée » ou « dyspnée expiratoire ». Des sifflements surtout expiratoires sont repérables au repos ainsi qu'une forte dilatation des narines à chaque inspiration (182, 108).

Le traitement d'urgence de ce stade est d'une part l'éviction de l'allergène puisque les voies aériennes sont hyperréactives, ceci consiste à placer le cheval dans un environnement exempt

d'allergènes et de facteurs irritants, et d'autre part l'utilisation de bronchodilatateurs, l'objectif étant le soulagement immédiat du cheval (159, 182, 215).

Les examens complémentaires permettront de confirmer le diagnostic, l'endoscopie mettra en évidence des sécrétions muqueuses à mucopurulentes dans le pharynx, la trachée et les bronches. D'autre part, la réalisation d'une cytologie sur un lavage trachéo-bronchique ou un lavage trachéo-alvéolaire révélera une neutrophilie très abondante (159, 182, 59, 108).

Il est difficile de distinguer les stades précoces de MPOC des MIVRP (Maladies Inflammatoires des Voies Respiratoires Profondes) ou IAD en anglais (Inflammatory Airway Disease) tant leur symptomatologie est similaire (217, 156). Et pourtant la distinction entre ces deux entités pathologiques est aujourd'hui faite dans la littérature médicale. Les Maladies Inflammatoires des Voies Respiratoires Profondes ont été découvertes plus récemment, il s'agit de pathologies non allergiques et moins sévères que les MPOC. Par contre, leur étiologie reste encore inconnue à ce jour. De plus, les MIVRP prédominent chez les jeunes chevaux de sport et bien que les motifs de consultation soient sensiblement les mêmes que ceux observés lors des MPOC, les signes cliniques semblent néanmoins plus modérés : toux, jetage, hyperréactivité ... (217, 156).

Leur évolution est le plus souvent favorable en cas de traitement adapté, mais elles peuvent dans certains cas évoluer vers des MPOC ou des complications infectieuses.

Les résultats de l'endoscopie seront sensiblement les mêmes que ceux observés en cas de MPOC, par contre la cytologie révélera un résultat mixte : monocytes, lymphocytes, neutrophiles (+) ou mastocytes ou éosinophiles.

La distinction entre ces deux entités pathologiques est essentielle afin de mettre en place le traitement le plus adapté permettant d'améliorer l'état de santé du cheval athlète (1217).

B) Diagnostic

Le diagnostic de MPOC repose à la fois sur le recueil des commémoratifs auprès du propriétaire de l'animal, sur la présence de signes cliniques et sur les résultats des examens complémentaires entrepris par la vétérinaire (217).

1) Recueil des commémoratifs

L'anamnèse est le point de départ de la consultation vétérinaire, il ne faut pas en négliger son importance. Le vétérinaire va procéder à un questionnaire détaillé du propriétaire de cheval, permettant de définir différents éléments : conditions de vie et d'hébergement du cheval,

niveau d'activité physique, antécédents pathologiques, facteurs pouvant avoir des conséquences sur l'état du système respiratoire et par conséquent sur l'émergence de troubles respiratoires (217, 221, 51, 108).

<p>Identification du cheval</p>	<p>Age Race Protocole de vaccination Protocole de vermifugation Discipline à laquelle le cheval est destiné Niveau d'entraînement et d'activité physique</p>
<p>Signes cliniques</p>	<p>Symptômes et date d'apparition Modification des symptômes par le repas, le pansage, le curage des box, l'exercice Traitement entrepris et efficacité Antécédents troubles respiratoires, si oui manifestations</p>
<p>Conditions de vie</p>	<p>Pré et/ou box Variation des symptômes à la mise au pré/box Au box : type de litière Ventilation Contact avec autres box, si oui type de litière Rythme du curage des box Type de fourrage et type de distribution (râtelier, à même le box) Lieu et conditions stockage litière, fourrages, aliments Cas similaires dans l'écurie Lieu de travail (extérieur, manège) et type de terrain</p>

2) Examen physique

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'examen d'un cheval chez qui on suspecte ce type de pathologie car, d'un individu à l'autre et en fonction du stade d'évolution de la maladie, les signes cliniques peuvent être extrêmement variables.

a) Stratégie respiratoire

Le cheval est d'abord observé au repos afin d'estimer sa fréquence respiratoire et son type de respiration.

En cas de MPOC, la stratégie respiratoire du cheval peut être transformée avec des signes de dyspnée expiratoire notamment une dilatation excessive des nasaux et une importante participation de la musculature abdominale à chaque expiration (« expiration forcée »)

entraînant dans certains cas, et quand la pathologie est ancienne, une hypertrophie des muscles obliques externes de l'abdomen (159, 156, 51, 59, 108).

b) Examen des nasaux

On détermine la présence ou non de jetage et on estime sa quantité (peut être augmentée par l'effort) et sa consistance.

La présence de particules de poussière en grande quantité dans le jetage, mise en évidence en essuyant simplement les nasaux, témoigne d'un environnement de vie poussiéreux (159, 58, 57, 51, 108).

c) Palpation de la région laryngo-pharyngée

Cet examen permet d'éliminer la possibilité d'anomalie des voies respiratoires supérieures pouvant entraîner des symptômes respiratoires semblables (159, 51, 108).

d) Caractérisation de la toux

Trois types de toux peuvent être retrouvés :

- Une toux chronique, habituellement sèche et profonde lors des cas avancés, se manifestant lors d'une inspiration plus forte.
- Une toux au caractère quinteux et fugace lors d'hyperactivité bronchique quand le poumon est agressé : début de travail, élément extérieur comme poussière, gaz, arrivée massive d'air froid ou humide dans les bronchioles.
- Une toux productive qui entraîne une expectoration (jetage) permettant l'évacuation du mucus stocké au niveau de la trachée. (159, 182, 51, 55, 108)

e) Auscultation pulmonaire

L'auscultation des poumons et de la trachée est un élément essentiel lors de l'examen, elle peut être normale en début de phase chronique de MPOC.

Elle peut être réalisée avant ou après l'exercice, et également en intensifiant artificiellement le débit de l'air traversant les voies aériennes du cheval au repos. Pour ce dernier cas, on utilise en France deux techniques : l'auscultation au sac et l'auscultation avec fermeture des naseaux entraînant un phénomène d'apnée (159, 51, 59, 108).

La première technique est jugée la plus intéressante et la plus satisfaisante par les vétérinaires. On utilise généralement un sac que l'on resserre progressivement sur les nasaux du cheval sans l'effrayer et en surveillant que le sac ne vienne pas se coller sur les nasaux du cheval.

On laisse le cheval respirer ainsi pendant quelques dizaines de secondes, l'amplitude respiratoire va augmenter progressivement, l'auscultation pulmonaire est réalisée durant cette phase (159, 51, 108).

En ce qui concerne l'auscultation après effort, les poumons seront examinés lors de la phase de retour à un rythme respiratoire normal. Cette technique permet de détecter la présence de bruits respiratoires (159, 51). Ces bruits respiratoires ne sont pas constants dans les MPOC, ainsi un cheval qui ne présente aucun bruit respiratoire mais une amplitude respiratoire anormale peut être suspect. Enfin une toux durant l'auscultation, peut être le signe d'une hyperréactivité (159, 182, 51).

3) Examens complémentaires

La réalisation d'examens complémentaires est nécessaire d'une part pour confirmer et graduer le degré d'atteinte du cheval, et d'autre part, car dans certains cas relativement rares, les MPOC peuvent provoquer des symptômes beaucoup plus frustrés (MPOC subcliniques). L'endoscopie et les prélèvements cytologiques dans les voies aériennes sont les deux examens actuellement réalisés par les vétérinaires (217, 59, 108).

a) Endoscopie

α) Examen endoscopique

Il se réalise à l'aide d'un endoscope permettant de la visualisation directe des voies respiratoires et plus particulièrement la trachée et la bifurcation trachéo-bronchique. Il permet de détecter la présence d'éventuels signes d'inflammation, de sécrétions anormales (quantification) et d'anomalies des voies respiratoires supérieures.

Chez les chevaux, les voies respiratoires supérieures, la trachée et l'entrée des bronches ne doivent contenir aucune sécrétion. En cas de MPOC, le signe anormal le plus fréquent est la présence d'exsudat séro-muqueux à muco-purulent dans la trachée, ce qui quelque soit la quantité, est le signe de l'existence d'un état inflammatoire du tractus respiratoire. Ces sécrétions ne sont pas toujours retrouvées au niveau des nasaux sous forme de jetage car il arrive que le cheval les déglutisse.

L'endoscope permet également d'établir un lien technique pour la réalisation des prélèvements in situ (217, 79, 52).

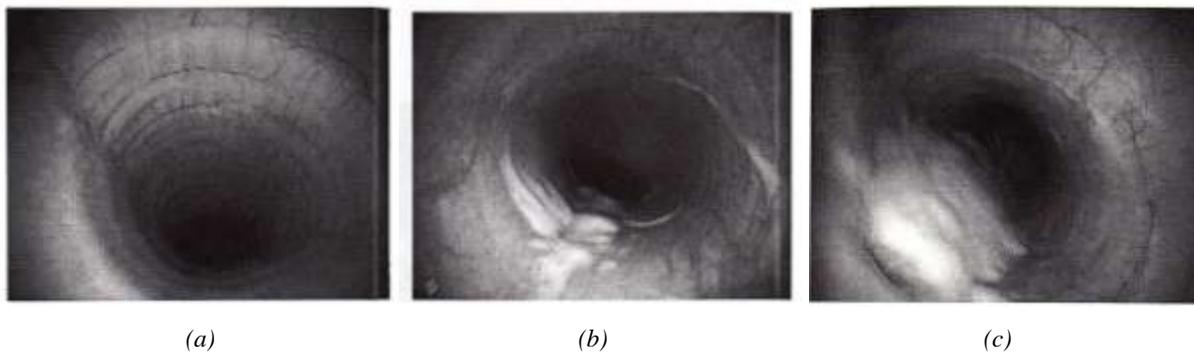


Figure 50. Trachée (a) d'un cheval normal – (b) d'une jument âgée de 12 ans présentant une affection obstructive chronique (mucus de grade 2/5) – (c) d'un cheval âgée de 15 ans présentant une affection obstructive chronique (mucus de grade 5/5) (52)

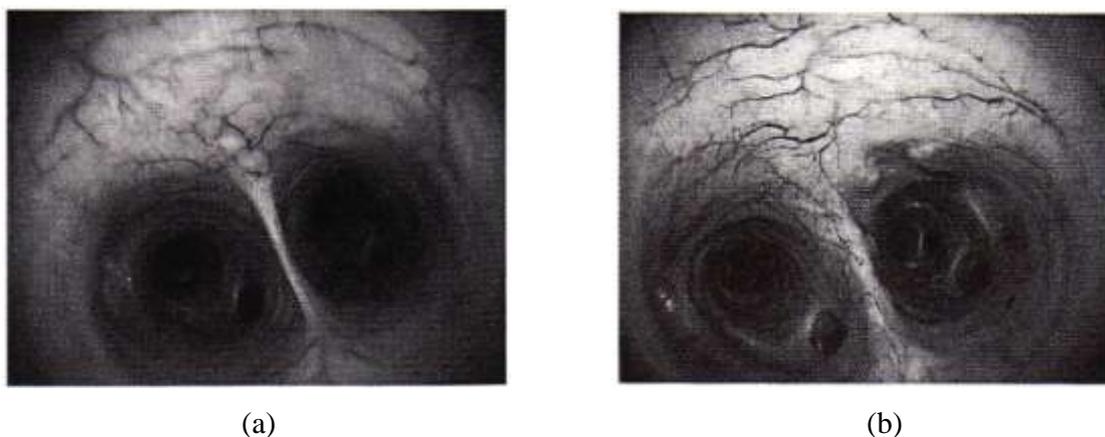


Figure 51. Carina (a) d'un cheval normal – (b) d'une jument âgée de 14 ans présentant une affection obstructive chronique avec œdème et inflammation (52)

β) Prélèvements cytologiques

Les sécrétions retrouvées dans les voies aériennes peuvent être prélevées et leur analyse cytologique permettra de définir le type de phénomène inflammatoire mis en cause ainsi que son degré de gravité.

▪ Prélèvement trachéo-bronchique

Le prélèvement trachéo-bronchique se réalise, le plus couramment, à l'aide d'un endoscope au travers du canal opérateur grâce à des cathéters télescopiques, garantissant la stérilité du prélèvement. Le cathéter est introduit par les nasaux jusqu'à l'inflexion de la trachée où s'accumulent les sécrétions par gravité. On aspire alors une partie des sécrétions grâce à une seringue puis le prélèvement est ensuite déposé sur une lame, coloré et examiné. On peut alors observer le type de cellules retrouvées, les contaminants (germes, spores...) et les témoins d'un état inflammatoire chronique.

On estime alors les quantités de macrophages et de neutrophiles, sachant qu'en cas de MPOC les neutrophiles sont beaucoup plus nombreux que les macrophages (217, 58, 57, 55, 76, 59, 108).

▪ Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le LBA permet l'étude de la cellularité d'une portion seulement du poumon.

En général, les vétérinaires le réalise à l'aide d'un endoscope et d'une sonde avec un ballonnet gonflable à son extrémité distale qui sera gonflé une fois la sonde en place et permettra ainsi l'étanchéité du prélèvement et la récupération d'un maximum de liquide de lavage provenant des voies respiratoires distales (217, 58, 57, 55, 54, 76, 59, 108).

L'objectif est de placer la sonde jusqu'au niveau des bronches, son extrémité est en général lubrifiée avec un gel stérile. L'extension de l'encolure est nécessaire pour permettre le passage de la sonde dans la trachée et le carrefour trachéo-bronchique.

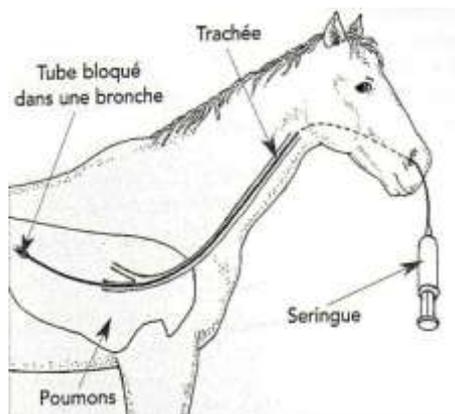


Figure 52. Schéma de la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (57)

Une fois la sonde en place, on injecte du liquide physiologique isotonique stérile et tiède (300 mL) et on le réaspire lentement. Le liquide réaspiré doit impérativement être « mousseux » c'est le signe qu'il contient du surfactant donc qu'il provient des alvéoles (217, 58, 57, 55, 54, 108)

Pour son analyse, le prélèvement est placé dans un tube à EDTA ou dans une solution d'éthanol à 40% puis est centrifugé. On récolte le culot cellulaire qui est étalé sur une lame, séché et coloré selon la méthode Wright-Giemsa (217, 76).

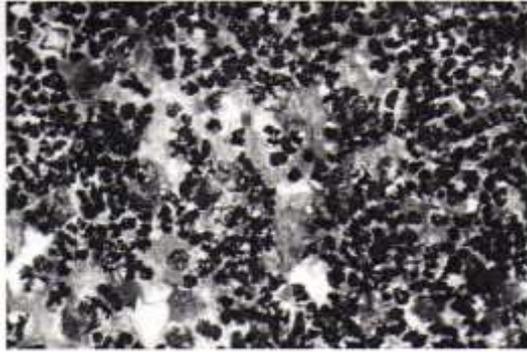


Figure 53. Examen cytologique d'un liquide de LBA chez un cheval pour lequel une obstruction chronique des voies respiratoires était soupçonnée. La population cellulaire très dense, est constituée majoritairement de polynucléaires neutrophiles, quelques rares macrophages sont présents (76)

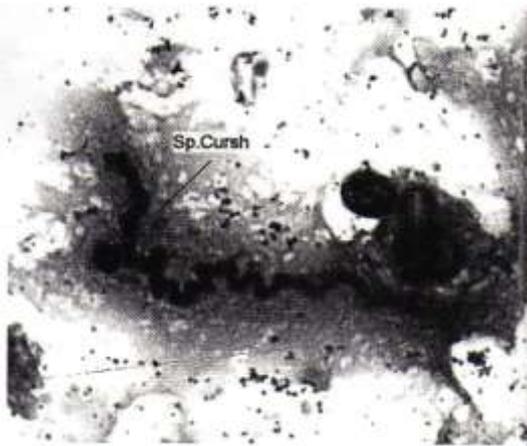


Figure 54. Examen cytologique d'un liquide de LBA. La présence de nombreuses traces de mucus et d'une spirale de Curschmann témoigne souvent de la chronicité de la maladie (76)

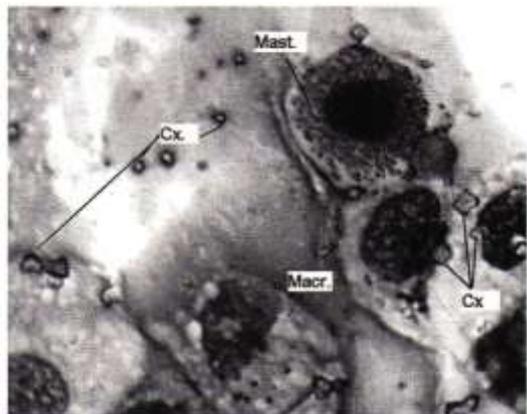


Figure 55 Examen cytologique d'un liquide de LBA. Des mastocytes (Mast.) et des cristaux (Cx) sont souvent présents lors d'une inflammation des voies respiratoires profondes (76)

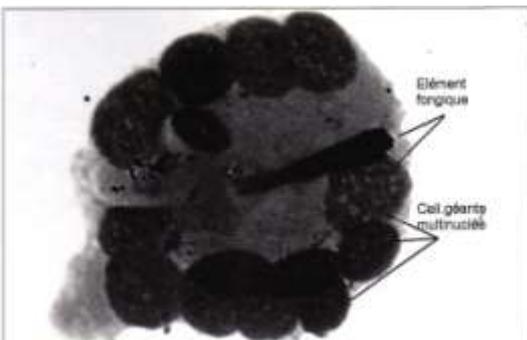


Figure 56. Examen cytologique d'un liquide de LBA. Suspicion clinique : obstruction chronique des voies respiratoires profondes par allergie. Des cellules multinucléées de la lignée macrophagique, souvent associées à la chronicité ou à la présence d'éléments fongiques, sont visibles (76)

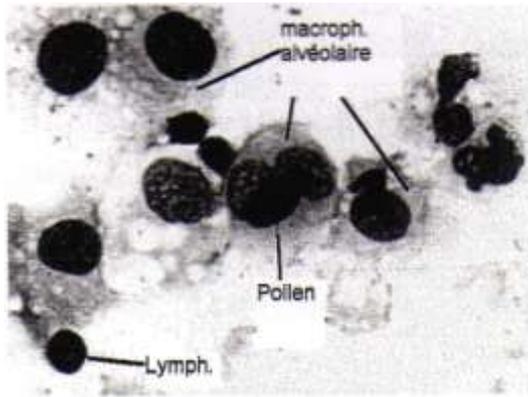


Figure 57. Examen cytologique d'un liquide de LBA « normal » prélevé pour le contrôle après le traitement d'une obstruction chronique des voies respiratoires profondes. La population cellulaire est majoritairement constituée de macrophages alvéolaires (Macr.) avec une image de phagocytose d'un grain de pollen, et de lymphocytes (Lymph.) (76)

b) Radiographie

Elle ne présente un intérêt que lors des stades avancés de la maladie ; des modifications lésionnelles y apparaissent alors comme une augmentation diffuse de la radiodensité interstitielle bronchique ou péribronchique (217, 224).

c) Evaluation de la fonction pulmonaire

α) Analyse des gaz sanguins artériels

Lors d'inflammation des voies aériennes, on retrouve un dysfonctionnement de la fonction respiratoire : une anomalie de ventilation, une anomalie de perfusion, ou une inadéquation entre la ventilation et la perfusion (159, 183).

L'analyse des gaz sanguins artériels peut être utilisée pour mettre en évidence ces dysfonctionnements puisque les échanges gazeux se retrouvent alors perturbés et les pressions partielles des gaz sanguins modifiées.

Trois types de dysfonctionnements respiratoires peuvent être caractérisés :

- Une hypoventilation caractérisée par une pression partielle en CO_2 (PCO_2) supérieure à 45 mm Hg (VN : 35-45 mm Hg)
- Une hypoxémie caractérisée par une pression partielle en O_2 (PO_2) inférieure à 85 mm Hg (VN : 95 mm Hg)
- Une inadéquation entre la ventilation et la perfusion avec une différence entre la pression partielle alvéolaire en O_2 (PAO_2) et la pression partielle artérielle en O_2 (PaO_2) supérieure à 15 mm Hg (159, 183)

On effectue cette analyse en réalisant un prélèvement à l'aide d'une seringue héparinée au niveau de l'artère transverse de la face (159).

β) Tests de fonction pulmonaire

Ils sont rarement utilisés sur le terrain par les vétérinaires, car leur mise en application nécessite un matériel coûteux et encombrant.

Leur intérêt est pourtant double : ils permettent d'une part de quantifier de manière objective le niveau d'atteinte fonctionnel du système respiratoire, et d'autre part d'étudier les résultats d'un traitement sur la restauration des paramètres de la respiration du cheval (159).

d) Tests sanguins et allergologie

Plusieurs études basées sur la réalisation de tests intradermiques, d'inhalation d'allergènes ou de dégranulation de basophiles ou mastocytes mettent en évidence des moisissures comme *Aspergillus fumigatus*, *Faenia rectivirgula*, *Alternia sp.* et *Mucor sp.* dans l'étiologie des MPOC (161, 214). Ces moisissures induiraient des réaction d'hypersensibilité de type I (immédiat : 30 minutes à 1 heure), III (retardé : 4 à 6 heures), ou IV (tardif : 24 à 48 heures) (17, 32). Différents mécanismes immunologiques pourraient donc être impliqués dans la pathogénie des MPOC. Dans l'hypersensibilité de type I, l'IgE spécifique de l'allergène se fixe à la surface des mastocytes ou des basophiles, puis lorsque l'allergène qui a induit la sensibilisation réapparaît et vient se lier à l'IgE, cela provoque la dégranulation des mastocytes et donc la libération des médiateurs de l'inflammation. Dans l'hypersensibilité de type III, des complexes immuns sont déposés au niveau tissulaire, le complément est activé et des cellules polymorphonucléaires sont recrutées provoquant des dommages tissulaires. Dans l'hypersensibilité de type IV, des lymphocytes T préalablement sensibilisés par un antigène, libèrent des cytokines chimioattractives pour des phagocytes mononucléaires, lors d'un contact ultérieur avec cet antigène (205).

C'est pourquoi, le diagnostic des MPOC peut faire appel à différents tests d'allergie basés :

- sur la dégranulation des basophiles ou mastocytes
- sur la détection d'IgE spécifique d'un allergène
- sur les tests intradermiques

α) Test de dégranulation des basophiles

Plusieurs études démontrent qu'il est possible de mesurer les taux d'histamine et de leucotriènes après une stimulation *in vitro* de leucocytes sanguins ou de mastocytes pulmonaires provenant de LBA (184).

In vivo, les taux d'histamine dans le sang de chevaux atteints de MPOC ne changent pas après une stimulation allergénique (152). Par contre, *in vitro*, les basophiles des chevaux atteints de

MPOC sécrètent de l'histamine après une stimulation avec une concentration d'allergènes plus basse que les chevaux sains (205). Les résultats sont meilleurs après stimulation des mastocytes pulmonaires, qui sécrètent alors plus d'histamine pendant les phases d'exacerbation et de rémission que ceux des chevaux sains (161).

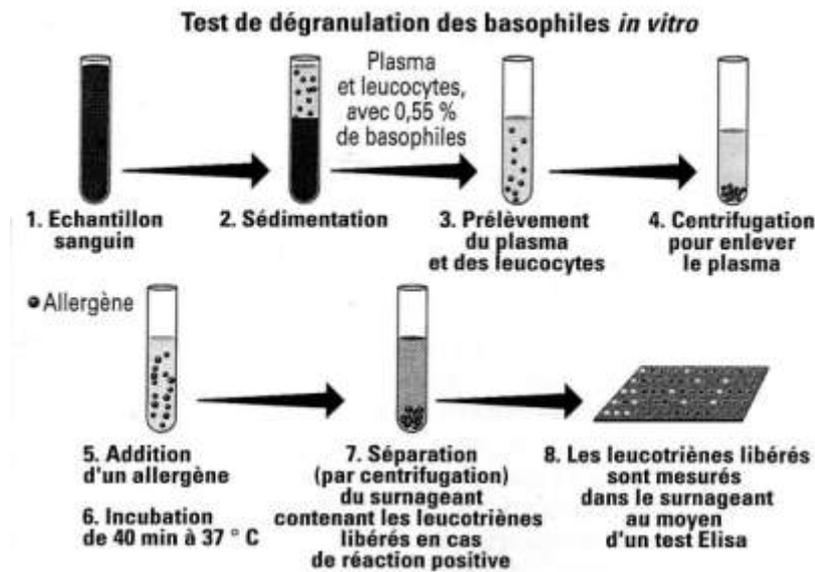


Figure 58. Test de dégranulation des basophiles *in vitro* (205)

Les leucocytes sanguins dont les basophiles sont isolés et incubés *in vitro* avec différents allergènes. Après incubation, on mesure les taux d'histamine et de leucotriènes libérés lors de la dégranulation des basophiles dans le surnageant. Les leucotriènes sont détectés au moyen du Equine CAST[®] (Cellular Antigen Stimulation Test, Bühlmann Laboratories SA, 4123 Allschwil 1, Suisse). Ce test qui a déjà démontré une très bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic de la dermite estivale récidivante, est à présent utilisé pour détecter des réactions de type I chez des chevaux atteints de MPOC (184). Une étude récente a été menée chez des chevaux atteints de MPOC : 16 extraits d'allergènes (moisissures, acariens, levure, pollens) ont été testés chez 13 chevaux malades et 14 chevaux sains. Des réactions positives ont été observées pour 7 chevaux malades et pour 4 chevaux témoins, le plus grand nombre de réactions positives ayant été détectées avec les acariens. Le fait que des chevaux témoins aussi bien que des chevaux atteints de MPOC aient réagi, corrobore l'hypothèse que la réaction d'hypersensibilité de type I ne joue pas un rôle prépondérant dans la pathogénie des MPOC (205).

β) Test sérologique

Diverses études ont déjà démontré le rôle de l'IgE dans la pathogénie des MPOC (205). Cependant le manque de réactifs ne réagissant spécifiquement qu'avec l'IgE pose des problèmes. En effet, lorsque des anticorps polyclonaux sont utilisés pour mesurer l'IgE, il est fortement probable qu'ils réagissent également avec l'IgG équine qui est présente en grande quantité dans le sérum et qui se lie également avec les allergènes (205). En effet, l'IgE équine n'étant que faiblement présente dans le sérum, il est très difficile de la purifier sans contamination par des anticorps IgG.

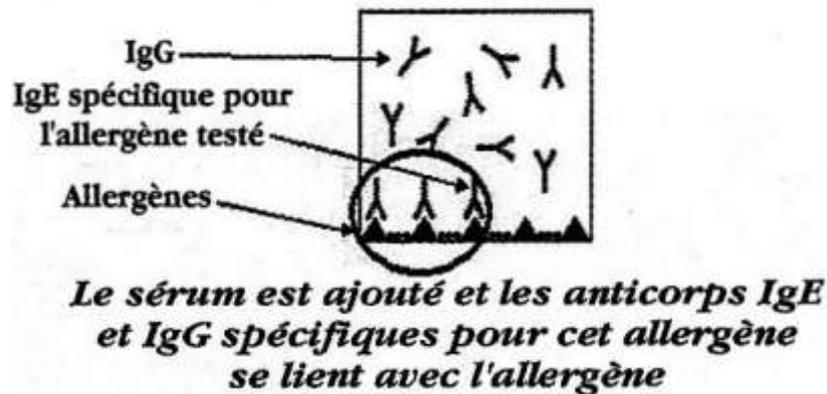


Figure 59. Schéma de la liaison des anticorps IgE et IgG avec l'allergène (184)

Récemment, un nouveau test, Allerecept® (CMG-Heska Allergy Products, 1700 Fribourg, Suisse), utilisant comme réactif la chaîne alpha du récepteur d'IgE ($Fc\epsilon R1\alpha$) produit par méthodologie recombinante, permet la détection spécifique de l'IgE sérique chez le cheval (221).

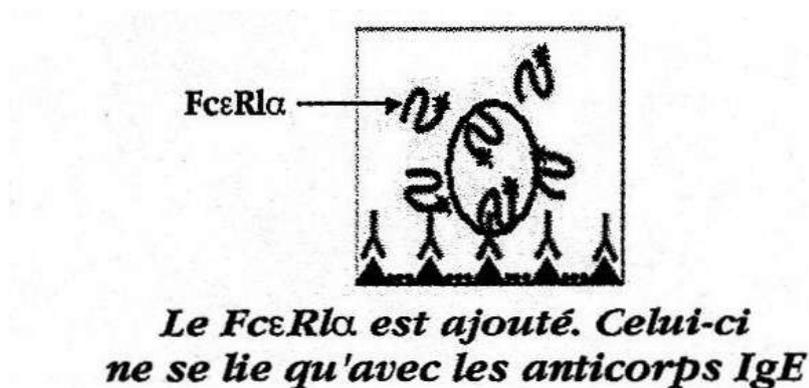


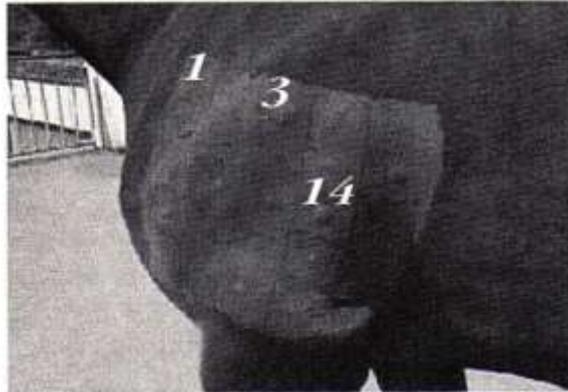
Figure 60. Détermination de l'IgE spécifique au moyen de la chaîne alpha du récepteur de l'IgE ($Fc\epsilon R1\alpha$). Dans ce test, seuls les anticorps IgE sont mesurés (205).

La spécificité des réactifs utilisés dans différents tests commerciaux pour mesurer l'IgE équine n'est donc pas toujours démontrée. De plus, l'infestation par des parasites influence fortement la quantité d'IgE totale dans le sérum qui n'apporte d'ailleurs rien pour le diagnostic des maladies allergiques chez le cheval (221), en effet seuls les tests mesurant l'IgE spécifique envers certains allergènes devraient être utilisés pour le diagnostic d'allergies chez le cheval (205). Une étude récente a démontré la faible sensibilité et le faible spécificité de trois tests sérologiques dont les résultats ont été comparés à ceux de tests intradermiques, au sein d'un groupe de chevaux atteints de MPOC et d'un groupe de chevaux sains (142). Dans cette étude, les résultats des tests sérologiques ont été comparés uniquement à ceux des tests intradermiques mais pas au diagnostic clinique, la présence de faux positifs dans les tests intradermiques a donc pu influencer négativement la sensibilité de la sérologie. De plus, la faible sensibilité de ces tests pourrait aussi être due à la différence de concentration de l'IgE spécifique dans le sérum et dans l'appareil respiratoire des chevaux atteints de MPOC. En effet, différentes études ont démontré une augmentation des taux d'IgE et d'IgG spécifiques contre *Aspergillus fumigatus* dans le liquide de LBA de chevaux atteints de MPOC par rapport à des chevaux sains, mais aucune étude n'a démontré de différence entre les titres sérologiques d'IgE et d'IgG des chevaux malades et des chevaux témoins (205). Une étude récente utilisant le test Allercept[®] a démontré des taux d'IgE sériques élevés contre divers acariens de stockage, aussi bien chez les chevaux atteints de MPOC que chez les chevaux sains, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (62% des chevaux atteints de MPOC et 71% des chevaux sains présentaient des taux d'IgE sériques élevés). En ce qui concerne les extraits de moisissures aucun cheval n'a présenté de réaction positive, et pour les extraits de pollen 4 chevaux atteints de MPOC et 7 chevaux témoins ont réagi (205). Le rapport entre les taux d'IgE et d'IgG sériques détectables vis-à-vis d'allergènes et les MPOC n'est donc pas établi. Peuvent être mis en cause le manque de réactifs de bonne qualité pour mesurer l'IgE équine ou la complexité des allergènes utilisés, mais c'est surtout la confirmation de l'hypothèse que la réaction d'hypersensibilité de type I ne joue pas un rôle prépondérant dans la pathogénie des MPOC.

γ) Test intradermique

Le diagnostic des MPOC fait parfois appel aux tests intradermiques. On réalise des injections intradermiques d'une part, d'un allergène préalablement dilué à une concentration standard, et d'autre part, d'histamine servant de contrôle positif et de NaCl servant de contrôle négatif, à distance égales sur l'épaule du cheval. On évalue les sites d'injection par mesure du diamètre

transversal et longitudinal, et par évaluation subjective de l'épaisseur des réactions, à différents temps : 30 minutes, 1 heure, 4 heures, 8 heures, 12 heures, 24 heures et 48 heures. On les compare aux contrôles positif et négatif (205).



*Figure 61. Injections intradermiques d'allergène préalablement dilué (14), d'histamine (3) et de NaCl (1) réalisées à distance égales sur l'épaule ; réactions lues à une heure : l'histamine est clairement positive alors que le contrôle donne une réaction presque pas visible ici. L'extrait d'allergène (*Dermatophagoides farinae*) donne une réaction que nous évaluons comme positive. Ce cheval est un animal témoin non atteint de MPOC (205)*

Cependant, l'utilisation des tests intradermiques pour le diagnostic des MPOC reste encore controversée. En effet, différentes études ont démontré que les chevaux malades comme les chevaux sains réagissaient à certains allergènes. La seule différence étant que les chevaux atteints de MPOC réagissent positivement avec un plus grand nombre d'allergènes et plus fréquemment que les chevaux sains (205). D'autres études n'ont démontré aucune différence significative entre les chevaux malades et les chevaux sains même en terme d'importance ou de fréquence (32), voire même des réactions plus fréquentes pour les chevaux sains (142). Différentes hypothèses pourraient expliquer ces résultats. Il a été mis en évidence qu'une concentration trop élevée d'un allergène pourrait entraîner une irritation non spécifique tissulaire, susceptible d'être faussement interprétée comme un résultat positif. De plus, il a été démontré qu'un contact prolongé entre un cheval sain et un antigène environnemental pourrait provoquer une sensibilisation subclinique du cheval. Lors du test intradermique, une réaction positive se produit donc pour cet allergène alors que le cheval ne présente pas pour autant de signes cliniques d'hypersensibilité (205). Enfin, le manque de standardisation des extraits d'allergènes utilisés, et les critères de sélection utilisés pour choisir les chevaux testés, pourraient sans doute être aussi incriminés (205).

Quoi qu'il en soit, ces différents éléments nous permettent de conclure que les résultats des tests intradermiques sont à interpréter avec précaution et même s'ils permettent d'indiquer une tendance, ils ne permettent pas de poser un diagnostic de certitude et ne devraient donc pas être utilisés pour diagnostiquer les MPOC.

Pour les mêmes raisons, nous pouvons conclure que les tests in vitro tels que l'Equine CAST ou la détermination d'IgE spécifiques sont intéressants pour l'étude de la pathogénie des MPOC mais ne permettent pas d'identifier réellement les chevaux atteints. Enfin, les faibles sensibilité et spécificité des tests d'allergie pour le diagnostic des MPOC s'expliquent clairement par le fait que l'hypersensibilité de type I ne joue pas un rôle majeur dans la pathogénie des MPOC. Leur utilisation devrait donc être limitée à la confirmation d'une suspicion de maladie allergique mise en évidence d'une part par la symptomatologie traduisant une pathologie allergique et d'autre part par une provocation et une élimination de la source allergénique.

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENTS DES MPOC

I. Traitements médicaux

Les troubles respiratoires du cheval sont la cause principale des baisses de performance après les troubles locomoteurs (240). Que leur cause soit infectieuse, inflammatoire, allergique, les traitements sont de longue durée avec des conséquences en terme d'effets secondaires pour le cheval et de coûts pour le propriétaire (7). Dans le cadre des MPOC, l'objectif des traitements médicaux est triple : limiter l'inflammation des petites voies respiratoires, modifier les sécrétions, et vaincre le bronchospasme éventuel. Ces traitements pouvant être administrés soit par voie générale (orale ou parentérale) soit par aérosolthérapie (141).

Encore aujourd'hui, il est possible de constater que certains médicaments ne sont pas utilisés à bon escient lors d'affection respiratoire chronique. C'est le cas par exemple des antibiotiques très largement prescrits dès qu'un cheval tousse alors que leur usage devrait resté exceptionnel et basé sur la concomitance de plusieurs signes cliniques, accompagnée si possible d'examen complémentaires, et ce afin d'éviter l'émergence de souches résistantes. Le choix des substances thérapeutiques est donc essentiel. Le traitement devra être rationalisé selon le diagnostic posé, la législation en terme de compatibilité avec la compétition, le profil du cheval et du propriétaire et également selon les conséquences en terme de coûts financiers (219).

Insistons d'abord sur le fait que les mesures hygiéniques à mettre en œuvre pour minimiser la quantité de poussières dans l'air du cheval sont primordiales, car la réussite de traitement quels que soient les médicaments utilisés et leur voie d'administration en dépend étroitement (cf II) (8, 219).

La voie d'administration est décidée en fonction du cas. Par exemple la voie parentérale sera préférée dans le cas d'un cheval souffrant de bronchospasmes violents avec de grandes quantités de mucus dans les voies aériennes, en effet l'obstruction massive des petites voies aériennes empêcherait un aérosol d'atteindre sa cible et le rendrait donc totalement inefficace dans ce cas (7). De plus, le traitement par aérosolthérapie, même s'il présente des avantages incontestables qui en font désormais un mode d'administration reconnu dans la batterie thérapeutique chez le cheval, implique l'adhésion et la disponibilité du propriétaire de

l'équidé qui sera en charge du traitement. En effet cette thérapie est contraignante pour le cheval et pour l'opérateur, et nécessite une certaine rigueur. Le choix de ce mode d'administration doit aussi prendre en compte la disponibilité du matériel et des médicaments, le caractère et l'état clinique du cheval, et les éventuelles contraintes financières (7, 219).

A) Aérosolthérapie

1) Principe

L'administration d'un aérosol présente l'avantage de cibler l'organe malade en déposant directement la substance active in situ. Le passage systémique est généralement faible, ce qui permet de réduire les doses et donc d'utiliser de petites quantités de médicaments, et de minimiser les effets secondaires. De plus cette thérapie présente un rapport efficacité/toxicité plus élevé que les traitements par voie systémique. Enfin, sur un plan pratique elle permet la réalisation d'un traitement au long cours par une personne autre que le vétérinaire (7).

L'aérosol est administré par l'intermédiaire d'un système soit actif soit passif en fonction de sa forme galénique. Un aérosol sous forme de solution doit être transformé en microgouttelettes par un nébuliseur pneumatique ou ultrasonique. Il existe également des aérosols gazeux qui sont alors mis en œuvre par un doseur propulseur et administrés par l'intermédiaire d'une chambre de décompression (7, 219).

Le dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires inférieures n'est possible que pour les particules d'un diamètre inférieur à 5 μ et se fait par impaction inertielle ou sédimentation gravitationnelle. Il faut donc que le nébuliseur soit de bonne qualité et en bon état pour qu'il produise des gouttelettes suffisamment fines. De plus, certaines propriétés physico chimiques (viscosité, densité, tension superficielle, affinité pour l'eau, etc..) des aérosols influence la qualité du dépôt particulaire, ce qui nécessite l'utilisation uniquement de produits destinés à cet usage. Enfin, la morphologie du cheval et son comportement respiratoire (une respiration ample et profonde favorise un dépôt profond, tandis qu'une respiration courte et superficielle limite la profondeur du dépôt), la perméabilité des voies aériennes, sont des facteurs dont il faut aussi tenir compte lors du choix du mode d'administration (7, 219).

2) Les inhalateurs

a) Les systèmes passifs

α) Nébuliseur pneumatique

C'est actuellement le système le plus utilisé. Les liquides sont atomisés par un compresseur (jusqu'à 6 bars) générant un débit aérien important de 6 à 8 litres/minute au travers d'une cupule contenant le produit (123) ce qui crée un aérosol. L'aérosol est donc produit en continu à travers un masque spécialement conçu pour que le cheval l'inhale lors de la respiration. L'avantage est que ce système est passif et ne nécessite donc aucune coopération du cheval à part la tolérance au port du masque (7).

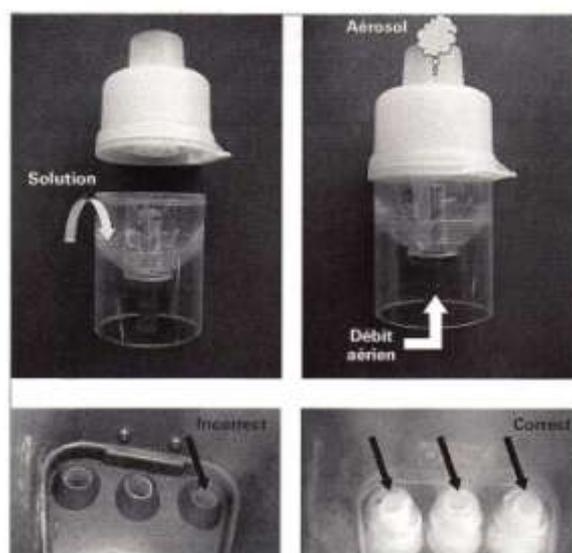


Figure 62. Photos des cupules utilisées avec un nébuliseur pneumatique. Il convient avant de placer le masque sur les naseaux du cheval de vérifier que chaque cupule émet un aérosol, en cas de fuites il peut n'y avoir qu'une part des cupules qui fonctionne donnant à l'opérateur l'illusion d'un traitement correct alors qu'une partie des produits n'est pas nébulisée (7)

Classiquement, le masque possède trois cupules permettant d'associer sans risques différents médicaments, par exemple corticoïde, bronchodilatateur, fluidifiant des sécrétions. Il est important de vérifier que les cupules comportent la même quantité de liquide, environ 4 mL.

Ce système présente un certain nombre d'inconvénients :

- La moitié du produit est rejetée à l'extérieur lors de l'exhalation, ce qui peut représenter un risque pour l'opérateur à qui il est recommandé de porter un masque.
- L'administration est longue ; 10 à 15 minutes, plus le nettoyage du masque, ce qui répété 3 fois par jour, devient contraignant, d'où les risques d'abandon ou de bâclage de la part du propriétaire.

- Le compresseur est bruyant et nécessite une source d'alimentation électrique.
- Ce système nécessite une certaine rigueur pour la préparation de l'appareil, la vérification de son bon fonctionnement notamment sur le plan du débit d'aérosol et de l'étanchéité du masque. Deux critères peuvent aider à l'observation du bon fonctionnement, d'une part le nuage de nébulisation qui doit ressembler à de la fumée de cigarettes et ce pendant un laps de temps de 15 à 20 minutes, et d'autre part la position du masque qui doit rester le plus vertical possible

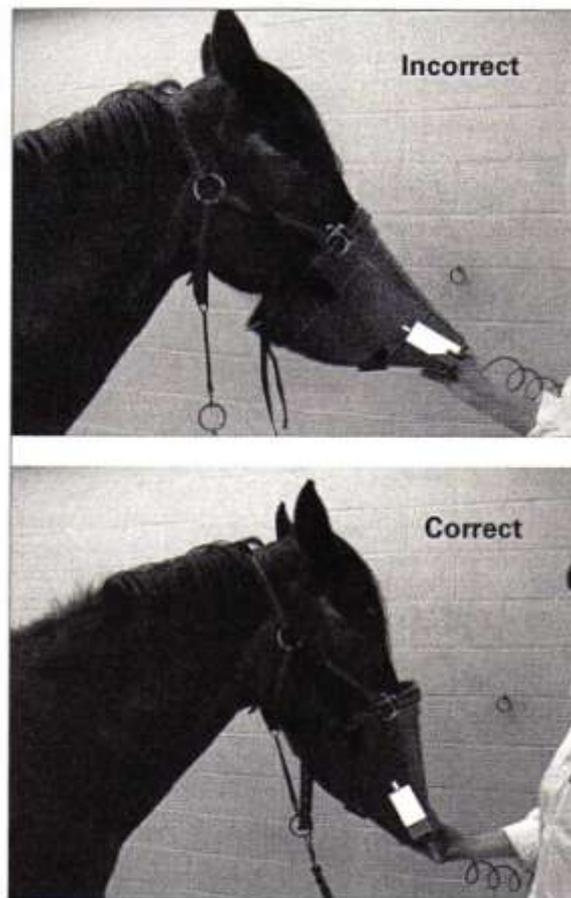


Figure 63. Photos d'une procédure d'aérosolthérapie chez un cheval. L'arrivée de l'air se trouvant au fond de la cupule, il est important qu'elle soit submergée par le liquide à mettre en aérosol. Si le masque est positionné de façon trop proche de l'horizontale, le liquide ne couvre plus l'arrivée d'air et l'opérateur peut avoir l'impression que la totalité du produit est nébulisée alors qu'il en reste une bonne partie dans la cupule. Il est donc important, surtout en fin de procédure de s'assurer que le masque est le plus vertical possible (7)

β) Nébuliseur ultrasonique

L'aérosol est généré par la vibration à haute fréquence d'un quartz placé sous la coupelle de nébulisation, elle-même déposée dans une coupe contenant de l'eau. Le diamètre des particules générées est plus important que dans les appareils à pression, mais le dépôt est satisfaisant (197). L'aérosol est propulsé par un système de ventilation dans le masque du

cheval, par un tuyau souple qui doit être le plus court possible tout en permettant une certaine liberté de mouvement à la tête du cheval.

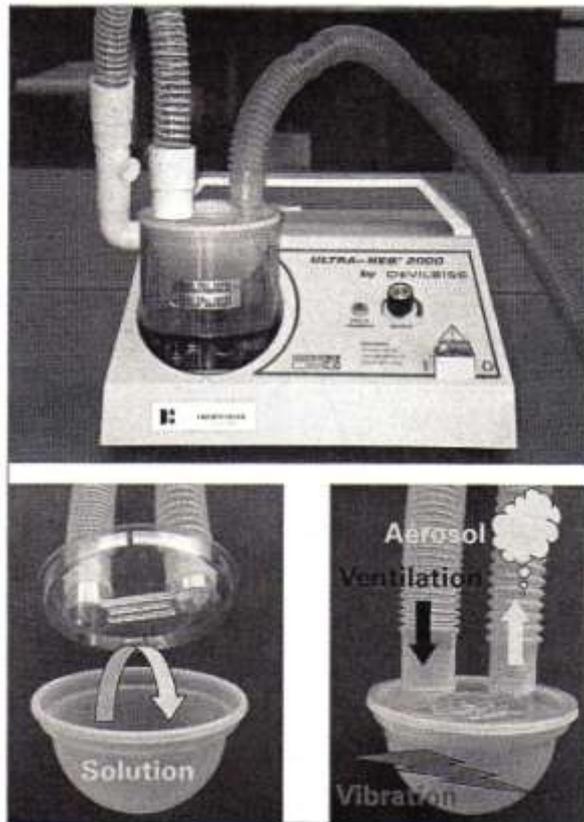


Figure 64. Photos d'un nébuliseur ultrasonique et de l'unique grande coupelle utilisée dans ce système (7)

Avantages	Inconvénients
Préparation plus rapide car il n'y a qu'une seule grande cupule à remplir de produit.	Par température extérieure basse, l'aérosol a tendance à se recondenser dans le tuyau.
L'appareil est plus silencieux et moins cher à l'achat.	N'ayant qu'une seule cupule, le traitement est limité à un seul principe actif, car un mélange de médicaments est déconseillé et peut produire notamment des agglomérats.
Si l'aérosol est de mauvaise qualité, le dispositif ne fonctionne pas.	L'appareil est moins robuste, spécialement dans un environnement d'écurie.
En réglant la vibration du quartz, on agit sur la taille des particules, permettant un ciblage du niveau des voies respiratoires.	

b) Les systèmes actifs

Les derniers équipements développés pour les chevaux utilisent des adaptations permettant de lever la contrainte de la participation du cheval (7).

L'Equine Aeromask[®] et son aerospacer (6, 210), l'Equine Haler[®] (59) et le « pistolet » 3M encore appelé 3M Equine Inhaler[®] (73, 44, 141) sont les appareils les plus courants. Le principe de fonctionnement est, dans les grandes lignes, similaire. Il faut assurer d'une connexion étanche entre l'entrée d'un ou deux naseaux et l'aérosol doseur, et un système de valves permet une expiration par une voie différente de l'inspiration. La dépression provoquée par l'inspiration est le moteur de la pénétration de l'aérosol, d'où la nécessité d'une étanchéité parfaite du masque et des valves ce qui pose certaines difficultés avec l'Equine Aeromask[®] (7).

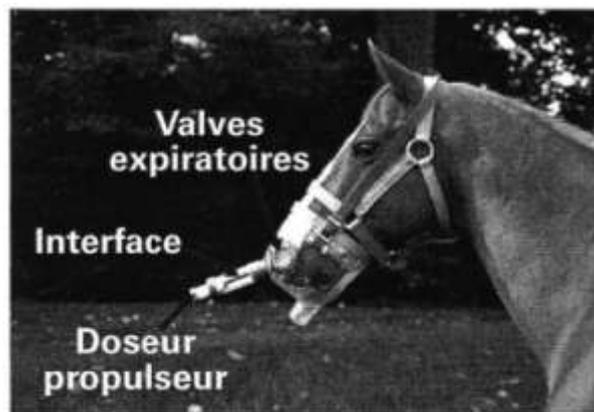


Figure 65. Photo d'un Equine Aeromask[®] en fonctionnement sur un cheval (7)

L'Equine Haler[®] exige la fixation d'une ventouse étanche sur le naseau, avec le bouchage de l'autre naseau pour permettre une dépression suffisante lors de l'inspiration, pour induire l'inhalation d'un aérosol, ce qui peut présenter quelques difficultés chez des chevaux agités (7).

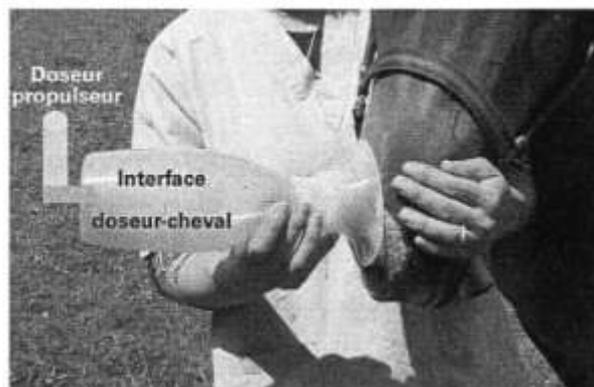


Figure 66. Photo d'un Equine Haler[®] en fonctionnement sur un cheval (7)

L'Equine Inhaler[®] permet de contourner la difficulté de l'étanchéité du masque et des valves : une fois l'embout nasal introduit dans le naseau gauche, un clapet qui va et vient, permet d'identifier avec certitude les phases inspiratoires et expiratoires, permettant donc à l'opérateur de « tirer » la dose de produit au bon moment. Il semble être l'équipement le plus approprié, mais souffre d'un manque de distribution en Europe (7).

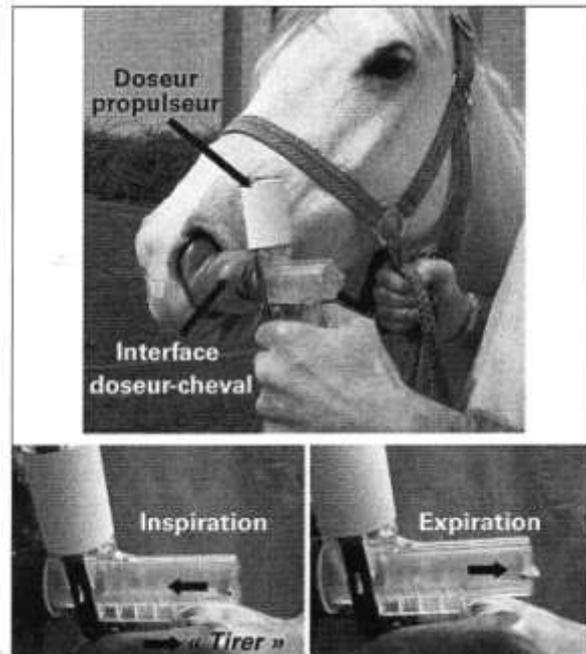


Figure 67. Photos d'un Equine Inhaler[®] en fonctionnement sur un cheval (7)

Ces trois systèmes présentent le double avantage de ne pas nécessiter de temps de préparation et d'impliquer un temps d'administration court (3 à 5 pulsions suffisent), le temps consacré à la thérapie est donc considérablement réduit. De plus il n'est pas nécessaire pour l'opérateur d'être à proximité d'une source d'énergie. Néanmoins, ces systèmes présentent un risque réel de mauvaise administration et de sous-dosage avec des opérateurs peu avertis et/ou des chevaux agités, et certains aérosols sont onéreux. L'efficacité d'un traitement peut donc être compromise par une mauvaise utilisation de ces dispositifs. Il appartiendra au pharmacien de réaliser un rappel complet des bonnes pratiques d'utilisation de l'appareil, ainsi qu'une démonstration d'emploi initiale afin de favoriser les chances de réussite du traitement entrepris (7, 219).

3) Les substances

Les médicaments à administrer par aérosol sont spécifiques à ce mode d'administration et ceux destinés aux voies systémiques ne sont pas forcément adaptés à la nébulisation. Par exemple, l'ipratropium bromide en solution hypotonique peut provoquer un bronchospasme, tandis qu'en forme isotonique, il génèrera une bronchodilatation (130). Il faut donc être très prudent et n'utiliser que des substances commercialisées pour aérosols, même si le produit spécifique est plus coûteux (7).

La quasi-totalité des médicaments utilisés en aérosol équin sont à usage humain à quelques exceptions près comme le clenbutérol (bronchodilatateur), il n'existe donc que très peu d'AMM validée dans l'espèce équine (7, 219).

Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires stéroïdiens et les médicaments qui influencent le fonctionnement de l'ascenseur mucociliaire. D'autres substances sont utilisées, mais leur efficacité n'est pas scientifiquement prouvée. Certaines substances sont étudiées en approche scientifique, sans être actuellement administrées (7).

De plus, chez les chevaux de sport, l'aérosolthérapie permet de gérer les épisodes et les récurrences de MPOC et constitue une bonne alternative en terme de réduction des temps d'attente pour les compétitions (219).

Dans le futur, l'aérosolthérapie pourrait être davantage utilisée à conditions que les recherches permettent d'une part la mise sur le marché de molécules à longue durée d'action, et d'autre part la mise au point de systèmes actifs fiables, moins contraignants pour le cheval et faciles d'utilisation pour l'opérateur.

B) Anti-inflammatoires

Chez le cheval, les corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens) sont les médicaments les plus efficaces dans la gestion des syndromes inflammatoires chroniques car ils diminuent fortement l'inflammation des petites voies aériennes via l'inhibition des enzymes cyclo-oxygénases 2 (69), et ce quel que soit le mode d'administration. De plus les anti-inflammatoires stéroïdiens limitent l'accumulation de cellules inflammatoires au niveau du site d'inflammation et diminuent la libération des médiateurs inflammatoires (69).

En revanche, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont inefficaces pour réduire la réponse inflammatoire des affections respiratoires de type chronique comme les MPOC chez le cheval (44, 7, 219).

Les corticoïdes utilisés par inhalation ont un délai d'action de 24 à 72 heures pour l'obtention des effets bénéfiques sur l'inflammation et ne constituent donc pas le traitement d'urgence. En cas de détresse respiratoire sévère, un corticoïde à action rapide (dexaméthasone) et administré par injection sera utilisé en traitement d'attaque. Les corticoïdes par inhalation sont par contre, parfaitement indiqués comme traitement de fond stabilisateur pour prévenir l'exacerbation des crises (98) permettant ainsi d'éviter les potentielles complications dues à l'utilisation de corticoïdes par voie systémique (7, 219). De plus, quelle que soit la molécule choisie, l'amélioration clinique n'est pas toujours immédiate, en effet un délai de quelques heures à plus de 4 jours est nécessaire (69). Les corticoïdes devront être utilisés à la dose minimale efficace et leur administration, même si elle ne doit pas être prolongée inutilement, se fera sur une période de 2 à 4 semaines (115).

L'approche « traditionnelle » du traitement des MPOC est l'administration systémique des corticoïdes (69).

En cas de crise sévère, l'administration de triamcinolone, de dexaméthasone et d'isofluprédone est efficace (121, 112). La triamcinolone est utilisée chez les chevaux qui ne peuvent pas être traités quotidiennement puisque une seule dose est efficace pendant trois semaines (112), mais trois mois au minimum devront séparer deux injections afin de limiter le risque de fourbure (115). En ce qui concerne la dexaméthasone, la fonction respiratoire est améliorée en 3 jours par une administration quotidienne intraveineuse de 0,1mg/kg/jour, et en 7 jours la fonction pulmonaire revient à sa capacité initiale. La voie intramusculaire peut être utilisée à la même dose mais il existe un risque d'infection sévère au site d'injection (179). Enfin il existe une forme longue action à administrer tous les 3 jours par voie intramusculaire à la dose de 0,04mg/kg.

Classiquement on administre les doses ci-dessus durant 1 à 2 semaines puis on diminue les doses progressivement sur 2 semaines au moins puis on réalise un traitement à jours alternés sur 2 semaines encore (121).

L'administration des corticoïdes par aérosolthérapie est une alternative intéressante. Cela permet de limiter les doses et les effets secondaires, ce qui compte tenu de la longueur des traitements, est un avantage par rapport aux voies parentérales (7). Cependant, utilisés à forte dose, même par aérosol, ils produisent une dépression, rapidement réversible, de l'axe corticosurrénalien (189).

Plusieurs études ont démontré que les corticoïdes inhalés sont d'une part efficaces et d'autre part sécuritaires pour le traitement des MPOC car ils permettent une action locale avec des effets secondaires minimisés (4). Ainsi la béclo méthasone et la fluticasone se sont révélées efficaces (4), en comptant 3 à 7 jours avant de constater une amélioration clinique. En général on utilise une dose élevée durant les 2 premières semaines puis on la diminue progressivement ainsi que le rythme des administrations (4).

Il est judicieux d'administrer avant ou de façon simultanée un bronchodilatateur, en vue d'améliorer la pénétration du corticoïde au plus profond du système respiratoire. En médecine humaine, un β -agoniste associé à la béclo méthasone donne de meilleurs résultats que le doublement de la dose de béclo méthasone (103). Ceci pourrait être utilisé chez le cheval (120).

De plus, comme pour la plupart des autres substances utilisées en aérosolthérapie, il n'existe aucune AMM pour l'espèce équine (219). Les corticoïdes nébulisables utilisés en médecine humaine (béclo méthasone, bétaméthasone, budésonide, etc...) sont utilisables chez le cheval mais à des doses plus fortes, ce qui rend le traitement coûteux (7).

Pour les chevaux qui ne tolèrent pas l'aérosolthérapie, la prednisolone per os à la dose de 1 à 2mg/kg/jour est la seule alternative satisfaisante dans le traitement à long terme (219) bien qu'il n'y ait pas de tests cliniques publiés (121). Par contre la prednisone est peu utilisée dans le traitement des MPOC compte tenu de sa faible résorption digestive et de sa faible conversion en métabolite actif (prednisolone) (69).

Le choix de l'administration par voie systémique ou par inhalation se fait selon plusieurs facteurs, le traitement le moins cher étant l'injection de triamcinolone. La dexaméthasone est facile à administrer par voie systémique et améliore rapidement les signes cliniques, cette solution est actuellement fréquemment employée. L'aérosolthérapie coûte cher et nécessite beaucoup de temps mais reste sans conteste le traitement le plus sécuritaire avec des effets systémiques minimisés (121).

L'administration de corticoïdes pendant une longue période n'est pas sans risques car ces médicaments entraînent de nombreux effets secondaires. En effet l'administration systémique de corticoïdes entraînent certains effets délétères (134), et notamment les corticoïdes à action longue ou ceux à effet anti-inflammatoire puissant (115). Chez le cheval la complication principale de la corticothérapie est probablement la fourbure (inflammation du tissu réticulaire du pied du cheval) même si elle n'est pas toujours associée à la prise de corticoïdes (163). Le

mécanisme précis de l'implication des corticoïdes dans la fourbure est mal connu, mais il implique probablement une potentialisation de la vasoconstriction digitale par les catécholamines (74).

De plus, un traitement systémique par corticoïdes entraîne une immunosuppression des lymphocytes sanguins (129) et probablement des lymphocytes pulmonaires (134). Cependant l'apparition d'infections pulmonaires sévères chez le cheval auquel on administre une corticothérapie, semble peu fréquente. En effet, la plupart des bactéries sont ubiquitaires dans l'environnement des chevaux et se révèlent pathogènes seulement lorsque les défenses pulmonaires sont fortement altérées (40). De même les champignons sont des agents ubiquitaires de l'environnement d'un cheval, des maladies fongiques ont été associées à une corticothérapie (199).

En outre, les corticoïdes stimulent la néoglucogénèse dans les tissus extrahépatiques ce qui peut conduire à un effet catabolique et à une perte de poids. De plus les corticoïdes stimulent la lipolyse au niveau des tissus adipeux, les acides gras ainsi libérés peuvent être redistribués au niveau du foie et conduire à une infiltration lipidique hépatique (102).

D'autre part, les corticoïdes peuvent, notamment chez les chevaux âgés, favoriser l'apparition d'un Syndrome de Cushing (44).

Enfin, l'administration de corticoïdes supprime la sécrétion endogène de cortisol par le cortex surrénalien conduisant ainsi à une insuffisance cortico-surénalienne plus ou moins sévère, c'est la durée d'action de la molécule, sa formulation et la durée du traitement qui détermine l'intensité de cette inhibition (198).

Enfin, chez les chevaux atteints de MPOC, il peut exister une corticorésistance, indépendante de la voie d'administration (7).

C) Bronchodilatateurs

Les MPOC s'accompagnent de bronchospasmes, résultant des effets directs des médiateurs de l'inflammation et des effets indirects du système nerveux. Les bronchodilatateurs sont donc utiles dans la stratégie thérapeutique, ils agissent soit au niveau des récepteurs nerveux, soit au niveau de la cellule musculaire lisse (44, 7).

En effet, ils lèvent le spasme des fibres musculaires lisses des bronches et bronchioles. Ils sont indiqués lorsque le cheval est en dyspnée expiratoire, avec des bruits continus à l'expiration (sifflements), et que les gaz sanguins artériels sont modifiés par rapport aux normes. Ils améliorent les troubles fonctionnels associés et le bien être du cheval mais n'ont aucun effet

thérapeutique ou curatif, ils ne traitent pas l'inflammation ni l'hyperréactivité bronchique (7, 216). Ils doivent donc être associés à des corticoïdes d'autant plus que leur usage prolongé seul, induit un phénomène de rétrocontrôle négatif sur les récepteurs rendant la molécule utilisée inefficace (96). De plus, ouvrir les voies respiratoires dans un milieu riche en poussières augmente le dépôt d'allergènes dans les voies respiratoires, risquant de provoquer une aggravation de l'état clinique (7).

Le tonus bronchique étant faible voire nul chez les chevaux sains, l'usage de bronchodilatateurs chez les chevaux de sport en bonne santé en vue de « faciliter la respiration » et donc d'augmenter les capacités sportives de l'animal, n'est en aucun cas justifié (20).

Administrés par aérosolthérapie, les bronchodilatateurs ont une durée d'action limitée (quelques heures) (172), ce qui exige des administrations répétées (3 ou 4 fois par jour) en cas de détresse respiratoire prononcée pour retrouver un état respiratoire satisfaisant.

La durée du traitement et la fréquence d'administration dépendent de l'amélioration de l'état de santé : le traitement d'attaque est souvent de 4 séances par jour, réduites progressivement à deux voire une par jour, quand le bronchospasme est levé. Si les mesures hygiéniques de l'environnement sont prises, le traitement est en général arrêté dans les quinze jours (7).

Il existe trois sortes de bronchodilatateurs qui ont des modes d'action différents (44, 7). Le choix du bronchodilatateur se fera en fonction de la sévérité des symptômes respiratoires. Les chevaux en crise dyspnéique sévère nécessiteront un traitement immédiatement efficace pour rétablir une ventilation suffisante, dans ces situations d'urgence une injection d'une dose unique d'atropine ou de glycopyrrolate peut être envisagée car ces principes actifs agissent en moins de 15 minutes et la voie intraveineuse est efficace quel que soit le degré d'obstruction des voies aériennes (216). Par contre, dès que la respiration est stabilisée, le relais par des bronchodilatateurs par voie orale ou par inhalation intervient (216).

1) β 2-adrénergiques

Les β 2-agonistes se lient sur les récepteurs adrénergiques des muscles lisses et induisent ainsi la relaxation des fibres musculaires lisses (44, 7). Des études ont également démontré qu'ils ont une action sur le fonctionnement de l'ascenseur mucociliaire (212).

Le clenbutérol, l'albutérol, le salmétérol et le pirbutérol sont notamment utilisés. Les effets positifs d'aérosols de pirbutérol et d'albutérol ont été mis en évidence (68, 67). Pour le

pirbutérol, des effets secondaires du type surdosage par voie parentérale (sudation, tremblements, excitation, etc...) ont été rapportés (7). Le clenbutérol est une molécule de référence chez le cheval car il possède une AMM pour cette espèce et peut être administré par voie orale (216). Cependant, les bronchodilatateurs administrés par inhalation induisent de meilleurs résultats au niveau de la mécanique respiratoire que les bronchodilatateurs administrés par voie générale (216).

Le salmétérol, est actif pendant environ une douzaine d'heures chez l'homme, et est utilisable chez le cheval en l'administrant avec un inhalateur doseur (système actif). Sa durée d'action est donc prolongée ce qui rend son utilisation particulièrement intéressante chez le cheval, mais il ne peut pas être utilisé pour un traitement d'urgence car il met plusieurs heures à être actif (7, 216).

2) Anti-cholinergiques

La contraction des fibres musculaires lisses de l'arbre respiratoire résulte en outre d'une stimulation excessive du système nerveux parasympathique, elle peut donc être levée par l'administration d'agents anticholinergiques. Les anticholinergiques agissent donc en inhibant les effets de l'acétylcholine (88). Parmi ceux-ci, l'atropine et l'ipratropium par aérosol ont déjà été testés et leur efficacité au niveau pulmonaire a été démontrée par de nombreuses études (11). L'ipratropium bromide (dérivé de l'atropine) est le plus utilisé. Il est disponible en solution nébulisable ou en forme gazeuse pour les aérosols doseurs (185).

De plus, une étude récente a permis de tester l'efficacité du glycopyrrolate (agent préanesthésique) par aérosol (Robinul[®]), une molécule synthétique anti-muscarinique, comme agent bronchodilatateur chez le cheval, et de comparer ses effets avec ceux de l'atropine et l'ipratropium bromide (11). Cette étude a démontré que le glycopyrrolate par aérosol présente des effets bronchodilatateurs aussi rapides et aussi puissants que ceux observés par l'administration d'atropine par voie intraveineuse ou d'ipratropium bromide par aérosol de poudre sèche. De plus, le traitement est parfaitement toléré et aucun effet secondaire n'a été signalé (11). Cette molécule a donc incontestablement sa place dans la batterie thérapeutique utilisée dans le traitement des MPOC.

Enfin, le traitement d'urgence de la crise dyspnéique peut faire appel à une injection unique en intraveineuse d'atropine ou de glycopyrrolate.

3) Inhibiteurs de la phosphodiesterase (dérivés de la méthylxanthine)

Les dérivés xanthiniques (théophylline, théobromine, caféine), utilisés chez l'homme, n'ont été que peu étudiés chez les chevaux. De plus, les doses thérapeutiques sont proches du seuil de toxicité. Ils sont donc peu utilisés chez les chevaux (44, 7).

D) Diurétiques

Le furosémide est connu chez l'homme comme agent préventif pour l'asthme d'effort et pour les réactions asthmatiformes induites des allergènes (24, 25).

Chez le cheval, l'effet de ce médicament au niveau des voies respiratoires est peu évident. Il permettrait d'améliorer la mécanique ventilatoire chez certains chevaux souffrant de MPOC en diminuant la résistance pulmonaire et en augmentant la compliance dynamique (217, 33).

Un effet bronchodilatateur a été démontré lors de son administration en intraveineuse (1 mg/kg de poids vif) ou par aérosol chez des chevaux en bronchospasme (84). L'utilisation de ce produit chez le cheval reste en pratique extrêmement faible, à l'avantage d'autres bronchodilatateurs.

E) Médicaments de l'ascenseur mucociliaire : facilitateurs de la clairance mucociliaire

L'efficacité de l'ascenseur mucociliaire est dépendante de la viscosité, de la quantité de mucus, et de l'activité des cils, qui peuvent être modifiées par des pathologies comme la MPOC (84). Les médicaments de l'ascenseur mucociliaire ont donc leur place dans la stratégie thérapeutique mise en place pour le traitement des troubles respiratoires chroniques comme les MPOC, ils peuvent en être associés aux bronchodilatateurs et aux anti-inflammatoires (45).

Les substances destinées à rétablir une clairance pulmonaire normale sont utilisées comme traitement d'appoints. La voie la plus efficace est l'aérosol par son action in-situ (7).

1) β 2-adrénergiques

Ils facilitent l'expectoration du mucus en stimulant l'activité des cils, et donc l'efficacité de l'ascenseur mucociliaire (216).

2) Fluidifiant, expectorant

La dembrexine est utilisée comme traitement d'appoint mais sans preuve scientifique de son efficacité (22, 118, 192).

3) Modificateurs des sécrétions et autres médicaments utilisés

La N-acétylcystéine, les aérosols de sérum physiologique et d'huiles essentielles sont les plus utilisés, sans avoir été étudiés objectivement pour analyser leurs efficacités respectives (22, 118, 192).

Les solutions iodées sont supposées avoir un effet bénéfique sans que leur efficacité en aérosol ait été comprise et documentée. Ainsi, la polyvidone iodine à 1% est utilisée sur le terrain en tant qu'adjuvant pour améliorer la clairance pulmonaire et éviter les complications fongiques et bactériennes, et ce malgré un manque d'informations dans la littérature quand à son mode d'action et à ses effets cliniques lors de son administration par aérosol (7).

Au final, seul l'effet favorable et significatif du clenbéturol sur la clairance des chevaux atteint de MPOC a été démontré (212).

4) Mucolytique : la bromhexine

La bromhexine est un mucolytique commercialisé depuis presque 30 ans maintenant chez l'animal. La priorité ayant été donnée aux médicaments capables de soulager rapidement le cheval (bronchodilatateurs, anti-inflammatoires), son usage est devenu moins fréquent au fil des années. Cependant, des études récentes menées notamment chez l'animal, pourraient entraîner une recrudescence de sa prescription (45).

a) Pharmacocinétique

Sa biodisponibilité par voie orale est inférieure à 10% en raison d'une dégradation partielle dans le tube digestif et d'un effet de premier passage hépatique important. La forme injectable semble donc être la plus appropriée (61).

Posologie	
Voie intramusculaire	Voie orale
0,1 à 0,3 mg/kg/jour	0,5 mg/kg/jour
Pendant 5 jours afin de maintenir une concentration locale suffisante et d'obtenir une amélioration clinique	

Comme toutes les bases faibles liposolubles, la bromhexine se distribue largement dans l'organisme, son métabolisme est rapide et intense. Chez les chevaux, les deux métabolites principaux sont l'hydroxybromhexine et la desmethylbromhexine. L'ambroxol est produit en moindre quantité (61).

Son élimination s'effectue par voie rénale et biliaire (61).

En terme d'effet indésirable, seule une légère irritation gastro-intestinale avec une diarrhée passagère, a été décrite (45).

b) Pharmacodynamie

α) Action mucolytique

La bromhexine fluidifie le mucus par une action réductrice des ponts qui relient les chaînes glycoprotéiques entre elles. La viscosité du mucus est donc diminuée ce qui favorise l'activité de l'ascenseur mucociliaire et l'expectoration des sécrétions lors des accès de toux ou d'éternuements (111). Il faudra donc préciser au propriétaire du cheval, qu'une augmentation temporaire du jetage peut précéder l'amélioration de l'état clinique de son cheval.

β) Action mucorégulatrice

La bromhexine modifie également les sécrétions par une action directe sur les cellules glandulaires. La viscosité du mucus est donc normalisée, le volume de l'hydrophase augmente et la perméabilité de la muqueuse s'accroît (111). De plus, plusieurs études ont démontré la capacité de la bromhexine à augmenter la concentration locale des antibiotiques dont l'administration simultanée avec les autres traitements des MPOC, peut dans certains cas seulement s'avérer nécessaire (111).

γ) Action immunomodulatrice

Diverses études ont récemment démontré l'intérêt de la bromhexine et surtout de l'ambroxol dans la modulation de la réaction inflammatoire des voies respiratoires, en particulier dans les affections d'origine allergique comme les MPOC (2). Ainsi lors d'une stimulation par des allergènes ou par des endotoxines l'ambroxol :

- inhiberait la dégranulation des mastocytes et des basophiles
- diminuerait la libération d'histamine et de leucotriènes LTB4 et LTC4
- réduirait la production de cytokines comme l'IL-4 et l'IL-13
- augmenterait la libération d'IL-12 et favoriserait ses actions immunomodulatrices

- diminuerait la production des radicaux libres oxygénés (45, 2)

F) Inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire

Les mastocytes sont des cellules inflammatoires dont le nombre augmente lors des MPOC, leur dégranulation entraîne la libération de médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, des leukotriènes, des cytokines. C'est pourquoi l'usage de substances inhibant cette dégranulation pourrait être intéressante en complément d'une corticothérapie afin d'en réduire la durée ou dans le cadre de la prophylaxie (219).

Chez l'homme, le cromoglycate de sodium empêche la dégranulation mastocytaire et donc la décharge de médiateurs au niveau des fibres musculaires lisses. Il est utilisé en traitement préventif du bronchospasme allergique. Chez le cheval, les expérimentations ont montré des conclusions contradictoires en cas d'exposition aux poussières (94, 200, 209).

L'évolution de la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MPOC chez le cheval permet de reconsidérer l'influence des mastocytes dans cette affection, et engendre donc une approche nouvelle en ce qui concerne l'intérêt des traitements stabilisateurs de la membrane cellulaire (7).

G) Antibiotiques

Compte tenu de l'affaiblissement des mécanismes de défense pulmonaire associé à l'inflammation, des complications bactériennes surviennent parfois lors de MPOC. L'usage d'antibiotiques sera donc nécessaire dans certains cas. De plus, les antibiotiques permettent également de prévenir des risques d'infections secondaires à l'immunosuppression engendrée par la corticothérapie (44, 218). Afin d'obtenir une bonne efficacité et d'éviter l'émergence d'espèces résistantes, les antibiotiques doivent être donnés à posologie et durée suffisantes (44, 218).

Cependant les spécificités des équidés rendent l'antibiothérapie plus problématique que dans d'autres espèces. La fragilité de la flore intestinale du cheval a pour effet d'engendrer un risque de diarrhée attaché à toute antibiothérapie, notamment, mais pas exclusivement, lors d'une administration *per os* (7).

La plupart des protocoles préconisent l'administration des antibiotiques par injection, avec nécessité de doses importantes compte tenu du poids de l'animal, ce qui engendre des coûts élevés. Pour cette raison, il y a des risques de sous-dosage ou de raccourcissement des traitements, propices aux résistances. De plus, des injections répétées peuvent générer des

lésions veineuses ou musculaires. Enfin, la biodisponibilité des thérapies antimicrobiennes par injection ou voie orale est faible au niveau des voies aériennes (7).

Des molécules comme la pénicilline G procaïne, l'association triméthoprime-sulfamide, la gentamycine ou le ceftiofur font partie des antibiotiques les plus fréquemment prescrits (IV, IM, *per os*, ou par nébulisation) (44) dans le cadre des MPOC. Chez le cheval, l'administration de gentamycine par aérosol a démontré de bons résultats ; les concentrations d'antibiotiques dans le liquide de LBA étaient de 5 à 10 fois supérieures à celles obtenues avec une administration par injection, pour une dose administrée 3 fois inférieure (150, 151).

Cette liste est non exhaustive, mais le caractère infectieux n'intervenant que comme une complication de cette pathologie, notre étude ne détaillera pas davantage les anti-infectieux.

L'association d'antibiotiques et de corticoïdes peut être réalisée en cas de MPOC compliquée d'une surinfection bactérienne pulmonaire, on peut alors administrer des corticoïdes par inhalation quelques jours après le début du traitement antibiotique parentéral si la clinique et les examens de laboratoire relatifs à l'infection pulmonaire le permettent.

H) Substances peu ou pas employées

Les anti-histaminiques sont largement utilisés en médecine humaine dans le traitement des affections respiratoires allergiques. Chez le cheval, ils s'avèrent totalement inefficaces puisque l'histamine n'est pas médiateur majeur de l'inflammation impliqué dans cette maladie (219) et ne sont donc pas utilisés.

Les antitussifs ne sont pas thérapeutiques dans le cadre des MPOC et sont parfois même contre indiqués puisque la toux participe aux mécanismes de défense de l'arbre pulmonaire. Leur utilisation est donc rarissime pour le traitement des MPOC chez le cheval sauf si la toux est difficile à juguler lors d'irritation extrême. Dans ce cas, l'usage de médicaments de type morphinique aux doses usuelles (morphine, butorphanol) et à court terme, peut être envisagé (219).

I) Les médecines alternatives

1) Homéopathie

Lors d'une crise dyspnéique de MPOC les médicaments utilisés sont :

- *Aconit* 15 CH : 1 dose à donner des les premiers signes cliniques
- *Bryonia* 9 CH : 10 granules le soir à associer à *Squilla maritima* 5 CH

- Si une origine allergique est soupçonnée, on donne plutôt *Arsenicum album* 9 CH : 10 granules 1 soir sur 2 en alternance avec *Poumon histamine* 9 CH : 10 granules 1 soir sur 2 jusqu'à amélioration des symptômes

En cas de récurrence, on administrera *Tuberculinum* (T.K.) 15 CH : 1 dose à renouveler tous les mois pendant 1 an. De plus, on adapte alors le traitement en fonction des symptômes. Par exemple, si on constate une bronchoconstriction, une dyspnée et du jetage, avec une périodicité annuelle, on donnera *Ipeca* 5 CH : 10 granules 3 à 4 fois par jour les 2 premiers jours puis 5 granules matin/midi/soir jusqu'à disparition des symptômes (62, 173).

2) Oligothérapie

Le traitement de la crise associe :

- Manganèse : régulateur de la composante allergique par atténuation de l'hypersécrétion, 1 prise par semaine. En cas d'aggravation, interrompre le traitement pendant 10 jours puis reprendre à la posologie d'1 prise toutes les 2 semaines pendant 6 mois
- Soufre : 1 prise le matin, 6 jours par semaine pendant 6 mois. On peut diminuer la fréquence des prises si on constate une amélioration
- Phosphore : qui permet de contrôler la crise et l'éventuelle aggravation due au Manganèse, 1 prise par jour, 6 jours par semaine pendant 6 mois (173)

Le traitement de fond est composé de :

- Cuivre : 1 prise 3 fois par semaine, 3 semaines par mois pendant 6 mois
- Cuivre-Or-Argent : dans les cas graves avec insuffisance respiratoire et atteinte de l'état général, 1 prise 2 fois par semaine, 3 semaines par mois pendant 6 mois
- Soufre : 1 prise 2 fois par semaine, 3 semaines par mois pendant 6 mois, à donner seul 5 minutes après Manganèse-Cuivre (173)

3) Acupuncture

Selon la médecine traditionnelle chinoise, la maladie inflammatoire chronique des petites voies respiratoires serait due à un déséquilibre du mouvement du Qi des Organes par l'intervention d'une énergie perverse comme le Vent, le Froid ou des Glaires Chaleur.

La stimulation de certains points d'acupuncture permettrait d'intensifier la production de deux neuropeptides gastro-intestinaux qui interviennent dans la régulation de la microcirculation

pulmonaire, la dilatation des voies aérifères et la production des sécrétions bronchiques (en terme de quantité et de consistance).

De nombreux points d'acupuncture sont utilisés pour traiter cette maladie. Le traitement habituel consiste en 4 à 8 séances d'acupuncture classique de 15 à 20 minutes à intervalles de 3 à 4 jours (26).

D'autres auteurs semblent penser que les MPOC correspondraient à une altération de la fonction respiratoire et recommandent donc d'agir en tonification sur le Poumon à partir du point V.13 (26).

Ces médecines naturelles sont complémentaires des traitements allopathiques classiques mais ne les remplacent pas. Elles peuvent être utilisées en parallèle ou comme une alternative aux échecs thérapeutiques.

J) Mesures préventives complémentaires

La vaccination contre la rhinopneumonie, bien que non obligatoire, est indispensable en particulier dans les écuries d'élevage avec des poulinières, et devra se faire une fois par an. De même une vaccination annuelle contre la grippe équine est nécessaire (en général couplée avec le vaccin contre le tétanos).

La vermifugation doit être réalisée régulièrement, 4 fois par an c'est-à-dire à chaque changement de saison pour tous les chevaux, qu'ils vivent au pré ou au box avec des sorties au paddock (44, 218).

Conclusion

La modification des conditions environnementales bien qu'indispensable à la guérison du cheval, n'est pas toujours suffisante pour enrayer totalement la maladie. La mise en place de traitements médicaux correctement ciblés est donc nécessaire. Néanmoins, certaines des molécules citées plus haut (notamment le clenbutérol, les corticoïdes) étant considérées comme des dopants par la Fédération International d'Equitation, sont interdits lors des compétitions, leur utilisation doit donc être pertinente. Les cavaliers et l'équipe soignante devront donc, si l'utilisation de ces molécules est nécessaire, renoncer à l'engagement sportif, au moins temporairement, du cheval. De plus, le milieu équestre n'échappant pas, comme la plupart des milieux sportifs, au phénomène de dopage volontaire, il appartient entre autres au

pharmacien de contrôler le bon usage qui est fait de ces substances et de lutter contre leur détournement à des fins de tricherie.

D'autre part, il est important de souligner que la poursuite des recherches sur les maladies chroniques des petites voies respiratoires est actuellement très active. L'objectif étant d'apporter une meilleure connaissance des facteurs étiologiques et des mécanismes physiopathologiques impliqués, les recherches permettent d'entrevoir des possibilités nouvelles de traitements contre ces maladies largement répandues.

II. Gestion de l'environnement des chevaux atteints de MPOC

A) Clairance pulmonaire et maladies respiratoires

L'altération de la clairance pulmonaire en cas de MPOC est un fait trop souvent méconnu des propriétaires de chevaux bien que les vétérinaires communiquent de plus en plus sur le sujet. Les chevaux atteints de troubles respiratoires récurrents laissés dans un environnement riche en poussières toussent plus fréquemment, présentent souvent du jetage nasal et récupèrent plus difficilement après l'effort. Ils risquent de développer une sensibilité vis-à-vis de certains allergènes inhalés (8).

Les mesures hygiéniques et notamment le maintien des chevaux dans un environnement indemne de poussières, sont donc incontournables dans la prise en charge thérapeutique des chevaux atteints de MPOC.

B) Allergènes et poussières respirables

Les particules inhalées au sein d'une écurie sont constituées d'un mélange complexe de matériels organiques et inorganiques.

Trois points sont à considérer en terme d'inhalation de particules :

- la quantité de particules inhalées
- la proportion de particules respirables c'est-à-dire celles dont le diamètre est inférieur à 5μ et qui atteignent donc le système respiratoire profond
- la composition des poussières, ce sont les agents pro-inflammatoires (micro-organismes, endotoxines, protéinases, allergènes) qui sont les plus néfastes (8)

L'alimentation et la litière constituent les principales sources de poussières dans une écurie, à fortiori si elles sont de mauvaise qualité voire moisies.

De plus, le fait de nettoyer les écuries provoque une mise en jeu de concentrations de poussières de l'ordre de 10 à 15 mg/m³ dont 20 à 60 % sont respirables, le cheval inhale alors 12 millions de particules à chaque inspiration (8).

L'éviction du foin associé à d'autres mesures hygiéniques permettraient de réduire cette exposition de 90% (8).

C) Détermination des polluants respirables

La qualité de l'air respiré est fonction de :

- la charge totale en poussières
- la quantité de poussières respirables
- la composition des poussières

Diverses études ont été menées à partir d'échantillons d'air provenant de l'environnement des chevaux afin d'apprécier la qualité de l'air in situ (239), les résultats sont donnés en mg/m³. D'autres études se sont appuyées sur des échantillons provenant de litière ou de fourrage (221) afin d'en déterminer la qualité, les résultats sont exprimés en nombre de particules/L d'air.

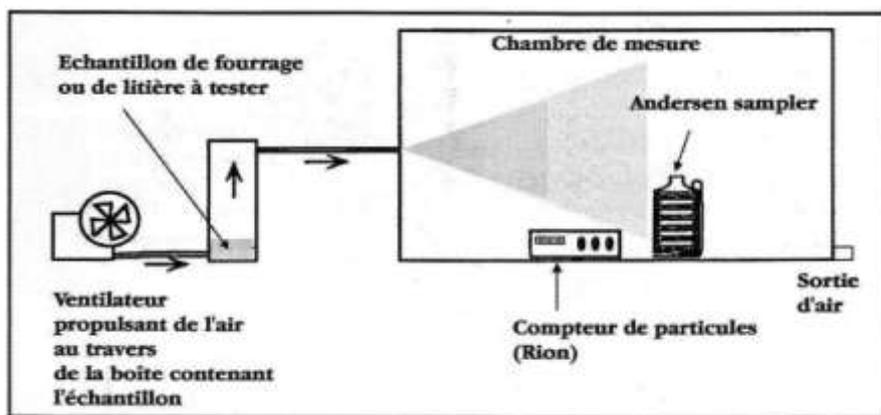


Figure 68. Schéma du montage utilisé par Vandemput et al. (238) pour standardiser les appréciations qualitative et quantitative des poussières contenues dans divers fourrages et litières (8)

1) **Détermination de la charge en poussières totales et respirables**

Au cours de plusieurs études, le Compteur à particules Rion a été utilisé afin d'identifier précisément en fonction de leur taille toutes les particules qui traversent un faisceau de lumière. La limite de ce système est qu'il ne permet pas de distinguer les poussières organiques des poussières inorganiques (8).

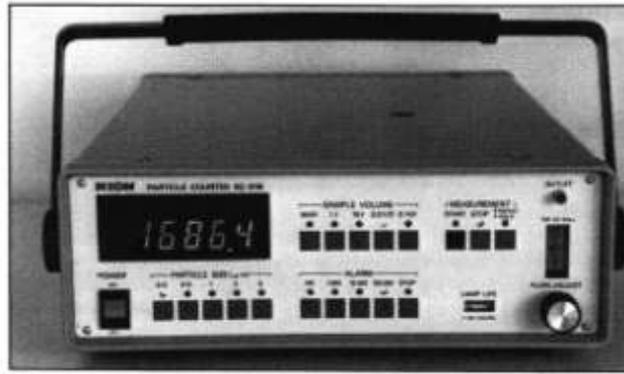


Figure 69. Compteur à particules Rion (8)

2) Détermination des composants de la poussière respirable

Certains laboratoires mettent à disposition des kits prêts à l'emploi pour la détection des endotoxines (146), des β -glucanes et des allergènes (239).

Un Impacteur en cascade type Andersen Sampler permet par la mise en culture des poussières, la détermination des bactéries et des moisissures. Cependant la mise en culture ne permet pas la détection des micro-organismes morts qui conservent pour autant leurs propriétés antigéniques et pro-inflammatoires (8).

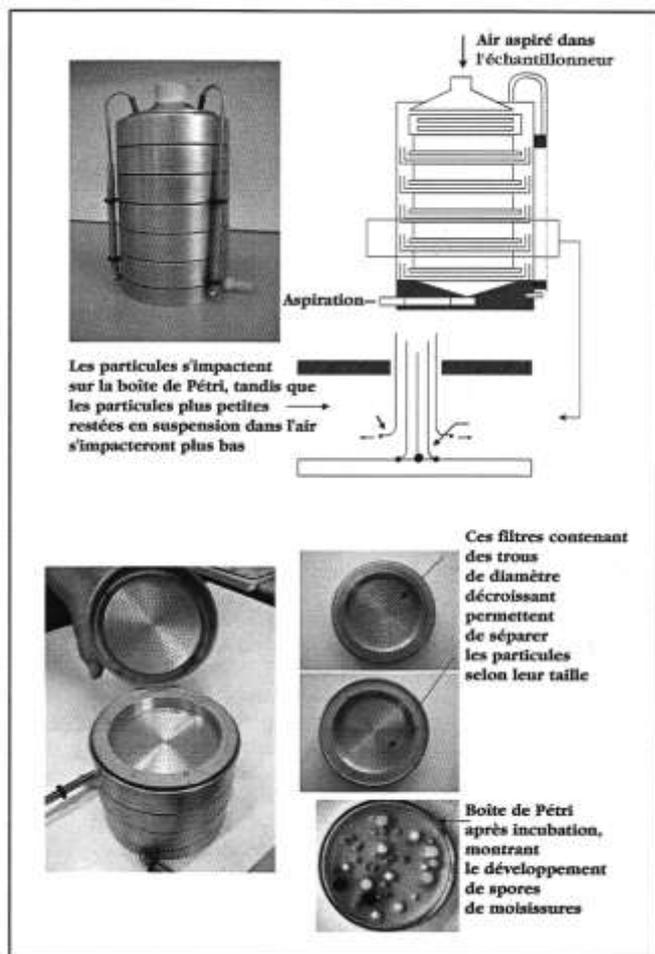


Figure 70. Impacteur en cascade modèle d'Andersen, utilisé pour déterminer la composition biologique des poussières. Il permet de déposer des particules sur les boîtes de Pétri en les séparant en fonction de leur taille (8)

3) Standardisation du moment et de la localisation de l'échantillonnage

Le cheval passe de longues périodes avec les nasaux immergés dans la litière et le fourrage. Les prélèvements doivent donc se faire grâce à un dispositif décrit par Woods *et al.* (239) qui permet de prélever les poussières au niveau de la zone où les nasaux du cheval sont la plupart du temps (« zone d'inhalation »), les études démontrent d'une part que la quantité de poussières y est jusqu'à 20 fois supérieure par rapport au reste du box, et d'autre part que la période la plus critique correspond au nettoyage des boxes et des écuries (239).

La réduction de la charge en particules respirables constitue donc la meilleure façon de traiter et d'anticiper les troubles respiratoires chez le cheval. Plusieurs études ont démontré l'importance de la mise en œuvre de ces mesures permettant une restauration clinique et fonctionnelle de l'état de santé du cheval.

Deux méthodes sont utilisées pour réduire la charge en poussière au sein d'une écurie. On peut d'une part réduire son apport en modifiant l'alimentation et la litière du cheval. Et

d'autre part on peut augmenter l'élimination de cette poussière en intensifiant la ventilation des locaux. L'idéal étant de combiner les deux méthodes.

D) Management hygiénique de l'environnement

1) La mise au pré/paddock

La meilleure solution consiste à mettre le cheval le plus souvent que possible voire en permanence au pré. En cas de crise, une amélioration de la clinique sera notée au bout d'une semaine maximum (65). Malheureusement cette mesure n'est pas envisageable pour les chevaux de sport qui font l'objet de peu de sorties en extérieur en totale liberté afin de limiter au maximum le risque de blessure accidentelle (222).

2) Fourrages de bonne qualité

La mise à disposition d'un foin pauvre en aéro-polluants est nécessaire dans ce contexte. Les foins qui sont bottelés lorsque que les fibres sont encore humides seront de très mauvaise qualité ; le cœur de la botte atteindra une température voisine de 50 à 60°C (41) ce qui favorisera le développement de micro-organismes tels que des moisissures dont les spores rejoindront sans problème les bronchioles lors de la consommation de ce foin (110).

Distinguer un foin de bonne qualité d'un foin de qualité médiocre simplement à l'œil nu est impossible. Seule l'analyse chimique de fibres du foin en question, permet une appréciation de sa qualité.

Beaucoup de propriétaires n'ayant pas recours à une analyse de leur foin, utilisent la technique de trempage afin de diminuer la charge en poussières. Cette technique est contraignante puisque le foin doit tremper plusieurs heures et que l'eau de trempage doit être changée très régulièrement voire quasi systématiquement. De plus, elle réduit la qualité nutritive du foin. Enfin si elle aide à maintenir en bon état de santé un cheval déjà en rémission, elle améliore rarement la symptomatologie d'un animal en phase aigue.

Idéalement le foin devra donc être supprimé et remplacé par un équivalent (8).

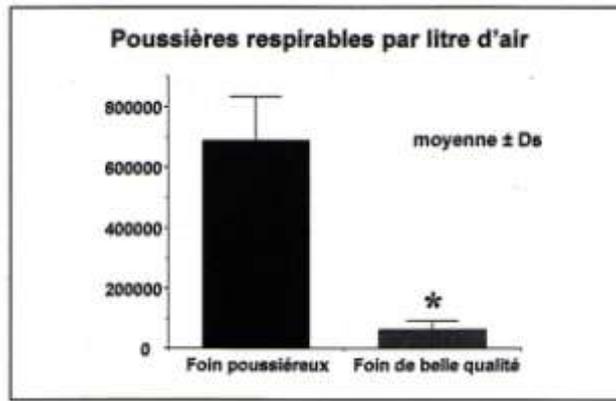


Figure 71. Poussières respirables par litre d'air. Mesure réalisée à partir de foin moisi et de foin de bonne qualité (221)

L'utilisation de luzerne constitue une solution mais présente des inconvénients. D'une part cet aliment est moins appétent, d'autre part il ne satisfait pas le comportement alimentaire du cheval (mastication 16 heures par jour) et peut donc contribuer à l'apparition de tics d'ennui (8).

L'ensilage d'herbe préfané semble être actuellement la meilleure alternative au foin traditionnel (221, 222), car il présente le double avantage d'être pauvre en poussières respirables et en allergènes, et d'être très apprécié par les chevaux. De plus en plus d'écurie ont recours à ce type de fourrage, y compris pour des chevaux exempts de problèmes respiratoires et ce dans un but de prévention.

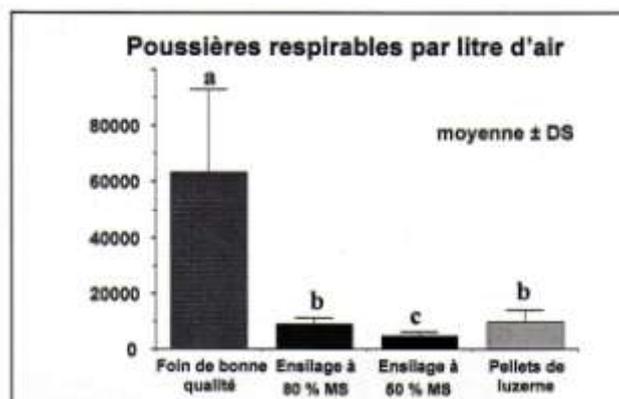


Figure 72. Poussières respirables par litre d'air dans différents types de fourrages. Les moyennes avec des lettres différentes sont significativement différentes (43)

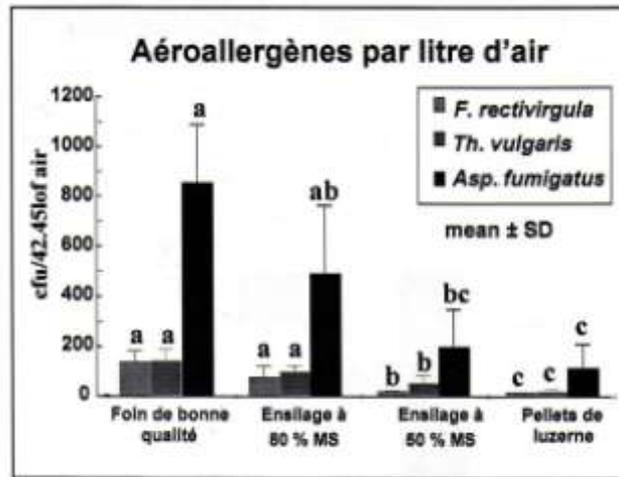


Figure 73. Aéro-allergènes par litre d'air dans différents types de fourrages. Concentration en spores d'*Aspergillus fumigatus*, de *Faenia rectivirgula* et de *Thermoactinomyces vulgaris*. Les chiffres sont exprimés en nombre d'unités formant des colonies (cfu) par volume d'air. Les moyennes avec des lettres différentes sont significativement différentes (43)

3) Concentrés de bonne qualité

Le choix d'un granulé de bonne qualité est essentiel même s'il ne constitue pas la principale source d'apports d'agents respirables. Certains propriétaires humidifient les concentrés ou y ajoutent de la mélasse avant la distribution afin de minimiser l'inhalation de poussières respirables lors des repas (8).

4) Litières de bonne qualité

Une paille humide présente le même type de microflore qu'un foin de mauvaise qualité. De plus, même si une paille s'avère peu poussiéreuse, elle peut si elle n'est pas changée régulièrement devenir le siège de développement de spores de moisissures ou d'endotoxines. Ce type de problème peut également se rencontrer au sein des écuries chaudes, humides et peut ventilées et ce malgré un changement régulier de la litière. D'autre part, lors de sa mise en place, la paille ne devra pas être secouée mais seulement étalée sur le box, et le box devra être maintenu dans un état de propreté suffisant (8).

Des litières alternatives ont peu à peu vues le jour. Les copeaux de bois ou de papier ainsi que la tourbe sont de bons absorbants (221, 230) mais présentent les mêmes inconvénients que la paille s'ils ne sont pas entretenus régulièrement (42). De plus si les copeaux de bois sont non dépoussiérés, ce qui est le cas de la majorité des produits distribués actuellement sur le marché, ils contiennent plus de poussières respirables qu'une bonne paille (221).

Si la paille de lin présente l'avantage de contenir une charge de poussières minimale, elle peut si elle est consommée par le cheval provoquer une obstruction des voies digestives. Pour cette

raison, beaucoup de propriétaires l'utilisent en la mélangeant à une autre litière, annulant ainsi son avantage en terme d'inertie (8).

Les copeaux de bois larges dépoussiérés (106), le carton et les litières synthétiques constituent donc la solution la plus conseillée actuellement par les vétérinaires. Elles nécessitent un entretien journalier voire pluri-journalier et un investissement plus important que la paille traditionnelle. Pour ces deux raisons, peu de professionnels y ont encore recours (207).

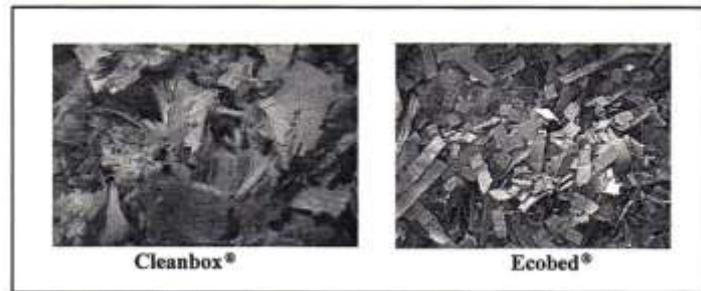


Figure 74. Litières en lamelles de carton (Ecobed) et en copeaux de bois larges et dépoussiérés (Cleanbox) qui sont actuellement les litières les plus appropriées pour le contrôle de l'environnement (8)

Enfin quelque soit la litière utilisée, le box devra en contenir une bonne épaisseur afin que le cheval ne se couche jamais sur un sol froid (8).

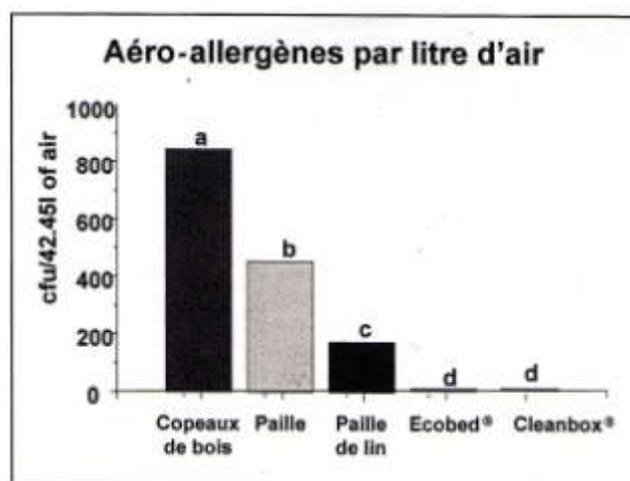


Figure 75. Aéro-allergènes par litre d'air dans différents types de litières : concentration en spores viables d'*Aspergillus fumigatus*, de *Faenia rectivirgula* et de *Thermoactinomyces vulgaris*. Les chiffres sont exprimés en nombre d'unités formant des colonies (cfu) par volume d'air (221, 106)

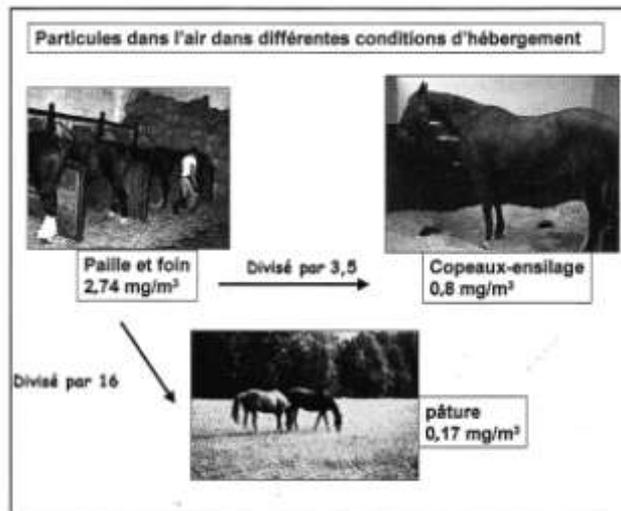


Figure 76. Concentration en particules mesurée dans différentes conditions d'hébergement (8)

5) Ventilation optimisée des écuries

Le minimum requis est l'ouverture en permanence de la partie supérieure du box de cheval. L'idéal est de réaliser en plus des ouvertures au niveau des murs (0,3 m²/cheval) et du toit (0,15 m²) permettant un système de ventilation optimisé (190).

Il est nécessaire de préciser au propriétaire d'un cheval atteint de MPOC que cette mesure seule ne suffira pas à réduire la quantité de particules inhalées par le cheval. C'est la combinaison des différentes mesures vues précédemment qui permettra une amélioration.

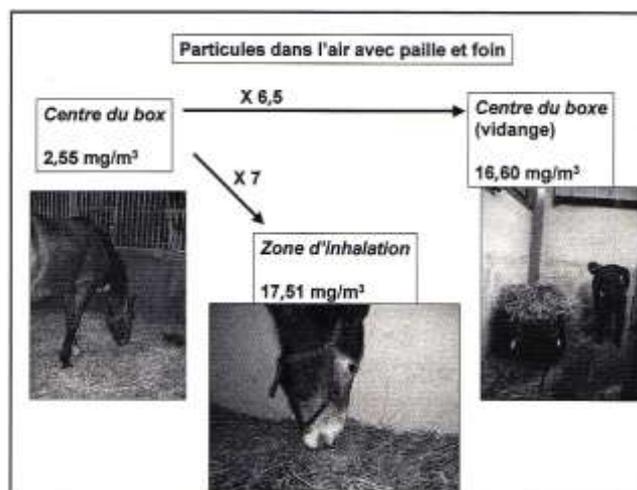


Figure 77. Particules dans l'air avec paille et foin : concentration mesurée dans des conditions conventionnelles à différents endroits du box et à différents moments de la journée (8)

6) Gestion de la température interne du cheval

Le cheval qui vit en permanence au box, est par définition peu mobile et ne dispose donc que de peu de moyens pour maintenir sa température corporelle. La proximité des congénères ne suffit pas à le maintenir au chaud lors de la période froide. L'utilisation pertinente de couvertures est donc conseillée afin de maintenir le cheval au chaud sans provoquer de sudation excessive.

D'autre part, le cheval ne devra jamais être exposé à des courants d'air, il suffit donc de fermer certaines portes de l'écurie pour éviter ceux-ci (8).

7) Management de l'environnement proche

L'ensemble de l'écurie à savoir les box adjacents et les couloirs ne doivent pas pouvoir constituer de source de recontamination. Ils doivent donc bénéficier des mêmes mesures hygiéniques afin de maintenir le cheval atteint de MPOC en phase de rémission. Le foin, la paille, le fumier et autres matériaux organiques ne devront pas être stockés à proximité des box. Une nouvelle exposition même minime peut suffire à provoquer un nouvel état inflammatoire au niveau des poumons, dont la régression peut prendre des jours voire des semaines. Toutes les écuries devraient d'ailleurs faire l'objet d'autant d'hygiène quand on connaît la sensibilité des chevaux au niveau respiratoire (8).

III. Exercice contrôlé

Pour un cheval atteint de MPOC, le vétérinaire ne recommandera pas la mise au box complète sans activité physique. En effet, une activité physique quotidienne et légère permettra d'améliorer la ventilation et la perfusion pulmonaire, de provoquer une bronchodilatation naturelle favorable, de stimuler la clairance mucociliaire et les défenses immunitaires (217, 183). L'équilibre doit donc être trouvé entre une activité de faible intensité ne permettant pas la mise en jeu des mécanismes favorables, et un exercice de trop forte intensité qui ne fera que fatiguer le cheval, compromettant ainsi la rémission de l'inflammation des voies respiratoires et par là même sa guérison (217). On comprend donc que c'est le niveau d'atteinte du cheval qui dicte l'intensité de l'activité à réaliser.

A noter qu'un cheval en pleine crise dyspnéique de MPOC ne suivra pas ce protocole, il sera laissé dans un premier temps, au repos complet en box ventilé et exempt de sources d'agents nocifs, jusqu'à restauration d'une capacité et d'un rythme respiratoire meilleurs. L'activité physique sera reprise dans un deuxième temps et très progressivement (159).

CONCLUSION

Depuis une dizaine d'année l'engouement du grand public pour les sports équestres est très net. Cette tendance entraîne dans son sillage à la fois une multiplication des centres équestres et l'envie pour de nombreux particuliers d'accueillir chez eux un ou plusieurs équidés, avec en parallèle le développement des épreuves sportives pour satisfaire ces nouveaux amateurs et la multiplication des petits éleveurs de chevaux. Tous ces paramètres concomitants génèrent une augmentation considérable de la population équine et une présence diffuse de cette population dans les nombreuses zones de loisirs qu'elles soient urbaines, de bord de mer, ou de campagne. De plus, les progrès en terme de médecine vétérinaire, de nutrition équine et de management des chevaux ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie de cette population équine, provoquant l'émergence de « pathologies gériatriques » chez le cheval.

Il est donc nécessaire, comme nous l'avons évoqué dans notre introduction, qu'une information de proximité sur les pathologies propres aux chevaux soit accessible au plus grand nombre : en relation constante avec sa clientèle le pharmacien est donc en très bonne place pour jouer ce rôle. C'est ainsi que dans certaines pharmacies les « pôles vétérinaires » dispensent, comme pour la population canine ou féline, une information de qualité sur les équidés concernant l'hygiène de vie, les aliments, les vermifuges, les pathologies courantes etc Bien que la dispensation des médicaments vétérinaires ne s'exerce pas exclusivement à l'officine depuis le partage du monopole pharmaceutique avec les vétérinaires, le rôle de conseil du pharmacien en ce qui concerne la médecine vétérinaire peut s'exercer au sein de nos officines. Dans le cadre des MPOC, si le pharmacien est amené à délivrer les médicaments concernés, il expliquera en détail le rôle de chacun et le fonctionnement du matériel utilisé. De plus, le pharmacien rappellera à son client l'importance des mesures hygiéniques environnementales et de la mise en place d'un programme d'entraînement adapté.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-ADAMS D.R., DIETER DELLMANN H., 1998, Respiratory System dans *Textbook of Veterinary Histology* DELLMANN H., EURELL J., 148-163P
- 2-AIHARA M. *et al.*, 2000, Effects of N-acetylcysteine and ambroxol on the production of IL-12 and IL-10 in human alveolar macrophages dans *Respiration* **67(6)** : 662-671P
- 3-AINSWORTH D.M., BILLER D.S., 1998, Respiratory System dans *Equine Internal medicine* (REED S.M., BAYLY W.M., Eds), 1st ed. SAUNDERS W.B.; Philadelphia
- 4-AMMANN V.J. *et al.*, 1998, Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet. J.*, **30** : 152-157P
- 5-ARRUDA L.K. *et al.*, 1992, *Aspergillus fumigatus* : identification of 16, 18 and 45 kDa antigen recognised by human IgG and IgE antibodies and murine monoclonal antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **89** : 1166 -1176P
- 6-ART T. *et al.*, 1998, Does an acute COPD crisis modify the cardiorespiratory and ventilatory adjustment to exercise in horses? *J. Appl. Physiol.*, **84** : 845-852P
- 7-ART T. *et al.*, 2004, Aspects pratiques de la thérapie par aérosol chez le cheval. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 105-114P
- 8-ART T., LEKEUX P., 2004, Gestion de l'environnement du cheval souffrant de troubles respiratoires. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36**: 115-122P
- 9-ART T. *et al.*, 1999a, Indices of oxidation stress in blood and pulmonary epithelium lining fluid in horses suffering from recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.*, **31** : 397-401P
- 10-ART T. *et al.*, 1999b, Cardiorespiratory measurements and indices of oxidative stress in exercising COPD horses. *Equine Vet. J.*, **30** : 83-87P
- 11-ART T. *et al.*, 2003, Effets fonctionnels respiratoires induits par l'inhalation du glycopyrrolate chez le cheval poussif en crise. *AVEF*, 521P
- 12-AUGHEY E., FRYE F.L., 2001, Respiratory System dans *Comparative veterinary histology with clinical correlates*, 82-83P
- 13-BACHA W.J., 2000, Respiratory System dans *Color Atlas of Veterinary Histology*. 180-185P
- 14-BAGGIOLINI M., CLARK-LEWIS I., 1992, Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine (Review) (38 refs). *FEBS Lett.* **307** : 97-101P
- 15-BAILEY *et al.*, 1999, Impact of injuries and disease of a cohort of two- and three-year-old Thoroughbreds in training. *Vet. Rec.*, **145** : 487-493P

- 16-BANKS W.J.**, 1981, Respiratory System dans *Applied Veterinary Histology*, 439-455P
- 17-BARNES P.J. et al.**, 1991 a et b, Neuropeptides in the respiratory tract : Part I & II. *American review of Respiratory Disease*, **144** : 1187-1198P et 1391-1399P
- 18-BARNES J.P.**, 1996, Pathophysiology of asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **42** : 3-10P
- 19-BARONE R.**, 1976, Appareil respiratoire dans *Anatomie comparée des mammifères domestiques – Tome III – Splanchnologie : fœtus et ses annexes – Fascicule I : appareil digestif – appareil respiratoire* , 597-839P
- 20-BAYLY W.M. et al.**, 2001, Effects of inhalation of albuterol sulphat, ipratropium bromide and furosemide on breathing mechanics and gas exchange in healthy exercising horses. 2nd Ed *Equine Vet. J.*, **33** : 302-310P
- 21-BEADLE R.E. et al.**, 2002, Interleukin-4 and interferon-gamma gene expression in summer pasture-associated obstructive pulmonary disease affected horses. *Equine Vet. J.*, **34** : 389-394P
- 22-BENTZ B.G. et al.**, 1996, Treatment of guttural pouch empyema with acetylcysteine irrigation. *Equine Pract.*, **18** : 33-35P
- 23-BERTALANFLY F.D.**, 1964, Respiratory tissue : structure, histophysiology and cytodynamics I, Review and basic cytomorphology. *Int. Rev. Cytol.*, **16** : 233P
- 24-BIANCO S. et al.**, 1988, Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled frusemide, *Lancet*, **2(8605)**: 252-255.
- 25-BIANCO S. et al.**, 1989, Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N. Engl. J. Med.*, **321(16)** : 1069-1073P
- 26-BINDER-VERHAAREN S.**, 2000, Complémentarité de l'acupuncture et de l'homéopathie dans le traitement des maladies respiratoires chez le cheval dans *Toulouse, Université Paul Sabatier, Thèse de Doctorat Vétérinaire*, 78P
- 27-BONSIGNORE M.R.**, 2005, Inflammatory consequences of exercise dans *Proceedings : 3rd World Equine Airways Symposium, Ithaca, USA*, 44-45P
- 28-BOURDELLE E., BRESSOU C.**, 1972, Appareil de la respiration dans *Anatomie régionale des animaux domestiques - I: Equidés (cheval, âne, mulet) – Fascicule I : généralités sur les Equidés* , 51-55P
- 29-BOUSQUET J. et al.**, 2000, Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161** : 1720-1745P
- 30-BOWDEN D.H. et al.**, 1969, Origin of the lung macrophage : evidence derived from radiation injury. *Arch. Pathol.*, **88** : 540P
- 31-BOWELS et al.**, 2002, A novel model for equine recurrent airway obstruction. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **87** : 385-389P

- 32-BROADSTONE R.V. et al.**, 1988, Effects of atropine in ponies with recurrent airways obstruction. *Journal of Applied Physiology*, **65** : 2720-2725P
- 33-BROADSTONE R.V. et al.**, 1991, Effect of furosemide on ponies with recurrent airway obstruction. *Pulm. Pharmacol.*, **4(4)** : 203-208P
- 34-BROADSTONE R.V. et al.**, 1991, In vitro responses of airway smooth muscle from horses with recurrent airway obstruction. *Pulmonary Pharmacology*, **4** : 191-202P
- 35-BUREAU et al.**, 2000, Correlation between nuclear factor- κ B activity in bronchial brushing samples and lung dysfunction in an animal model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161** : 1314-1321P
- 36-BUREAU F. et al.**, 2000b, An autocrine mechanism maintains persistent NF- κ B activation in the bronchi of an animal model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **160** : 1035-1042P
- 37-CADORE J.L.**, 2004, Les traitements médicaux lors de jetage chez le cheval. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Equin*, **Mai/Juin/Juillet** : 41-44P
- 38-CASTLEMAN W.L. et al.**, 1990, Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Pathol.* **137** : 821-831P
- 39-CAVARRA E. et al.**, 1996, Neutrophil recruitment into the lungs is associated with increased lung elastase burden, decreased lung elastin, and emphysema in alpha 1 proteinase inhibitor deficient mice. *Laboratory Investigation*, **75** : 273-280P
- 40-GHAFFIN M.K., CARTER G.K.** 1993, *Comp. Cont. Educ.Pract.Vet.*, **15** : 1642P
- 41-CLARKE A.F., MADELIN T.M.**, 2001, Technique for assessing respiratory health hazards from hay and other source materials. *Equine Vet. J.*, **19** : 442-447P
- 42-CLARKE A.F.**, 1987, Air hygiene and equine respiratory disease. *Practice*, **9** : 196-204P
- 43-CLARKE A.F.**, 1992, Environmental monitoring in relation to equine respiratory disease, dans *Robinson N.E., ed Current Therapy in Equine Medicine 2*, WB Saunders Company, Philadelphia, 310-316P
- 44-CODRON E.**, 2009, Etats des lieux de la gériatrie en pratique équine. Lyon, Ecole Vétérinaire de Lyon, *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, 82-90P
- 45-COGNY M.**, 2004, Principe actif : la bromhexine, *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Equin*, **Mai/Juin/Juillet** : 61-62P
- 46-COMROE J.H.**, 1965a, Physiology of respiration: An introductory text. *Year Book Medical Publishers, Chicago*.

- 47-CORDEAU M.E. et al.**, 2004, IL- 4, IL-5 and IFN- γ mRNA expression in pulmonary lymphocytes in equine heaves. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **97** : 87-96.P
- 48-COSTA L.R. et al.**, 2000, Correlation of clinical score, intrapleural pressure, cytologic findings of bronchoalveolar fluid, and histopathological lesions of pulmonary tissue in horses with summer pastured-associated obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.*, **61** : 167-173P
- 49-COSTA L.R.R et al.**, 2001, Plasma and bronchoalveolar fluid concentrations of nitric oxide synthesis in the lungs of horses with summer pasture-associated obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.*, **62** : 1381-1386P
- 50-COUËTIL L.L. et al.**, 2001, Clinical signs, evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and assessment of pulmonary function in horses with inflammatory respiratory disease. *Am. J. Vet. Res.*, **62** : 538-546P
- 51-COUROUCE-MALBLANC A.**, 2004, Approche clinique du cheval lors de la toux. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 7-14P
- 52-COUROUCE-MALBLANC A.**, 2004, L'endoscopie dans le cadre de l'examen d'un cheval toussEUR. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 51-56P
- 53-CUNNINGHAM F.**, 2001, Inflammatory mediators, including leukotriens. – International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.* **33** : 5-19P
- 54-D'ABLON X.**, 2004, Réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire chez le cheval. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 41-43P
- 55-D'ABLON X.**, 2004, Prélèvement de l'appareil respiratoire lors de toux : choix des techniques. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 21-30P
- 56-DALLEGRI F., OTTONELLO L., BEVILACQUA M.**, 1995, Possible modes of action of nimesulfide in controlling neutrophilic inflammation. *Drug. Res.*, **45** : 1114-1117P
- 57-DAUPHIN G., ZIENTARA S.**, 2004, Comment effectuer les prélèvements lors du jetage chez le cheval. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Equin*, **Mai/Juin/Juillet** : 27-30P
- 58-DAUPHIN G. & ZIENTARA S.**, 2004, Les prélèvements utiles lors du jetage chez le cheval. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Equin*, **Mai/Juin/Juillet** : 21-26P
- 59-DAVIS E., RUSH B.R.**, 2002, Equine recurrent airway obstruction : pathogenesis, diagnosis, and patient management. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract. M.J.M* **18** : 453-476P
- 60-DAVIS E., RUSH B.R.**, 2006, Respiratory disease in the geriatric equine patient. *Bertone J.*, ed. *Equine Geriatric Medicine and Surgery*. St Louis, Elsevier, 179-192P
- 61-DE BACKER P. et al.**, 1980, Bioavailability of bromhexine in the horse, *Zentralbl Veterinarmed A.*, **27** : 740-745P

- 62-DE WAILLY P.**, 1985, Le cheval, l'homéopathie vétérinaire : chats, chiens, chevaux, oiseaux. *Solar*, 165-182 P
- 63-DERKSEN F.J. et al.**, 1982. 3-Methylindole-induced pulmonary toxicosis in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, **43** : 603-607P
- 64-DERKSEN F.J. et al.**, 1988, Aerosolized Micropolyspora faeni antigen as a cause of pulmonary dysfunction in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. J. Vet. Res.*, **49** : 933-938P
- 65-DERKSEN F.J. et al.**, 1987, Micropolyspora faeni causes airway inflammation but not hyperresponsiveness in sensitized ponies. *J. Appl. Physiol.*, **62(4)** : 1398-1404P
- 66-DERKSEN F.J., ROBINSON N.E.**, 2002, Overview of the Equine respiratory System. dans *Equine Respiratory Diseases* (P. LEKEUX, Ed). International Veterinary Information Service, Ithaca, New York
- 67-DERKSEN F.J. et al.**, 1992, Aerosol pirbuterol bronchodilator activity and side effects in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Equine Veterinary Journal*, **24** : 107-112P
- 68-DERKSEN F.J. et al.**, 1999, Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.*, **60(6)** : 689-718P
- 69-DESJARDINS I.**, 2004, L'Utilisation des antibiotiques et des corticostéroïdes en pathologie respiratoire. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 93-103P
- 70-DIXON et al.**, 1995, Equine Pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 3: Ancillary diagnostic findings. *Equine Vet. J.*, **27** : 428-435P
- 71-DIXON et al.**, 1995, Equine Pulmonary disease : a case control study of 300 referred cases. Part I. Examination techniques, diagnostic criteria and diagnosis, *Equine Vet. J.*, **27** : 416-421P
- 72-DIXON P.M.**, 1992, Respiratory mucociliary clearance in the horse in health and disease, and its pharmaceutical modification. *Vet. Rec.*, **131** : 229-235P
- 73-DIXON P.M., et al.**, 1995, Equine pulmonary disease : a case-control study of 300 referred cases : part 1. Examination techniques, diagnostic criteria, and diagnoses. *Equine Vet. J.*, 422-427P
- 74-EYRE P. et al.**, 1979, Corticosteroid-potentiated vascular responses of the equine digit : a possible pharmacologic basis for laminitis. *Am. J. Vet. Res.*, **40** : 135-138P
- 75-FINKELMAN F.D. et al.**, 1988, IL-4 is required to generate and sustain *in vivo* IgE responses. *J. Immunol.*, **141** : 2335-2341P
- 76-FORTIER G. et al.**, 2004, Liquides respiratoires : apport du laboratoire. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 31-40P

- 77-FRANCHINI M. et al.**, 1998, The role of neutrophil chemotactic cytokines in the pathogenesis of equine chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet. Immunol. Immunopathol.* **66** : 53-65P
- 78-FRANCINI M. et al.**, 2000, Interleukin-8 concentration and neutrophil chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid oh horses with chronic obstructive pulmonary disease following exposure to hay. *Am. J. Vet. Res.* **61** : 1369-1374P
- 79-GAILLARD-LAVIROTTE C., CADORE J.L.**, 2004, L'imagerie médicale, Examen endoscopique des voies aériennes supérieures chez le cheval. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Equin*, **Mai/Juin/Juillet** : 33-34P
- 80-GEISEL O., VON SANDERSLEBEN J.**, 1987, Pathomorphology of chronic obstructive lung disease in the horse. *Tierarzt Prax. Suppl.* **2** : 52-56P
- 81-GEISER T. et al.**, 1993, The interleukin-8-related chemotactic cytokines GRO alpha, GRO beta, and GRO gamma activate human neutrophil and basophil leucocytes. *J. Biol. Chem.* **268** : 15419-15424P
- 82-GERBER V. et al.**, 2003, Mucine genes in horse airway: MUC5AC, but not MUC2, may play a role in recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.*, **35** : 252-257P
- 83-GERBER V.**, 2001, Mucus in equine lower airway disease, proceedings of the 2nd World Equine Airways Symposium and 19th Comparative Respiratory Society Meeting, CD-ROM, 1-12
- 84-GERBER V; et al.**, 2000, Tracheobronchial mucus viscoelasticity during environmental challenge in horses with recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.*, **32(5)** : 856-870P
- 85-GIGUERE et al.**, 2002, Cytokine in pulmonary airways of horses with heaves and effect of therapy with inhaled fluticasone propionate. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **85** : 147-158P
- 86-GIRODIT B.**, 1999, Les relations entre la conception des bâtiments, l'hygiène de l'air et les affections de l'appareil respiratoire chez le cheval, dans *Lyon, Université Claude Bernard, Thèse de Doctorat Vétérinaire*, 153P
- 87-GRAY P.R. et al.**, 1992c, Decreased airway mucosal prostaglandin E₂ production during airway obstruction in an animal model of asthma. *American Review of Respiratory Disease*, **146** : 586-591P
- 88-GROSS N.J., SKORODIN M.S.**, 1984, Antimuscarinic, anticholinergic bronchodilators, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **129(5)** : 856-870P
- 89-GRUNING G. et al.**, 1986, Elastase-producing microorganisms in horse lungs : their possible role in the pathogenesis of chronic pulmonary disease in the horse. *Equine Vet. J.* **18** : 396-400P
- 90-GRYGLEWSKI R.J. et al.**, 1986, Superoxide anion is involved in the breakdown of the endothelium derived vascular relaxing factor. *Nature*, **320** : 454-456P

- 91-HALLIWELL et al.**, 1993, Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Immunol.*, **38** : 201- 215P
- 92-HALLIWELL R.E et al.**, 1979, The role of Allergy in Chronic Pulmonary Disease of Horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **174** : 277-281P
- 93-HALLIWELL R.E.et al**, 1993, Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **38** : 201- 215P
- 94-HARE J.E. et al.**, 1994, Effect of sodium cromoglycate on light racehorses with elevated metachromatic cell numbers on bronchoalveolar lavage and reduced exercise tolerance. *J. Vet. Pharmacol.*, **17(3)** : 237-244P
- 95-HARE J.E.**, 1999, In vitro allergen-induced degranulation of pulmonary mast cells from horses with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. J. Vet. Res.*, **60** : 841-847P
- 96-HODGSON J.L., HODGSON D.R.**, 2002, Inflammatory airway disease dans Equine Respiratory Diseases. LEKEUX P. Ed Ithaca:International Veterinary Information Service
- 97-HOFFMAN A.**, 2001, Does measurement of airway reactivity assist in population definition? – International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.* **33** : 5-19P
- 98-HOFFMAN A.M.**, 1997, Inhaled medications and bronchodilatator usage in the horse. *Vet Clin. N. Amer-Equine Pract.*, **13** : 519-530P
- 99-HOGG J.C. et al.**, 1991, Evidence for inflammation in asthma. *American Review of Respiratory Disease*, **143** : 539-542P
- 100-HOTCHKISS J.**, 2001, What do we know about mucus? – International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.* **33** : 5-19P
- 101-JANEWAY C.A. et al**, 1999, Immunology: the immune system in health and disease, 4th edition, *Current Biology Publications* : London, 635P
- 102-JENKINS W.L.**, 1984, Concurrence used of corticosteroids and antimicrobial drugs in the treatment of infectious disease in large animal. *J.Am. Vet.Medc.Assoc.* , **185** : 1145-1149P
- 103-KELSEN S.G. et al.**, 1999, Salmeterol added to inhaled corticosteroid therapy is superior to doubling the dose of inhaled corticosteroids; a randomized clinical trial. *J. Asthma*, **36** : 703-715P
- 104-KIRSCHVINK et al.**, 2001, Bronchoconstrictive properties of inhaled 8-epi-PGF_{2α} in healthy and heaves-susceptible horses. *Vet. Rec.*, **32** : 397-407P
- 105-KIRSCHVINK N., LEKEUX P.**, 2005, Oxidants and airway inflammation, au 3rd World Equine Airways Symposium à Ithaca (USA), 35-37P

- 106-KIRSCHVINK N. et al.**, 2002, The use of cardboard bedding material as part of an environmental control regime for heaves-affected horses: *in vitro* assessment of airborne dust and aeroallergen concentration and *in vivo* effect on lung function. *Vet. J.*, **163** : 319-325P
- 107-KLEBANOFF S.J.**, 2005, Myeloperoxidase: friend and foe. *J. Leukoc. Biol.*, **77** : 598 - 625P
- 108-KRAFT E.**, 1998, Diagnostic des affections pulmonaires chez le cheval adulte, dans *Lyon Université Claude Bernard, Thèse de Doctorat vétérinaire*, 293P
- 109-KRIEGER M. et al.**, 1992, Activation of human basophils through the IL-8 receptor. *J. Immunol.*, **149** : 2662-2667P
- 110-LACEY J., DUTTRIEWICZ J.**, 1976, Methods for examining the microflora of mouldy hay. *Appl. Bacteriol.*, **41** : 13-27P
- 111-LAOAG-FERNANDEZ J.B. et al.**, 2000, Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome. *J. Obstet. Gynaecol., Res.*, **4** : 307-312P
- 112-LAPOINTE J.M.**, 1993, Effect of triamcinolone acetonid on pulmonary function and bronchoalveolar histologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.*, **54** : 1310-1316P
- 113-LAUREL C.B, ERICSSON S.**, 1963, The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Invest.* **15** : 132-137P
- 114-LAVOIE et al.**, 2001, Antibody and cytokine profiles – International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.* **33** : 5-19P
- 115-LAVOIE J.P.**, Chronic obstructive pulmonary disease dans *Current Therapy in Equine Medicine* 4ème Ed. 1997, 431-435P
- 116-LAVOIE et al.**, 2002, Comparison of effects of dexamethasone and the leukotriene D4 receptor antagonist L-708, 738 on lung function and airway cytologic finding in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* **63** : 579-585P
- 117-LAVOIE J.P. et al.**, 2001, Neutrophilic Airway inflammation in horses with heaves is characterised by a Th-2 type cytokine profile. *Am. J. respire. Crit. Care Med.*, **164** : 1410-1413P
- 118b-LEBIS C. et al.**, 2002, Intradermal skin tests in equine dermatology: a study of 83 horses. *Equine Vet. J.*, **34** : 666-671P
- 119-LEBLANC P. et al.**, 1991, In vitro responses of distal airways in horses with heaves. *American Journal of Veterinary Research*, **52** : 999-1003P
- 120-LEGUILLETTE R.**, 2003, Recurrent Airway obstruction-heaves. *Vet. Clin. Equine Pract.*, **19** : 63-86P

- 121**-LEGUILLETTE R., 2003, Recurrent airway obstruction- heaves. *Vet. Clinics North. Am. (Equine Pract)*, **9** : 63-86P
- 122**-LEPPERT D. *et al.*, 1995, T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration in vitro. *J. Immunol*, **154** : 4379-4389P
- 123**-LOHMANN K.L, 2007, Les maladies du cheval gériatrique. *La médecine vétérinaire des grands animaux Rondes cliniques* **7(7)**
- 124**-LONGBOTTOM J.L., 1983, Allergic bronchopulmonary aspergillosis: reactivity of IgG antibodies with antigenic components of *Aspergillus Fumigatus* (IgE/IgG antigen complexes). *J. Allergy Clin. Immunol.*, **72** : 668- 669P
- 125**-LONGBOTTOM J.L., 1986, Antigens and allergens of *Aspergillus Fumigatus*, II. Their further identification and partial characterization of a major allergen (ag3). *J. Allergy Clin. Immunol.*, **78** : 18-24P
- 126**-LOPEZ A., 2001, Respiratory system, thoracic cavity, and pleura dans *Thomson's Special Veterinary Pathology* (McGAVIN M.D., CARLTON W.W., ZACHARY J.F., Eds), 3rd ed. Mosby, St Louis.
- 127**-LORCH G. *et al.*, 2001, Results of intradermal tests in horses without atopy and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.* **62** : 389-397P
- 128**-LORCH G. *et al.*, 2001, Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum igE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **218** : 1314-1322P
- 129**-MAGNUSON N.S. *et al*, 1978, In vitro and in vivo effects of corticosteroids on peripheral blood lymphocytes from ponies. *Am. J. Vet. Res.*, **39** : 393-399P
- 130**-MANN J.S. *et al.*, 1984, Bronchoconstriction induced by ipratropium bromide in asthma : relation to hypotonicity. *Br. Med. J.*, **289** : 469P
- 131**-MAIR *et al.*, 1988. Increased local IgA production in chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet. J.*, **20** : 214-216P
- 132**-MAIR T.S, 1998, Lower respiratory tract. *Equine Medicine, Surgery and Reproduction*. L.S MAIR T., SCHUMACHER J., WATSON E. (EDS). London, W.B. Saunders Company, 118-137P
- 133**-MAIR T.S., 1996, Obstructive pulmonary disease in 18 horses at summer pasture. *Vet. Rec.*, **138** : 89-91P
- 134**-MAIR T.S., 1996, Bacterial pneumonia associated with corticosteroid therapy in three horses. *Vet Rec.*, **2** : 205-207P
- 135**-MARINKOVIC D., ALEKSIC-KOVACEVIC S., PLAMENAC P., 2007, Cellular Basis of Chronic Obstructive Pulmonary disease in Horses. Department of Pathology, Faculty of

Veterinary Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia. *International Review of Cytology*, **257** : 213-247P

136-MARTI E. *et al.*, 1991, The genetic basis of equine allergic diseases 1: Chronic hypersensitivity bronchitis. *Equine Vet. J.* **23** : 457-460-P

137-MARTI E. et OHNESORGE B., 2002, Genetic basis of respiratory diseases dans *Equine respiratory diseases*, Lekeux P. (Eds.), Ithaca: International Information Veterinary Service (www.ivis.org)

138-MARTI E. *et al.*, Sulfidoleukotriene generation from peripheral blood leucocytes of horses affected with insect bite dermal hypersensitivity. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **71** : 307-320P

139-MARTIN *et al.*, 1991

140-MATSURKA S. *et al.*, 1999, Activation of eotoxin gene transcription by NF-kappa B and STAT6 in human airway epithelial cells. *J. Immunol.*, **163** : 6876-6883P

141-McGORUM B., 2001, Environmental factors as aetiological agents – International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.*, **33** : 5-19P

142-McGORUM B.C. *et al.*, 1993, Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with moulds antigens. *Equine Vet. J.*, **25**: 261-267P

143-McGORUM B.C. *et al.*, 1993, Evaluation of intradermal mould antigen testing in the diagnosis of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **25** : 273-275P

144-McGORUM B.C. *et al.*, 1993, 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. Immunopathol.* **36** :223-237P

145-McGORUM B.C. *et al.*, 1993a, Evaluation of urea and albumen as endogenous markers of dilution of equine bronchoalveolar lavage fluid. *Res. Vet. SCI.*, **55** : 52-56P

146-McGORUM B.C. *et al.*, 1998, Total and respirable airborne dust endotoxin concentrations in three equine management systems. *Equine Vet. J.*, **30** : 430-434P

147-McGORUM B.C., 1992, Studies on the aetiopathogenesis of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Ph. D. Thesis, University of Edinburg.*

148-McGORUM B.C., 2001, Environmental factors as aetiological agents dans *International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University, 16-17 June 2000.* *Equine Vet. J.*, **33** : 5-19P

149-McGORUM B.C. *et al.*, 1993b, 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.*, **36** : 207-222P

150-McKENZIE H.C.^{3rd}, MURRAY M.J., 2000, Concentrations of gentamicin in serum and bronchial lavage fluid after intravenous and aerosol administration of gentamicin to horses. *Am. J. Vet. Res.*, **61(10)** : 1185-1190P

151-McKENZIE H.C.^{3rd}, MURRAY M.J., 2004, Concentrations of gentamicin in serum and bronchial lavage fluid after once-daily aerosol administration to horses for seven days. *Am. J. Vet. Res.*, **65(2)** : 173-178P

152-McKERNIAN B.C. *et al*, 1990, Plasma theophylline concentration and lung function in ponies with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Veterinary Journal*, **22** : 194-197P

153-McPHERSON E.A., LAWSON G.H.K, 1974, Some aspects of chronic pulmonary diseases of horses and methods used in their investigation. *Equine Vet.*, **6** : 1-6P

154-McPHERSON E.A. *et al.*, 1979, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in horses: aetiological studies: responses to intradermal and inhalation challenge. *Equine Vet.*, **11** : 159-166P

155-McPHERSON E.A. *et al*, 1978, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : identification of affected horses. *Equine. Vet. J.*, **10** : 47-53P

156-MESNIL C. *et al.*, 2006, Tableau clinique et mécanismes physiopathologiques des principales maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires du cheval. *Ann. Méd. Vét.*, **150** : 227-240P

157-MOORE B.R. *et al.*, Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid obtained from standardbred racehorses with inflammatory airway disease. *Am. J. Vet. Res.*, **56** : 562-566P

158-MOORE J.E. *et al.*, 2004, Hypersensitivity pneumonitis in the horse : an undiagnosed condition? *J. Equine Vet. Sci.*, **24** : 510-511P

159-MOORE, 1997, Lower respiratory tract disease. *Vet. Clin. North. Am. Equine Practice* **13(3)** : 457-472P

160-MORE B.R., 1996, Lower respiration tract disease. *Vet Clin. N. Amer-Equine Pract.*, **12(3)** : 457-472P

161-MOSER M. *et al*, 1992, Cloning and expression of recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a (r Asp. F.I/a) with IgE binding and type I skin test activity. *J. Immunol.*, **149 (2)** : 454-460P

162-MURPHY J.R. *et al.*, 2001, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): effects of bronchodilator drugs on normal and affected horses. *Equine Veterinary Journal*, **12** : 10-14P

163-MUYLLE E., OYAERTW., 1973, Lung function tests in obstructive pulmonary disease in horses. *Equine Vet. J.*, **5** : 37-44P

- 164-MYERS A., UNDEM B.J., 1995,** Antigen depolarizes guinea pig bronchial parasympathetic ganglion neurons by activation of histamine H1 receptors. *American Journal of Physiology*, (in press).
- 165-NEVALAINEN M. et al., 2002,** Inhalation of organic dusts and lipopolysaccharide increases gelatinolytic matrix metalloproteinases (MMPs) in the lung of heaves horses. *Equine Vet. J.*, **34** : 150-155P
- 166-NICOLAIZIK W.H. et al, 1995,** identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* /a-specific serology. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, **152** : 634-639P
- 167-O'BYRNE P.M. et al, 2001,** Cellular and mediator mechanisms of the early-phase response dans *Holgate S.T., Chruch M.K, Lichtenstein L.M. (Eds), Allergy 2nd Edn. Mosby London*, 325-336P
- 168-OHNO I. et al., 1997,** Eosinophils as a source of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *Am. J. Respir. Cell., Mol. Biol.*, **16** : 212-219P
- 169-OLLERSHAW S.L. et al, 1991,** Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and non asthmatics. *European Respiratory Journal Research*, **4** : 637-682P
- 170-ONOFRIU H.N.M et al., 1983,** Granulocytes/alveolar macrophage interaction in the pulmonary clearance of *Staphylococcus aureus*. *Am. Rev. Respir. Dis.* **127** : 335-342P
- 171-OWEN C.A., CAMPBELL J. 1999,** The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J. Leucocyt. Biol.*, **65** : 137-150P
- 172-PEARSON E.G., RIEBOLD T. W., 1989,** Comparison of bronchodilators in alleviating clinical signs in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **194(9)** : 1287-1291P
- 173-PEKER J., ISSAUTIER M.N., 1999,** Homéopathie et cheval, conseils thérapeutique, dans *Lyon, Editions Boiron*
- 174-PIRIE R.S. et al., 2001,** Pulmonary and systemic effects of inhaled endotoxin in control and heaves horses. *Equine Vet. J.*, **33**: 311-318P
- 175-RAULO S.M. et al., 2001,** MMP-9 as a marker of inflammation in the tracheal epithelial lining fluid (TELF) and in bronchoalveolar fluid (BALF) of COPD horses. *Equine Vet. J.* **33** : 128-136P
- 176-RENNARD S.I. et al., 1986,** Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using inulin as marker of dilution. *J. Appl. Physiol.*, **60 (2)** : 532-538P
- 177-ROBINSON D. et al., 1993,** Activation of CD4+ cells, increased TH2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patients with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **92** :313-324P

- 178-ROBINSON N.E. et al.**, 1996, The pathogenesis of obstructive pulmonary disease of horses. *Br. Vet.*, **152** : 283-306P
- 179-ROBINSON N.E.**, 2000, International workshop on equine chronic airway disease. Michigan state university. *Equine Vet. J.*, **33** : 5-19P
- 180-ROBINSON N.E.**, 2001, Recurrent Airway Obstruction (Heaves) dans *Equine Respiratory Diseases* (P. LEKEUX, Ed). International Veterinary Information Service, Ithaca, New York.
- 181-ROBINSON N.E. et al.**, 1993, The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropium bromide. *Equine Veterinary Journal*, **25** : 299-303P
- 182-ROBINSON N.E.**, 1997, Pathogenesis and Management of Airway Disease dans *The MILNE Lecture : Lower Airway of the horse*, AAEP Proceedings, **43** : 106-115P
- 183-ROBINSON N.E.**, 1997a, Structure and Function of the Tracheobronchial System dans *The MILNE Lecture : Lower Airway of the horse*, AAEP Proceedings, **43** : 87-94P
- 184-ROBINSON N.E. et al.**, 1996, The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Bri. Vet. J.*, **152** : 283-306P
- 185-ROBINSON N.E. et al.**, 1993, The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropium bromide. *Equine Vet. J.*, **25(4)** : 299-303P
- 186-ROONEY J.R., ROBERSTON J.L.**, 1996, Equine Pathology dans *1st ed. Iowa state University Press, Ames, Iowa*.
- 187-ROSSDALE P.D. et al.**, 1985, Epidemiological study of wastage among racehorses 1982 & 1983. *Vet. Rec.*, **116** : 66-69P
- 188-ROTTMAN J.B, TOMPKINS W.A.F, TOMPKINS M.B**, 1996, A reverse transcription-quantitative competitive polymerase chain reaction (RT-qcPCR) technique to measure cytokine gene expression in domestic animals. *Vet. Pathol.*, **33** : 242-248P
- 189-RUSH B.R. et al.**, 1998, Alteration in adrenocortical function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. *Am. J. Vet. Res.*, **8** : 1044-1047P
- 190-SAINSBURY D.W.**, 1981, Ventilation and environment in relation to equine respiratory disease. *Equine Vet. J.*, **13** : 167-170P
- 191-SASSE H.**, 2001, Clinician's perspective of equine airway disease (« heaves ») dans *International Workshop on Equine Chronic Airway disease*, Michigan State university, 16-17 June. *Equine Vet. J.*, **33** :5-19P
- 192-SCHATZMANN U. et al.**, 1973, Effect of Bisolvon on tracheobronchial secretion of the horse suffering from chronic lung disease. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr*, **80** : 97-100P

- 193-SCHMALLENBACH K.H. et al.**, 1998, Studies on pulmonary and systemic *Aspergillus fumigatus*-specific IgE and IgG antibodies in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet. Immunol. Immunopathol.* **66** : 245-256P
- 194-SEAHORN T.L, BEADLE R.E**, 1993, Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease in horses : 21 cases (1983-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **202**: 779-782P
- 195-SEAHORN T.L. et al.**, Chronic obstructive pulmonary disease in horses in Louisiana. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208** : 248-251P
- 196-SELBY C. et al.**, 1991, Neutrophil retention in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **143** : 1359-1364P
- 197-SLOCOMBE R.**, 2001, Pathology of the airways - International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.*, **33** : 5-19P
- 198-SLONE D.E. et al.**, 1983, Sodium retention and cortisol suppression caused by dexamethasone and triamcilonone in equids. *Am. J. Vet. Res.*, **44** : 280-283P
- 199-SMITH D.A. et al.**, 1981, Disseminated mycosis: a danger with systemic corticosteroid therapy. *Can. Vet. J.*, **22** : 276P
- 200-SOMA L.R. et al.**, 1987, Effect of cromolyn in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Res. Commun.*, **11(4)** : 339-351P
- 201-SONEA I.M. et al.**, 1993, Distribution of dopamine β -hydroxylase and neuropeptide Y immunoreactive nerves in healthy equine lungs. *American Journal of Veterinary Research*, **54** : 507-513P
- 202-SONEA I.M. et al.**, 1994, Substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive nerve fibers in lungs from adult equids. *American Journal of Veterinary Research*, **55** : 1066-1074P
- 203-SOROKIN S.P.**, 1966, A morphologic and cytochemical study of the great alveolar cell. *J. Histochem Cytochem*, **14** : 884P
- 204-SUTER M. & FEY H.**, 1981b, Isolation and characterization of equine IgE. *Vet. Med. J.*, **28** : 421-423P
- 205-TAHON L. et al.**, Tests sanguins et allergologie lors d'obstruction récurrente des voies respiratoires. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 69-73P
- 206-TAN N.D, DAVIDSON D.**, 1995, Comparative differences and combined effects of interleukin-8, leukotriene B₄, and platelet-activating factor on neutrophil chemotaxis of the newborn. *Ped. Res.* **38** : 11-16P
- 207-THOMPSON K.N.**, 1995, Alternate bedding materials for horses. *Equine Pract.*, **17** : 20-23P

- 208-**THOMSEN M.K. *et al.*, 1991, Recombinant human interleukin-8 is a potent activator of canine neutrophil aggregation, migration, and leukotriene B₄ biosynthesis. *J. Invest. Dermatol.*, **96** : 260-266P
- 209-**THOMSON J.R., McPHERSON E.A., 1981, Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. *Equine Vet. J.*, **13(4)** : 243-246P
- 210-**TRAILOVIC D.R., 2000, Hronično opstruktivno oboljenje pluća konja dans *Respiratorne bolesti konja* (TRAILOVIC D.R., Ed). Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu.
- 211-**TROMPELT J. *et al.*, 1994, Analysis of IgG subclass and IgE response in allergic disease caused by *Aspergillus fumigatus* by immunoblotting techniques. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **104** : 390-398P
- 212-**TURGUT K., SASSE H.H., 1989, Influence of clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Rec.*, **125(21)** : 526-530P
- 213-**TURLEJ R.K. *et al.*, 2001, Enhanced survival of lung granulocytes in an animal model of asthma : evidence for a role of GM-CSF activated STATs signaling pathway. *Thorax*, **56** : 696-702P
- 214-**UNDEM B.J. *et al.*, 1993, Immunological induced neuromodulation of guinea pig nodose ganglion nerves. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **44** : 34-44P
- 215-**VAN ERCK E., 1998, Les Thérapeutiques des MPOC. *Pratique Vétérinaire Equine*.
- 216-**VAN ERCK E. *et al.*, 2006, Traitements médicaux du système respiratoire : 2- Bronchodilatateurs et autres substances. *Pratique Vétérinaire Equine*, **38** : 21-26P
- 217-**VAN ERCK E., PERRIN R., 1998, Les affections chroniques des voies respiratoires profondes. *Dépêche Technique*, 15-26P
- 218-**VAN ERCK E. *et al.*, 1998, Le traitement des troubles chroniques des petites voies respiratoires. *Prat. Vet. Equine*, **30** : 31-40P
- 219-**VAN ERCK E. *et al.*, 2006, Traitements médicaux du système respiratoire: 1- antimicrobiens et anti-inflammatoires. *Pratique Vétérinaire Equine*, **38** : 11-19P
- 220-**VAN WETERING S. *et al.*, 1997, Effect of neutrophil serine proteinases and defensins on lung epithelial cells : Modulation of cytotoxicity and IL-8 production. *J. Leukoc. Biol.* **62** : 217-226P
- 221-**VANDENPUT S. *et al.*, 1997, Airborne dust and aeroallergen concentrations in different sources of feed and bedding for horses. *Vet. Q.*, **19** : 154-158P

- 222-VANDENPUT S. et al.**, 1998, Environmental control to maintain stables COPD horses in clinical remission: effects on pulmonary function. *Equine Vet. J.*, **30** : 93-96P
- 223-VANDEPUT S., LEKEUX P.**, 1997, Pathologie respiratoire liée à l'environnement dans l'espèce équine, maladies respiratoires, dans *Journées Nationales des GTV*, Vichy.
- 224-VENNER M., DEEGEN E.**, 2004, La radio thoracique chez le cheval. *Pratique Vétérinaire Equine*, **36** : 45-50P
- 225-VENUGOPAL C.S. et al.**, 2001, Comparative responses of bronchial rings to mediators of airway hyperreactivity in healthy horses and those affected with summer pasture-associated obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.* **62** : 259-263P
- 226-WAGNER B. et al.**, 2003, Monoclonal anti-equine IgE antibodies with specificity for different epitopes on the immunoglobulin heavy chain of native IgE. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **92** : 45-60P
- 227-WALLENBECK I. et al.**, 1991, *Aspergillus fumigatus*-specific IgE and IgG antibodies for diagnosis of *Aspergillus*- related lung diseases. *Allergy*, **46** : 372-378P
- 228-WANG Z. et al.**, 1992, Exogenous but not endogenous PGE₂ modulates ponie tracheal smooth muscle contractions. *Pulmonary Pharmacology*, **5** : 225-231P
- 229-WANG Z.W. et al.**, 1995, Acetylcholine release from airway cholinergic nerves in horses with heaves, an airway obstructive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **151** : 830-835P
- 230-WARD P.L. et al.**, 2001, Chemical, physical, and environmental properties of pelleted newspaper compared to wheat straw and wood shavings as bedding for horses. *Anim. Sci.*, **79** : 1359-1369P
- 231-WATANABE K. et al.**, 1991, Rat CINC, a member of the interleukin-8 family is a neutrophil-specific chemo-attractant in vivo. *Exp. Mol. Pathol.* **55** : 30-37P
- 232-WATSON J.L. et al.**, 1997, Phenotypic characterization of lymphocytes subpopulations in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease and in normal controls. *Vet. Pathol.*, **34** : 108-116P
- 233-WATSON E.D. et al.**, 1992, Arachidonate metabolites in bronchoalveolar lavage fluid from horses with and without COPD. *Equine Vet. J.*, **24** : 379-381P
- 234-WEBER M. et al.**, 1995, Monocyte chemotactic protein MCP-2 activates human basophil and eosinophil leukocytes similar to MPC-3. *J. Immunol.* **154** : 4166-4172P
- 235-WHEATER P., BURKITT G.**, 1985, Respiratory System dans *Basic Histopathology*, 91P
- 236-WILLOUGHBY R.A. et al.**, 1991, Use of scintigraphy for the determination of mucociliary clearance rates in normal, sedated, diseased, and exercised horses. *Can. J. Vet. Res.*, **55(4)** : 315-320P

237-WINDER C. *et al.*, 1990, Fibrin/fibrinogen in lungs and respiratory secretions of horses with chronic pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.* **51** : 945-949P

238-WINDER N.C, VON FELLEBERG R., 1987, Chronic small airway disease in horses slaughtered in Switzerland. *Schweiz Arch. Thlk.* **129** : 585-593P

239-WOODS P.S.A. *et al.*, Airborne dust and aeroallergen concentration in a horse stable under two different management systems. *Equine Vet. J.*, **25** :208-213P

240-YU M. *et al.*, 1994a, Inhibitory nerve distribution and mediation of NANC relaxation by nitric oxide in horse airways. *Journal of Applied Physiology*, **76** : 339-344P

241-YU M.F. *et al.*, 1994b, Modulation of bronchial smooth muscle in horses with heaves. *Journal of applied physiology*, **77** : 2149-2154P

Nom – Prénoms : BESSEYRE des HORTS – Charlotte, Bénédicte

Titre de la thèse : DONNEES RECENTES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LES
TRAITEMENTS DES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES
CHRONIQUES (MPOC) CHEZ LE CHEVAL

Résumé de la thèse :

Les MPOC chez le cheval correspondent à une hypersensibilité des tissus des voies aériennes, due à l'inhalation d'allergènes variés présents dans l'environnement de l'animal. La figure pathologique majeure est une bronchiolite chronique associée à une hyperréactivité bronchique, une hyperproduction de mucus, une infiltration cellulaire majoritairement composée de neutrophiles et un phénomène de bronchoconstriction, avec une alternance de phases de rémission et de crise.

La prise en charge des MPOC repose sur l'association indispensable de mesures hygiéniques environnementales et de traitements ciblés : principalement corticoïdes et bronchodilatateurs, administrés soit par aérosolthérapie soit par voie systémique.

MOTS CLES :

HYPERSENSIBILITE – ALLERGENES – ENVIRONNEMENT –
BRONCHIOLITE - AEROSOLTHERAPIE – CORTICOÏDES