

Université de Montréal

Comparaison de l'isofluprédone et de la dexaméthasone dans le
traitement du souffle chez le cheval

Par

Valérie Picandet

Département des sciences cliniques

Faculté de Médecine Vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître es sciences (M. Sc.)
en sciences vétérinaires
option sciences cliniques

11615606

Décembre 2004

© Valérie Picandet, 2004



SF

607

U54

2005

v.004

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Comparaison
de l'isofluprédone et de la dexaméthasone
dans le traitement du souffle chez le cheval

présenté par

Valérie Picandet

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Eric Troncy, président-rapporteur
Jean-Pierre Lavoie, directeur de recherche
Daniel Jean, membre du jury

COMPARAISON DE L'ISOFLUPREDONE ET DE LA DEXAMETHASONE DANS LE TRAITEMENT DU SOUFFLE CHEZ LE CHEVAL

Les glucocorticoïdes, dont la dexaméthasone et l'isofluprédone, sont utilisés pour traiter le souffle chez le cheval. L'objectif de cette étude était de comparer leur efficacité et leur tolérabilité.

Douze chevaux atteints de souffle ont été étudiés pendant une période contrôle de 14 jours, puis pendant une période de traitement de 14 jours, durant laquelle 6 ont reçu de la dexaméthasone (0,04 mg/kg IV), et 6 de l'isofluprédone (0,03 mg/kg IM). Les chevaux ont par la suite été étudiés sur une période de 7 jours afin d'évaluer les effets thérapeutiques résiduels. Pendant la durée de l'étude, leur fonction respiratoire, leur examen clinique, leur cortisolémie, leur formule hématologique ainsi que leur dosage d'électrolytes sériques ont été évalués séquentiellement.

Les deux traitements ont induit une amélioration de la fonction respiratoire et ont été bien tolérés cliniquement. Une suppression surrénalienne ainsi qu'une formule de stress à l'hématologie ont été observées dans les 2 groupes. Seule l'isofluprédone a induit une diminution du potassium sérique.

Ainsi, l'isofluprédone semble aussi efficace que la dexaméthasone dans le traitement du souffle, mais elle engendre une hypokaliémie probablement liée à ses effets minéralocorticoïdes.

Mots-Clés : équins, COPD, pouffe, maladie respiratoire, thérapeutique, glucocorticoïdes, fonction respiratoire, endocrinologie, suppression surrénalienne, hypokaliémie.

COMPARISON OF ISOFLUPREDONE AND DEXAMETHASONE IN THE TREATMENT OF HEAVES IN HORSES

Corticosteroids are currently the most effective drugs for the control of heaves in horses. However, there is limited information concerning the comparative efficacy and tolerability of the various corticosteroids. This study used a parallel design to compare the effects of isoflupredone acetate to those of dexamethasone on heaves affected horses. Evaluation of lung function, serum cortisol and electrolytes concentration, response to ACTH stimulation, and CBC were performed sequentially during a 14 days control period where horses received no treatment, followed by 14 days of treatment with either isoflupredone acetate (0.03mg/kg IM SID, n=6) or dexamethasone (0.04mg/kg IV SID, n=6) and 7 days of wash-out.

Both drugs were clinically well tolerated by the horses and resulted in a significant improvement in lung function. Adrenal suppression and a stress formula was observed with both treatments. Unlike dexamethasone, isoflupredone induced a decrease in serum potassium concentration.

In conclusion, isoflupredone seems as effective as dexamethasone for the treatment of heaves. However, hypokalemia, even if not associated with adverse clinical signs, is a side effect of isoflupredone that deserves further investigation.

Key words: recurrent airway obstruction, respiratory disease, respiratory function, corticosteroids, therapeutics, endocrinology, adrenal suppression, hypokaliemia.

TABLE DES MATIERES

<i>TITRE</i>	<i>i</i>
<i>IDENTIFICATION DU JURY</i>	<i>ii</i>
<i>RESUME EN FRANÇAIS</i>	<i>iii</i>
<i>RESUME EN ANGLAIS</i>	<i>iv</i>
<i>TABLE DES MATIERES</i>	<i>v</i>
<i>INDEX DES TABLEAUX</i>	<i>x</i>
<i>INDEX DES FIGURES</i>	<i>xi</i>
<i>LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS</i>	<i>xiii</i>
<i>REMERCIEMENTS</i>	<i>xv</i>
<i>AVANT-PROPOS</i>	<i>xvi</i>
INTRODUCTION	1
RECENSION DE LA LITTERATURE	2
<u>A. Le souffle</u>	3
I. Définition et appellations	3
II. Epidémiologie	4
1-Prévalence	4
2-Facteurs de risques	4
<i>a) Environnement</i>	4
<i>b) Alimentation</i>	4
<i>c) Saison</i>	5
<i>d) Âge</i>	5
<i>e) Génétique</i>	5
<i>f) Géographie</i>	5
<i>g) Race et sexe</i>	6
III. Pathogénie	6
1-Au niveau cellulaire	6
<i>a) Bronchospasme</i>	6
<i>b) Inflammation</i>	6
<i>c) Production de mucus</i>	7

<i>d) Remodelage tissulaire</i>	7
<i>e) Hyper-réactivité bronchique non spécifique</i>	7
<i>f) Conséquences sur la fonction respiratoire</i>	8
2-Au niveau immunologique	8
<i>a) Une réaction allergique?</i>	8
<i>b) Comparaison avec l'asthme chez l'humain</i>	8
3-Au niveau moléculaire	9
IV. Signes cliniques	9
1-Signalement et anamnèse	9
2-Symptômes cliniques	10
3-Auscultation respiratoire au sac	10
4-Percussion thoracique	11
V. Méthodes diagnostiques	11
1-Hématologie	11
2-Radiographie pulmonaire	11
3-Endoscopie des voies respiratoires	12
4-Lavage broncho-alvéolaire	12
5-Lavage trachéal	13
6-Biopsies pulmonaires et bronchiques	13
7-Tests de sensibilité intradermiques	14
8-Dosages d'IgE sériques	14
9-Mesures de fonction respiratoire	15
10-Hyperréactivité bronchique	16
11-Test à l'atropine	16
12-Mesure de gaz sanguin artériel	17
VI. Traitement	17
1-Contrôle de l'environnement	17
2-Glucocorticoïdes	18
3-Broncho-dilatateurs	19
4-Mucocinétiques	20

5-Stabilisateurs de membrane	20
6-Le futur des traitements	20
VII. Pronostic	21
<u>B. L'utilisation des glucocorticoïdes chez le cheval</u>	22
I. Définitions	22
1-La glande surrénale et la production d'hormones	22
2-L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien	22
3-Structure et fonctions du cortisol	23
II. Mode d'action des glucocorticoïdes	24
1-Inhibition de la phospholipase A2	24
2-Modulation de la transcription génomique	24
3-Conséquences anti-inflammatoires	25
4-Relation structure-fonction	25
III. Les différentes molécules utilisées en médecine équine	26
1-Dexaméthasone	26
2-Triamcinolone	27
3-Prednisolone	28
4-Prednisone	28
5-Isopluprédone	29
IV. Utilisation et efficacité	31
1-Voie systémique	31
2-Voies locales	32
V. Effets secondaires	33
1-Effets cliniques	33
2-Effets surrénaliens	34
3-Effets immunosuppresseurs	35
4-Effets hématologiques	35
5-Effets électrolytiques	35

METHODOLOGIE	37
<u>A. Raisons, objectifs et hypothèses</u>	38
I. Raisons de l'étude	38
II. Objectifs de l'étude	38
III. Hypothèses préliminaires	39
<u>B. Matériel et méthodes</u>	40
I. Animaux	40
II. Environnement	41
III. Mesures de fonction respiratoire	41
IV. Test de réversibilité à l'atropine	42
V. Examen physique	43
VI. Prélèvements de sang et analyse	43
VII. Test de stimulation surrénalienne	43
VIII. Protocole expérimental	44
IX. Analyses statistiques	46
PRESENTATION ET ANALYSE DES RESULTATS	47
<u>A. Mesures de fonction respiratoire</u>	48
I. Variations maximales de pression pleurale	49
II. Elastance et résistance pulmonaires	50
<u>B. Test de réversibilité à l'atropine</u>	51
<u>C. Examen clinique</u>	52
I. Score clinique de fonction respiratoire	52
II. Appétit	53
III. Examen myoarthrosquelettique	54
IV. Autres anomalies cliniques	54
<u>D. Evaluation de la fonction surrénalienne</u>	55
I. Dosage de cortisol sérique	55
II. Test de stimulation à l'ACTH	56
<u>E. Résultats d'hématologie</u>	58
I. Hématocrite	59
II. Leucocytes	60

III. Neutrophiles	61
IV. Lymphocytes	62
V. Eosinophiles	63
VI. Basophiles et monocytes	63
<u>F. Evaluation de l'effet électrolytique</u>	64
I. Potassium sérique	64
II. Sodium et chlore sériques	65
DISCUSSION GENERALE	66
<u>A. Premier objectif : efficacité de l'isofluprédone comparée à la dexaméthasone</u>	67
<u>B. Deuxième objectif : évaluation des effets secondaires cliniques, surrénaliens et hématologiques</u>	69
I. Effets secondaires cliniques	69
II. Effets surrénaliens	70
III. Effets hématologiques	71
<u>C. Troisième objectif : évaluation des effets minéralocorticoïdes</u>	71
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE	75

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Comptage différentiel de cellules dans le LBA de chevaux normaux et atteints de souffle.</i>	13
<i>Tableau II : Effets glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et endocriniens de différentes molécules.</i>	30
<i>Tableau III : Mesures de fonction respiratoire (moyenne \pm ES).</i>	48
<i>Tableau IV : Score clinique (moyenne \pm ES).</i>	52
<i>Tableau : Dosage de cortisol et d'électrolytes sérique (moyenne \pm ES).</i>	55
<i>Tableau VI : Dosage de cortisol sérique (nmol/L) avant et 2 heures après l'administration de 100 UI d'ACTH IV, pendant la période contrôle, puis le lendemain de l'arrêt des traitements, au jour 29 (moyenne \pm ES).</i>	56
<i>Tableau VII : Valeurs d'hématologie (moyenne \pm ES).</i>	58

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	<i>Structure moléculaire du cortisol.</i>	23
Figure 2 :	<i>Structure moléculaire de la dexaméthasone</i>	26
Figure 3 :	<i>Structure moléculaire de l'acétate d'isofluprédone</i>	29
Figure 4 :	<i>Schéma du protocole expérimental</i>	45
Figure 5:	<i>Variations maximales de pression pleurale (ΔP_{pl}) des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours, comparée à la ΔP_{pl} de ces mêmes chevaux avant et 30 minutes après l'administration d'atropine IV (moyenne \pm ES).</i>	49
Figure 6	<i>Élastance pulmonaire (E_L) des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours, comparée à l'élastance pulmonaire de ces mêmes chevaux avant et 30 minutes après l'administration d'atropine IV (moyenne \pm ES).</i>	50
Figure 7	<i>Résistance pulmonaire (R_L) des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours, comparée à la résistance pulmonaire de ces mêmes chevaux avant et 30 minutes après l'administration d'atropine IV (moyenne \pm ES).</i>	51
Figure 8 :	<i>Score clinique des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).</i>	53
Figure 9 :	<i>Cortisol sérique des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).</i>	56

- Figure 10 :** *Cortisol sérique des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant et 2 heures après l'administration de 100UI d'ACTH IV, pendant la période contrôle, puis le lendemain de l'arrêt des traitements, au jour 29 (moyenne \pm ES).* 57
- Figure 11 :** *Hématocrite des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).* 59
- Figure 12 :** *Comptage de leucocytes sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).* 60
- Figure 13 :** *Comptage de neutrophiles sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).* 61
- Figure 14 :** *Comptage de lymphocytes sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).* 62
- Figure 15 :** *Comptage d'éosinophiles sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).* 63
- Figure 16:** *Dosage du potassium sérique des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).* 64
- Figure 17 :** *Dosage du sodium sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitement de 14 jours (moyenne \pm ES).* 65
- Figure 18 :** *Dosage du chlore sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitement de 14 jours (moyenne \pm ES).* 65

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACTH	<i>adrenocorticotropic hormone</i> , hormone adrénocorticotrope
ADN	acide désoxyribo-nucléique
AP-1	<i>activating protein 1</i> , protéine d'activation 1
ARN	acide ribo-nucléique
Cl ⁻	ion chlore
cm	centimètre(s)
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , maladie pulmonaire obstructive chronique
CRF	<i>corticotropin releasing factor</i> , corticolibérine
EDTA	<i>ethylene diamine tetra acetate</i> , acide éthylène-diamine-tétra-acétique
E _L	élastance pulmonaire
ES	erreur standard
FR	fréquence respiratoire
GR	<i>glucocorticoid receptor</i> , récepteur au glucocorticoïdes
H ₂ O	eau
Hg	mercure
I	inertance pulmonaire
IAD	<i>inflammatory airway disease</i> , maladie inflammatoire des petites voies respiratoires
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
IM	intra-musculaire
INF γ	interféron gamma
IV	intra-veineux
I- κ B	inhibiteur du facteur κ B
K ⁺	ion potassium
kg	kilogramme(s)

<i>l</i>	litre(s)
LBA	lavage broncho-alvéolaire
mg	milligramme(s)
min	minute(s)
ml	millilitre(s)
mm	millimètre(s)
mmol	millimole(s)
Na ⁺	ion sodium
NF-κB	<i>natural factor κB</i>
nmol	nanomole(s)
PAF	<i>platelet activating factor</i> , facteur d'activation plaquettaire
RAO	<i>recurrent airway obstruction</i> , obstruction récurrente des voies respiratoires
R _L	résistance pulmonaire
RT-PCR	<i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i> , amplification en chaîne par polymérase utilisant la transcriptase inverse
sec	seconde(s)
TNF	<i>tumor necrosis factor</i> , facteur de...
UI	unité(s) internationale(s)
V	volume d'air
V'	débit d'air
V''	accélération de l'air
ΔP _{PL}	variation maximale de pression transpleurale durant un cycle respiratoire

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Pierre Lavoie

Professeur à l'Université de Montréal, pour son inspiration, sa rigueur et ses encouragements. Sans lui, rien n'aurait été possible.

Sincères remerciements.

A Monsieur Renaud Léguillette

Pour sa participation active à notre projet de recherche.

Sincères remerciements.

A tout les professeurs et le personnel de l'Université de Montréal, qui ont participé à l'élaboration de ce projet de recherche, et qui m'ont tant appris sur mon métier et sur moi-même.

Sincères remerciements.

A Arthur, Albert, Dude, Blanco, La Grande, Café, Vanille, Violette, Loulou, Duchesse, La Vieille, Hippolyte, les chevaux de l'étude, qui ont partagé, sans s'en rendre compte, d'intenses moments de travail, de découragements, et de bonheur aussi.

Et surtout, à ma famille et mes amis, pour leur soutien inconditionnel dans l'ensemble de mes choix, même s'ils furent parfois difficile.

A mon père, en particulier, qui aurait aimé assister à cet accomplissement, et qui sera fier de moi, j'en suis sûre,

Merci.

AVANT-PROPOS

L'ensemble de ce projet de recherche ainsi que les recherches bibliographiques associées ont été réalisés à la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal avec l'aide des professeurs et du personnel de la Faculté. Les fonds nécessaires ont été fournis par la bourse du Centenaire de la Faculté de Médecine Vétérinaire et le Groupe de Recherche en Médecine Équine du Québec (GREMEQ).

Les principaux collaborateurs de cette étude ont été, en plus de l'auteur, le Professeur Jean-Pierre Lavoie et le Docteur Renaud Léguillette.

Une partie des résultats a été présentée au 20^{ème} congrès annuel de l'ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) à Dallas en 2001, et publiés dans l'*Equine Veterinary Journal* sous la référence :

Picandet V, Leguillette R, Lavoie JP (2003) Comparison of efficacy and tolerability of isoflupredone and dexamethasone in the treatment of horses affected with recurrent airway obstruction (« heaves »). *Eq Vet J*, 35 (4), 419-424.

INTRODUCTION

Le souffle est une maladie obstructive récurrente des voies respiratoires très présente parmi les chevaux des pays tempérés. C'est une maladie typique de la domestication, associée au confinement et à l'exposition à des fourrages transformés. Les chercheurs s'accordent de plus en plus à penser que son origine est allergique et que les mécanismes immunologiques de la maladie se rapprochent de ceux de l'asthme de l'humain, ce qui en ferait un modèle expérimental intéressant.

Étant donnée la nature inflammatoire de la maladie, les glucocorticoïdes ont été rapidement utilisés pour la contrôler, et certains d'entre eux ont été prouvés efficaces. Malheureusement, les glucocorticoïdes sont associés chez le cheval, comme chez d'autres espèces, à de nombreux effets secondaires. Certains d'entre eux sont connus et étudiés tels que les changements hématologiques et la suppression surrénalienne. Certains autres, tels que la fourbure, l'immunosuppression, sont mal documentés mais tout aussi craints par les vétérinaires.

Plusieurs glucocorticoïdes sont couramment utilisés en pratique équine sans avoir été testés au préalable. L'isofluprédone en fait partie et semble donner de bons résultats cliniques. Cependant, cette molécule engendre, chez l'humain et le bovin, des effets secondaires indésirables tels que des myopathies hypokaliémiques.

Cette étude a donc pour objectif d'évaluer l'isofluprédone dans le traitement des chevaux atteints de souffle, en la comparant à la dexaméthasone, tant sur le plan de l'efficacité à contrôler la maladie que sur le plan de l'apparition d'effets secondaires cliniques, endocriniens, hématologiques et électrolytiques.

RECENSION DE LITTERATURE

A. Le souffle

I. Définition et appellations

Le souffle est une maladie inflammatoire récurrente et partiellement réversible (Thomson et McPherson 1984) caractérisée par une obstruction des voies respiratoires inférieures du cheval.

Décrite dès 1874 (Williams 1874) sous le nom de « broken wind », cette maladie est aussi connue sous de nombreuses autres appellations. Certains en impute la première description à Aristote.

Son nom le plus commun est actuellement « maladie obstructive des petites voies respiratoires » ou « C.O.P.D. » (*chronic obstructive pulmonary disease*), utilisé pour la première fois par Sasse (Sasse 1971) en référence à la maladie affectant les fumeurs chez les humains. Cependant, l'avancée dans les connaissances de la pathophysiologie de la maladie rend cette appellation erronée. En effet, contrairement au C.O.P.D., le « souffle » est un syndrome d'obstruction respiratoire réversible lié au bronchospasme et à l'accumulation de mucus.

D'autres termes empruntés à la médecine humaine tels que « emphysème », « bronchite chronique », « bronchiolite chronique » sont également employés par les vétérinaires. Mais, considérant les lésions pulmonaires observées, ces noms semblent également inexacts.

Certaines autres appellations s'inspirent de la présentation clinique des chevaux les plus affectés par la maladie, tel que le « souffle » ou la « pousse ».

Un consensus a finalement été posé sur les termes « obstruction récurrente des voies respiratoires » ou R.A.O. (*recurrent airway obstruction*), « Souffle » ou « Pousse » (anglais : *heaves*) qui semblaient le mieux décrire la maladie (Robinson 2001).

Une controverse subsiste toutefois étant donné que le terme « maladie récurrente des voies respiratoires » ne définit pas quelle partie des voies respiratoires sont atteintes. Néanmoins, la majorité des vétérinaires travaillant dans ce domaine ont accepté l'une de ces appellations.

II. Epidémiologie

1-Prévalence

Jusqu'à récemment, l'absence de consensus quant à la définition de la condition a conduit à une grande variabilité dans les prévalences décrites, en fonction des critères d'inclusion utilisés. La prévalence de la maladie semble toutefois élevée. En Suisse par exemple, elle a été évaluée à près de 54% dans certains groupes de chevaux (Bracher et al. 1991). Une étude sur des chevaux à l'abattoir au Minnesota a révélé que 7% des animaux présentaient des lésions caractéristiques du souffle (Larson et Busch 1985). Dans un centre de référence en Grande Bretagne, les chevaux atteints de souffle représentent 55% des consultations pour problème respiratoire (Dixon et al. 1995c).

2-Facteurs de risques

a) Environnement

L'environnement semble être un facteur de risque clé de la maladie (Art et al. 2002). Les signes cliniques peuvent être déclenchés par des changements environnementaux, en particulier par l'exposition à la poussière, à des fourrages de qualité médiocre, à des vapeurs d'ammoniac, à des spores fongiques ou à d'autres stimuli non spécifiques (Tesarowski et al. 1996). Les chevaux atteints de souffle semblent présenter des réponses immunitaire et clinique exagérées aux moisissures (Halliwell et al. 1993; McGorum et al. 1993b), mais ces dernières ne semblent pas être le seul agent responsable de la maladie. Les endotoxines ainsi que les acariens ont aussi été mis en causes (Robinson 2001).

b) Alimentation

En tant que facteur de l'environnement, l'alimentation est un facteur de risque de la maladie. Le foin et la paille, en particulier lorsqu'ils ont été mal préparés ou entreposés semblent avoir une influence majeure sur le développement de la maladie, à tel point que, un changement alimentaire peut généralement suffire à contrôler la maladie (Jackson et al. 2000). Mais ce n'est pas l'ingestion de ces aliments qui est à risque, mais bien l'inhalation des poussières et particules qui en émanent. Par ses habitudes

alimentaires, le cheval en secouant le foin avec son nez quand il mange, disperse une multitude de particules dans l'aérosol, qui sont ensuite inhalées et peuvent se rendre jusque dans les voies respiratoires profondes et causer la maladie (Woods et al. 1993).

c) Saison

Le souffle est une maladie saisonnière, beaucoup plus fréquemment observée durant les saisons froides, en automne, en hiver et au printemps, lorsque les chevaux sont gardés à l'intérieur. C'est le principal facteur qui différencie cette condition de la maladie obstructive respiratoire associée au pâturage dont les signes cliniques sont identiques. Cette dernière est plutôt présente en été dans les lieux chauds et humides, lorsque la plupart des chevaux sont au pâturage (Seahorn et Beadle 1993).

d) Âge

La maladie semble affecter uniquement des chevaux adultes et est beaucoup plus prévalente sur les chevaux de plus de 7 ans (Dixon et al. 1995b; Marti et al. 1991). La maladie inflammatoire des voies respiratoires ou I.A.D. (*Inflammatory Airway Disease*) engendre de la toux et de l'intolérance à l'effort chez les jeunes chevaux de courses. Le fait que cette affection puisse être un stade précoce de la même maladie est très controversé et des recherches restent à faire pour pouvoir éclaircir la question (Robinson 2001).

e) Génétique

Une étude a démontré que les chevaux atteints de souffle avaient plus de descendants affectés que les chevaux sains (Marti et al. 1991). La génétique semble donc un facteur de prédisposition à la maladie, mais aucun gène particulier n'a encore pu être mis en cause, même si le gène du complexe majeur d'histocompatibilité a été étudié (Curik et al. 2003).

f) Géographie

Le souffle semble être une maladie de l'hémisphère nord et particulièrement des zones tempérées. Ceci est probablement en relation avec le climat, qui oblige les propriétaires

à garder leurs chevaux dans des boxes et à les nourrir avec des fourrages transformés pour de longues périodes.

g) Race et sexe

Bien que certaines lignées de chevaux semblent prédisposées, aucune prédisposition de race ni de sexe n'a été observée de manière significative pour cette maladie (Dixon et al. 1995b).

III. Pathogénie

Malgré des découvertes importantes récentes, les mécanismes immunologiques et moléculaires impliqués dans le souffle demeurent mal compris. De nombreuses évidences supportent le concept que le souffle pourrait résulter d'une réaction d'hypersensibilité à des antigènes inhalés, bien qu'il ait été également suggéré que des phénomènes non immunitaires pouvaient également être impliqués.

1-Au niveau cellulaire

a) Bronchospasme

C'est le premier changement observé lors de la stimulation antigénique. Il est responsable de la plus grande partie de l'obstruction surtout dans les plus grosses voies respiratoires. Il est possiblement dû à l'activation des récepteurs muscariniques des muscles lisses par l'acétylcholine, associée au déficit des mécanismes inhibiteurs de la contraction (Robinson et al. 1995).

b) Inflammation

La principale manifestation de l'inflammation dans les voies respiratoires des chevaux atteints de souffle est l'accumulation de neutrophiles dans la paroi et la lumière des petites voies respiratoires. Le recrutement de ces cellules est très rapide et une neutrophilie pulmonaire est observée dès 5 heures après la stimulation (McGorum et al. 1993b). Une infiltration tissulaire principalement par des cellules mononucléaires est également présente en périphérie des bronchioles.

c) Production de mucus

Associée à l'exsudation de cellules inflammatoires, l'augmentation de la production de mucine par les cellules à gobelet induit une modification des propriétés viscoélastiques du mucus (Gerber et al. 2000). Ceci induit une diminution de la clairance par le système muco-ciliaire et donc une accumulation de mucus dans les petites voies respiratoires, qui contribue à l'obstruction respiratoire.

d) Remodelage tissulaire

Des modifications dans la paroi bronchique sont observées chez les chevaux atteints de souffle, et s'avèrent de plus en plus sévères quand la maladie est plus chronique. Tout d'abord, on a décrit une multiplication des cellules à gobelet au niveau de la muqueuse (hyperplasie et métaplasie), celle-ci devenant de plus en plus épaisse (Robinson 2001). Il a aussi été observé une hyperplasie des muscles lisses et donc un épaississement de la musculature bronchique (Hirst et al. 2004).

e) Hyper-réactivité bronchique non spécifique

Chez les chevaux en phase d'exacerbation de la maladie, les petites voies respiratoires sont plus sensibles aux neurotransmetteurs bronchospastiques, aux médiateurs de l'inflammation, et à d'autres irritants non spécifiques (Derksen et al. 1985). L'épaississement de la paroi bronchique semble jouer un rôle dans ce phénomène. En effet, les petites voies respiratoires s'en trouvent rétrécies et un léger bronchospasme peut induire sur ces chevaux une obstruction respiratoire sévère, mais qui peut être réversible.

f) Conséquences sur la fonction respiratoire

Le bronchospasme, la production de mucus et le remodelage tissulaire sont à l'origine d'une obstruction diffuse des voies respiratoires inférieures qui est responsable de la majorité des signes cliniques observés. La principale conséquence de cette obstruction est une distribution anormale de la ventilation, induisant des déséquilibres ventilation/perfusion et de l'hypoxémie.

De plus, le bronchospasme emprisonne l'air dans les alvéoles dans les premières phases de l'expiration, d'où une difficulté respiratoire lors de l'expiration et une augmentation du travail respiratoire. On observe sur les poumons de chevaux atteints une hyperinflation alvéolaire due à cet emprisonnement d'air. Toutefois les lésions d'emphysème restent rares.

Enfin, l'hypoxémie ainsi que l'hyperinflation alvéolaire sont à l'origine d'une résistance vasculaire accrue (Nyman et al. 1991). L'hypertension ainsi induite dans les artères pulmonaires peut favoriser dans de rares cas le développement d'une insuffisance cardiaque droite ou « cor pulmonale ».

2-Au niveau immunologique

a) Une réaction allergique?

La détection d'IgE dirigées contre des allergènes fongiques en quantité excessivement élevée dans les lavages broncho-alvéolaires de chevaux atteints de souffle est un élément en faveur d'un phénomène allergique (Halliwell et al. 1993). De plus, en utilisant l'hybridation *in situ* sur les lymphocytes T de lavages broncho-alvéolaires de chevaux atteints de souffle, il a été démontré que ceux-ci exprimaient plus fortement les ARN messagers codant pour IL-4 et IL-5 et moins d'ARN messagers codant pour l'INF γ que les lymphocytes de chevaux normaux. Ceci correspond à une réponse immunitaire de type Th2, impliquée dans la plupart des phénomènes allergiques (Cordeau et al. 2004; Lavoie et al. 2001). Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés par des études utilisant la RT-PCR (Ainsworth et al. 2003) et les connaissances à ce sujet méritent d'être approfondies.

b) Comparaison avec l'asthme chez l'humain

Tout comme le souffle, la réaction inflammatoire de l'asthme est médiée par les lymphocytes T de type Th2. La production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 est caractéristique d'une inflammation allergique. Dans le cas de l'asthme, l'IL-4 et l'IL-5 favorisent la production d'IgE par les lymphocytes B et l'IL-5 favorise l'éosinophilie pulmonaire. C'est un exemple de l'hypersensibilité de type I. Cette inflammation éosinophilique n'est toutefois pas retrouvée dans le cas du souffle chez le cheval, et les

mécanismes qui conduisent à la neutrophilie pulmonaire ne sont toujours pas complètement expliqués.

3-Au niveau moléculaire

Les médiateurs de ce phénomène inflammatoire qui affecte les petites voies respiratoires suite à une stimulation antigénique ont été activement recherchés. L'histamine, qui est pourtant le principal médiateur des réactions allergiques, ne semble pas avoir un rôle prépondérant étant donné que les anti-histaminiques n'ont pas d'effets bénéfiques. Il en est de même pour les prostaglandines (Gray et al. 1989) et le PAF (*Platelet Activating Factor*). Les leukotriènes semblent être impliqués dans le développement de la maladie, en particulier au niveau du bronchospasme (Marr et al. 1998b), mais cet élément demeure controversé puisque des inhibiteurs de leukotriènes cystéinés ont été testés et semblent eux aussi inefficaces dans le traitement du souffle (Lavoie et al. 2002a; Marr et al. 1998a). L'intervention des métallo-protéinases de matrice, des radicaux libres et d'autres médiateurs restent encore à étudier.

IV. Signes cliniques

1-Signalement et anamnèse

La récolte de l'anamnèse est une partie essentielle du diagnostic de souffle. Les chevaux atteints sont des chevaux d'âge mûr, âgés d'au moins 7 ans. Ils sont présentés le plus souvent pour toux et/ou jetage chronique et difficulté respiratoire ne rétrocedant pas aux antibiotiques. La présence de difficultés respiratoires au repos fait partie intégrante de la définition de la maladie et permet de la différencier de certaines autres maladies respiratoires telles que l'IAD (*inflammatory airway disease*). Souvent, ces chevaux présentent également de l'intolérance à l'exercice. Les symptômes sont chroniques (plusieurs semaines à plusieurs années) et ont tendance à se dégrader avec le temps (Dixon et al. 1995b).

Les signes cliniques sont souvent exacerbés après l'exercice et pendant les repas de fourrages, et s'améliorent lorsque le cheval est mis à l'extérieur pour des périodes prolongées. La maladie est cyclique et le cheval peut présenter des phases de rémission complète, le plus souvent en été, et des phases d'exacerbation de la maladie avec

difficultés respiratoires importantes au repos, le plus souvent en hiver. Parfois, l'apparition des signes coïncident avec un changement d'écurie, d'alimentation ou de régime (Beech 2001).

2-Symptômes cliniques

Les signes cliniques sont variables en fonction de la sévérité de la maladie et de l'exposition à des antigènes. Il est à noter que les chevaux atteints de souffle peuvent paraître complètement normaux lorsqu'ils sont en phase de rémission, c'est à dire, lorsqu'ils n'ont pas été stimulés par des antigènes depuis plusieurs semaines. Les principaux signes observés lors d'exacerbations cliniques sont (Beech 2001):

- tachypnée, tachycardie,
- toux,
- jetage muco-purulent blanchâtre à jaunâtre, très riche en neutrophiles,
- absence de fièvre
- difficulté respiratoire, surtout expiratoire, avec augmentation de l'excursion thoracique et pousse abdominale marquée (« souffle » ou « pousse »),
- dilatation des naseaux à l'inspiration,
- mouvement de l'anus synchrone avec la respiration, lié aux variations de pressions abdominales,
- hypertrophie des muscles obliques externes de l'abdomen en phase chronique, liée à l'excès de travail de ces muscles durant l'expiration,
- maigreur, souvent sans anorexie, liée à l'excès d'énergie consommée par les muscles respiratoires chez les chevaux les plus sévèrement atteints.

Un score clinique a été validé, qui montre une bonne corrélation avec la fonction respiratoire des chevaux en crise de souffle, en utilisant le degré d'excursion thoracique et le degré de dilatation nasale (Robinson et al. 2000).

3-Auscultation respiratoire au sac

Celle-ci est marquée par une augmentation de l'aire d'auscultation pulmonaire, la présence de sifflements trachéaux marqués, ainsi que de sifflements et de crépitements diffus sur toute l'aire pulmonaire, particulièrement en fin d'expiration. Le cheval

démontre souvent une tolérance limitée au sac, et développe rapidement des quintes de toux (Beech 2001).

Quand la difficulté respiratoire est importante, la pose d'un sac respiratoire n'est pas nécessaire car l'amplitude respiratoire est déjà largement augmentée. Cette méthode devient même dangereuse car elle accentue l'hypoxémie.

4-Percussion thoracique

Les seules anomalies observables à la percussion thoracique sont l'augmentation de l'aire de percussion et l'augmentation du tympanisme. Ces deux changements sont liés à l'hyper-inflation alvéolaire observée chez les chevaux atteints de souffle en période d'exacerbation clinique.

V. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic du souffle se fait d'abord par exclusion des autres causes, en particulier les causes infectieuses (pneumonies). En plus de la récolte de l'anamnèse et de l'examen clinique, qui sont les étapes les plus importantes du diagnostic, plusieurs examens complémentaires peuvent être réalisés (Beech 2001; Lavoie 1997) :

1-Hématologie

Les valeurs d'hématologie chez les chevaux atteints de souffle ne démontrent généralement pas d'anomalies. Ce test diagnostique est utilisé pour exclure les causes infectieuses. Dans certains cas, une augmentation de l'hématocrite peut être observée. C'est un phénomène d'adaptation à un état chronique d'hypoxémie.

2-Radiographie pulmonaire

Les radiographies pulmonaires des chevaux atteints de souffle sont souvent normales. On utilise donc la radiographie essentiellement pour exclure les causes infectieuses ou tumorales. Toutefois, lors d'atteintes chroniques, on observe parfois une accentuation de la densification bronchique, plus sévère que chez les chevaux sains du même âge. Une augmentation de taille de l'aire pulmonaire peut également être présente. Dans les

cas les plus sévères, on peut observer de la bronchiectasie (Lavoie et al. 2004), qui pourrait être associée à une aggravation du pronostic.

3-Endoscopie des voies respiratoires

C'est un examen de routine dans l'évaluation des problèmes respiratoires chez le cheval. Dans le cas du souffle, l'endoscopie révèle une accumulation de mucus dans la trachée ainsi qu'un épaissement de la muqueuse au niveau de la bifurcation trachéo-bronchique. Malheureusement, ces changements ne sont pas spécifiques et ne permettent pas de poser un diagnostic de certitude.

4-Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

C'est la méthode de choix pour le diagnostic définitif du souffle, une fois que les causes infectieuses ont été exclues. Combinée aux signes cliniques précédemment décrits, elle permet d'identifier plus précisément la maladie, mais les chevaux en rémission complète depuis longtemps ne démontrent pas d'anomalies au LBA. Sous légère sédation, les petites voies respiratoires ainsi que les alvéoles d'un segment pulmonaire sont rincées avec une quantité définie de solution saline isotonique (250 à 500 ml). Cette technique peut être réalisée à l'aveugle avec un tube spécialement adapté ou à l'aide d'un endoscope. Elle ne permet d'explorer qu'un segment focal du poumon, et n'est donc utile que pour le diagnostic d'affections broncho-pulmonaires diffuses, comme c'est le cas du souffle. L'échantillon de liquide ainsi récolté contient un pourcentage élevé de neutrophiles chez les chevaux atteints de souffle (cf. tableau I): un comptage supérieur à 25% est considéré comme diagnostique; un comptage entre 10 et 25% peut être considéré comme suspect. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre le pourcentage de neutrophiles dans le LBA et la sévérité de la maladie clinique (Robinson 2001). D'autres anomalies peuvent être observées en cytologie comme des spirales de Curschmann, qui sont le signe d'une obstruction des petites voies respiratoires par du mucus. Toutefois, il est important de signaler que la présence de neutrophiles en quantité augmentée dans le liquide de LBA peut être observée dans d'autres pathologies pulmonaires et même chez certains chevaux normaux gardés dans de mauvaises

conditions d'hygiène. C'est pourquoi, il faut interpréter ces résultats avec précaution, et à la lumière des signes cliniques et de l'anamnèse.

Tableau I : Comptage différentiel de cellules dans le LBA de chevaux normaux et atteints de souffle (valeurs de références de la Faculté de Médecine Vétérinaire).

	Chevaux normaux	Chevaux atteints de souffle
Macrophages (%)	40 à 60 %	10 à 40 %
Lymphocytes (%)	30 à 50 %	10 à 50 %
Neutrophiles (%)	< 5%	25 à 90 %
Mastocytes, éosinophiles (%)	< 1-2%	variable

5-Lavage trachéal

La cytologie du liquide obtenu par lavage trachéal démontre le plus souvent la présence d'un pourcentage élevé de neutrophiles non dégénérés, accompagnée de mucus avec des spirales de Curschmann. Il existe toutefois une grande variation dans les résultats obtenus, que ce soit chez des chevaux normaux ou des chevaux atteints de souffle, et il y a une faible corrélation avec les résultats de lavage broncho-alvéolaire (Derksen et al. 1989). C'est pourquoi, le LBA est préféré au lavage trachéal pour le diagnostic du souffle (Robinson 2001).

Il n'est pas rare d'obtenir une culture positive en bactériologie sur les échantillons de lavage trachéal des chevaux atteints de souffle. D'après notre expérience, ceci semble rarement associé à une infection active de l'arbre respiratoire, mais à une colonisation trachéale due à l'inefficacité du système muco-ciliaire.

6-Biopsies pulmonaires et bronchiques

Il existe une corrélation entre les changements histologiques observés sur les biopsies pulmonaires et la sévérité des signes cliniques des chevaux atteints de souffle. Toutefois, les lésions pulmonaires ne sont pas forcément uniformes sur l'ensemble du parenchyme pulmonaire (Lavoie 1997). De plus, c'est une procédure difficile à réaliser chez des chevaux en tachypnée voire en détresse respiratoire, et il existe des risques

importants de saignements. C'est pourquoi cette méthode n'est pas recommandée de routine.

Les biopsies bronchiques sont plus faciles et plus sûres à réaliser par la voie endoscopique. Malheureusement, les résultats obtenus sont faiblement corrélés avec les résultats de biopsies pulmonaires (Lavoie 1997).

7-Tests de sensibilité intradermiques

Étant donné que l'on suspecte que cette maladie soit de nature allergique, la détection des antigènes spécifiques responsables de la maladie a été un sujet de recherche prisé. L'utilisation des tests d'hypersensibilité cutanée à différents allergènes est très controversée (Beech et Gunson 1981; Lorch et al. 2001a; McGorum et al. 1993a). Les chevaux normaux ont une réaction positive à de nombreux allergènes, et il y a peu de corrélation entre les tests intradermiques et les tests d'inhalation d'antigènes chez les chevaux atteints de souffle, ce qui rend l'interprétation des résultats très difficile.

8-Dosages d'IgE sériques

Des kits de dosage des IgE sériques dirigées contre certains antigènes sont disponibles commercialement. Toutefois, différentes études n'ont pu prouver de différence dans les résultats entre les chevaux normaux et ceux atteints de souffle (Halliwell et al. 1993; Lorch et al. 2001b; Schmallenbach et al. 1998).

9-Mesures de fonction respiratoire

Ce sont des méthodes d'évaluation objective de la fonction respiratoire du cheval par des études de pression et de débit de fluide (Hoffman 2002). En positionnant un masque muni d'un pneumotachographe associé à un transducteur de pression sur le nez du cheval, on peut évaluer les débits d'air inspiré et expiré à tout moment du cycle respiratoire. L'intégration des données par ordinateur permet d'obtenir le volume courant, la fréquence respiratoire, le volume-minute, les temps d'inspiration et d'expiration, ainsi que des courbes débit / volume. Ces dernières semblent avoir une forme concave caractéristique chez les chevaux atteints de souffle, associée à une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume-minute (Petsche et al. 1994).

En plaçant un ballon relié à un transducteur de pression dans la portion intra-thoracique de l'œsophage du cheval, on peut mesurer les variations de pression intra-pleurale lors des mouvements respiratoires. La variation maximale de pression intra-pleurale entre l'inspiration et l'expiration (ΔP_{pl}) est un indicateur de la force que le thorax doit fournir pour créer un mouvement d'air. C'est donc une mesure du degré d'obstruction des voies respiratoires (Derksen et Robinson 1980). Les chevaux atteints de souffle sont considérés comme cliniquement atteints quand la ΔP_{pl} est supérieure à 15 cm d'eau. Mais la ΔP_{pl} est soumise à de nombreuses variations méthodologiques et physiologiques qui la rendent difficile à interpréter seule.

L'intégration des données de pression, débit et volume selon des modèles mathématiques précis permet de calculer les valeurs de résistance, d'élastance et d'inertance pulmonaires. Au repos, l'équation de mouvement est une équation à régression multiple sur un modèle à un compartiment. A chaque instant,

$$P_{pl} = (E_L \times V) + (R_L \times V') + K$$

avec P_{pl} : pression intra-pleurale (cm H₂O)

E_L : élastance pulmonaire (cm H₂O/l)

V : volume d'air (l)

R_L : résistance pulmonaire (cm H₂O//sec)

V' : Débit d'air = dV/t (l/sec)

K : pression intra-pleurale en fin d'expiration (cm H₂O).

R_L correspond à la résistance des voies respiratoires aux mouvements d'air, qui peut être augmentée par la présence de mucus, de bronchoconstriction, ou une augmentation de la résistance tissulaire, en particulier dans les plus grosses voies respiratoires. E_L est une mesure de la résistance du tissu pulmonaire à l'expansion par le volume d'air, qui peut être accentuée par le remodelage tissulaire et la présence de bronchospasmes. Cette dernière mesure semble plus influencée par des modifications des petites voies respiratoires. La résistance et l'élastance pulmonaires sont augmentées chez les chevaux atteints de souffle.

Toutefois, ces mesures ne sont pas indicatives de la localisation ni de la nature de l'obstruction des voies respiratoires. De plus, ce sont des mesures peu sensibles : on observe des variations significatives seulement chez les chevaux cliniquement atteints

de façon évidente (Robinson et al. 2000). Les mesures traditionnelles de fonction respiratoire sont donc peu utiles dans le cadre du diagnostic clinique de la maladie, mais elles restent un outil indispensable dans le domaine de la recherche, puisqu'elles permettent une évaluation objective du degré d'obstruction des voies respiratoires.

Il existe d'autres techniques de mesure de fonction respiratoire telles que l'oscillation forcée (Young et al. 1997), la pléthysmographie (Hoffman et al. 2001), et les études de ratios ventilation/perfusion par scintigraphie (Votion et al. 1999), qui semblent offrir une meilleure sensibilité sur les cas peu sévèrement atteints. Mais l'équipement et l'expertise nécessaires pour ce genre de mesures limitent encore leur utilisation.

10-Hyperréactivité bronchique

Cette méthode a longtemps été utilisée pour détecter la présence d'hypersensibilité non spécifique des voies respiratoires chez les chevaux atteints de souffle. Des mesures de fonction respiratoire suivant la nébulisation à différentes concentrations d'histamine ou de méthacholine, par exemple, permettent de déterminer le seuil de sensibilité de chaque cheval (Klein et Deegen 1986). Malheureusement, beaucoup de chevaux âgés normaux présentent une hypersensibilité bronchique, ce qui rend le test peu spécifique (Hoffman 2002).

11-Test à l'atropine

L'atropine, un agent anti-cholinergique qui agit comme un puissant broncho-dilatateur, est utilisée pour évaluer la réversibilité de l'obstruction respiratoire, et par conséquent estimer les chances de réponse au traitement et le pronostic. La plupart des chevaux atteints de souffle, s'ils n'ont pas d'importants remodelages tissulaires ou d'accumulation très marquée de mucus, vont répondre favorablement à une injection de 0,01 à 0,02 mg/kg d'atropine par voie intraveineuse (IV). La réponse peut être évaluée 20 à 30 minutes après l'injection par l'évaluation clinique ou par des mesures de fonction respiratoire. Ce test est généralement bien toléré, mais un iléus paralytique accompagné de douleurs abdominales sévères peut être observé dans certains cas. De plus, ce test ne permet d'évaluer les chevaux seulement dans les phases d'exacerbation clinique. C'est pourquoi il a été abandonné dans le diagnostic de routine des chevaux

atteints de souffle. Cependant, il est toujours utilisé dans le contexte expérimental, pour démontrer la réversibilité de la maladie.

12-Mesure de gaz sanguin artériel

Chez les chevaux en phase d'exacerbation de la maladie, on peut rencontrer une hypoxémie sévère, jusqu'à 40 à 50 mm Hg (Dixon et al. 1995a). Quand les échanges respiratoires sont suffisamment compromis, celle-ci s'accompagne d'une légère hypercapnie (50 à 55 mm Hg). Ces changements ne sont pas du tout spécifiques de la maladie et la mesure de gaz sanguin artériel n'est utilisée que dans le but d'évaluer le degré de dysfonction respiratoire et d'adapter le traitement (oxygénothérapie, broncho-dilatateurs) en phase aiguë de la maladie. Les chevaux atteints, mais en phase de rémission, ne présentent le plus souvent aucune anomalie au niveau du gaz sanguin artériel.

VI. Traitement

1-Contrôle de l'environnement

Étant donnée la nature allergique suspectée de la maladie, éviter l'exposition aux antigènes semble le meilleur moyen de la contrôler. Pourtant, malgré les nombreuses recherches effectuées dans ce domaine, il est très difficile d'identifier un antigène responsable, et la maladie semble reliée à différents facteurs. Il semble que les allergènes contenus dans le foin et la litière sont les plus importants (Art et al. 2002). C'est pourquoi, le traitement le plus efficace du souffle est de diminuer l'exposition du cheval aux poussières inhalées en le gardant en permanence au pâturage et en substituant au foin des fourrages alternatifs moins poussiéreux tels que l'herbe, le foin hydroponique, les granulés ou les cubes de luzerne, voire même l'ensilage (Thomson et McPherson 1984). Le fait de tremper le foin avant de le distribuer enlève une partie des poussières, mais semble une solution moins efficace que les précédentes. Si le cheval ne peut être gardé en permanence au pâturage, il faut lui fournir une litière non poussiéreuse (gros copeaux de bois, tourbe, papier, plastique,...), et veiller à la ventilation de l'écurie. Il est suggéré de sortir le cheval pendant les périodes où les

écuries sont nettoyées et lors de la manipulation du foin et des fourrages pour éviter une partie de l'exposition aux allergènes, mais l'efficacité de cette mesure n'a pas été évaluée. Dans une étude expérimentale, le changement d'environnement a engendré une amélioration de la fonction respiratoire en 3 jours (Jackson et al. 2000) et une rémission complète en 4 à 24 jours. Cependant, il semble que la durée nécessaire pour l'amélioration est très variable en fonction de la sévérité et de la durée des signes cliniques (Thomson et McPherson 1984).

2-Glucocorticoïdes

Malheureusement, le contrôle de l'environnement ne peut pas être réalisé dans tous les cas (Aviza et al. 2001; Dixon et al. 1995d). C'est pourquoi le traitement médical s'avère une alternative souvent utilisée. Étant donnée la nature inflammatoire de la maladie, l'utilisation d'anti-inflammatoires a été largement étudiée. Alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs des leucotriènes et des phosphodiesterases ne semblent pas efficaces chez le cheval (Gray et al. 1989; Lavoie et al. 2002a; Lavoie et al. 2002b; Rickards et al. 2003), les glucocorticoïdes sont les molécules de choix pour le traitement du souffle.

Plusieurs glucocorticoïdes ont été prouvés efficaces dans l'amélioration clinique et la diminution de l'inflammation des voies respiratoires. Une injection de triamcinolone 0,09 mg/kg par voie intramusculaire (IM) améliore la fonction respiratoire des chevaux atteints de souffle pendant plus de 3 semaines (Lapointe et al. 1993). La dexaméthasone IV à 0,04 mg/kg (Lavoie et al. 2002a) et 0,1 mg/kg (Robinson et al. 2002; Rush et al. 1998b), ou IM à 0,04 mg/kg (Robinson et al. 2002) améliore les signes cliniques en moins de 3 jours.

L'usage de ces médicaments est limité par la crainte de nombreux effets secondaires dont le plus important chez le cheval est la fourbure. C'est pourquoi, comme pour les humains atteints d'asthme, des méthodes de distribution locale par inhalation ont été développées pour optimiser la concentration du principe actif au site d'action tout en minimisant les effets secondaires systémiques. Différentes techniques telles que la nébulisation, les inhalateurs à dose fixe par masque ou par pistolet, les inhalateurs de poudre sèche, ont été essayées (Lavoie 1997). La bécloéthasone à différentes doses

(Ammann et al. 1998; Rush et al. 1998a; Rush et al. 1998b; Rush et al. 2000), ainsi que la fluticasone (Viel et al. 1999) ont été démontrées efficaces en 3 à 7 jours. Par contre l'amplitude et la rémanence des effets semblent moins importantes qu'avec la dexaméthasone et les résultats concernant la neutrophilie pulmonaire sont contradictoires. De plus, il semble qu'il existe un effet systémique des médicaments inhalés puisqu'ils sont responsables d'une suppression surrénalienne. Toutefois, cette alternative semble efficace et prometteuse dans le traitement du souffle, mais les contraintes financières et techniques de l'administration limitent souvent son utilisation.

3-Broncho-dilatateurs

Il est clair que le bronchospasme joue un rôle important dans la pathogénie du souffle. C'est pourquoi les broncho-dilatateurs offrent un soulagement rapide et efficace de l'obstruction respiratoire chez les chevaux atteints de souffle. Toutefois, étant donné qu'ils ne traitent pas la cause primaire, leur effet reste limité dans le temps s'ils ne sont pas accompagnés d'autres thérapies telles que les glucocorticoïdes ou le contrôle de l'environnement.

Certains broncho-dilatateurs utilisés par voie systémique tels que l'atropine, qui est un anticholinergique puissant (Broadstone et al. 1988), la théophilline (McKiernan et al. 1990) et la pentoxifylline (Leguillette et al. 2002), qui sont des méthylxanthines, et le clenbutérol, qui est un β_2 -agoniste (Erichsen et al. 1994), ont démontré leur efficacité. Malheureusement, les effets secondaires associés (principalement tachycardie, excitation, coliques, sudation) préviennent l'utilisation de la plupart d'entre eux en pratique. Seul le clenbutérol est utilisé couramment, avec des résultats variables (Traub-Dargatz et al. 1992).

Les broncho-dilatateurs sont plus couramment utilisés par inhalation. Des anticholinergiques tels que l'ipratropium (Robinson et al. 1993), et des β_2 -agonistes tels que l'albutérol (Derksen et al. 1999), le pirbutérol (Derksen et al. 1996), le formoterol (Tesarowski et al. 1994), le salmeterol (Henrikson et Rush 2001), ont été prouvés efficaces. L'inconvénient majeur de ces molécules reste leur faible durée d'action qui fait qu'elles doivent être administrées 4 à 12 fois par jour.

4-Mucocinétiques

Bien qu'ils soient utilisés couramment par les praticiens, il y a peu de données objectives concernant l'utilisation de mucocinétiques dans le traitement du souffle ni leur efficacité chez le cheval en général (Dixon 1992). Il semble que le clenbutérol ait des propriétés mucocinétiques intéressantes (Turgut et Sasse 1989). De même pour la dembrexine et l'iodide de potassium, mais leur efficacité dans le souffle n'a pas été démontrée. Les nébulisations de saline ou d'acétylcystéine ont aussi été proposées. Enfin, une technique d'hyper-hydratation intraveineuse permettrait de fluidifier le mucus et de favoriser ainsi son expectoration. Cette méthode bien que présentant des risques, pourrait être utile dans le traitement des cas réfractaires aux autres thérapies; mais les résultats obtenus sur des chevaux atteints de souffle ont été décevants (Jean et al. 2004).

5-Stabilisateurs de membranes

Les antihistaminiques, bien que très efficaces chez les humains atteints d'asthme, ne semblent pas être utiles dans le cas du souffle.

D'autres stabilisateurs de membranes, tels que le cromoglycate de sodium, ont été testés chez le cheval, mais ils semblent plus efficaces en prévention que dans le traitement du souffle (Thomson et McPherson 1981).

6-Le futur des traitements

La recherche s'oriente vers des traitements anti-inflammatoires plus spécifiques qui cibleraient plus précisément les facteurs pathogéniques de la maladie, tout en limitant les effets secondaires. En s'inspirant des recherches sur l'asthme, les inhibiteurs des leukotriènes semblent des molécules prometteuses. Toutefois, les résultats cliniques n'ont pas été concluant pour l'instant (Lavoie et al. 2002a; Marr et al. 1998a). Il en est de même pour les inhibiteurs des phosphodiésterases (Lavoie et al. 2002b; Rickards et al. 2003).

VII. Pronostic

D'après de nombreuses études, le souffle est une maladie réversible et relativement facile à traiter. Dans une étude rétrospective, après 6 semaines de traitement (changement d'environnement +/- broncho-dilatateurs), 50% des chevaux étaient en rémission, et 36% de plus étaient nettement améliorés (Dixon et al. 1995d). Il faut toutefois savoir que l'efficacité du traitement dépend avant tout de l'âge, de la sévérité et de la durée de la maladie (Thomson et McPherson 1984). Enfin, dans une étude à plus long terme, 79% des chevaux atteints souffraient de récurrences épisodiques de la maladie, et 52% des propriétaires pensaient que la maladie affectait négativement leurs performances (Aviza et al. 2001). Par contre le pronostic vital semble favorable, étant donné que la demi-vie médiane a été estimée supérieure à 8 ans après le diagnostic de la maladie.

B. L'utilisation des glucocorticoïdes chez le cheval

I. Définitions

1-Les glandes surrénales et la production d'hormones

Les corticostéroïdes sont des hormones produites par le cortex surrénalien à partir du cholestérol. Elles se divisent en trois catégories :

- l'aldostérone, produite dans la zone glomérulée, qui a une action minéralocorticoïde et participe à la régulation hydrique et électrolytique au niveau rénal,

- les hormones glucocorticoïdes, produites dans les zones fasciculée et réticulée, dont le chef de file est le cortisol ou hydrocortisone, autrement appelé hormone du stress,

- les stéroïdes sexuels (androgènes et oestrogènes), produits en faible quantité.

Les hormones sont transportées dans le sang sous forme liée à des protéines plasmatiques comme l'albumine et la transcortine. Puis elles sont métabolisées par le foie et excrétées dans l'urine.

2-L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

La production et la sécrétion des glucocorticoïdes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit le CRF (*Corticotropin Releasing Factor*) qui stimule l'hypophyse à relâcher l'ACTH (*AdrenoCorticoTropic Hormone*) ou corticotropine dans le sang, qui va à son tour stimuler les glandes surrénales. Les glucocorticoïdes circulants exercent un rétrocontrôle négatif à la fois sur l'hypophyse et l'hypothalamus, ce qui permet une auto-régulation de la sécrétion.

3-Structure et fonctions du cortisol

L'organisation moléculaire du cortisol est présentée par la Figure 1 et représente le noyau commun à tous les autres glucocorticoïdes naturels ainsi qu'aux molécules de synthèse qui en découlent.

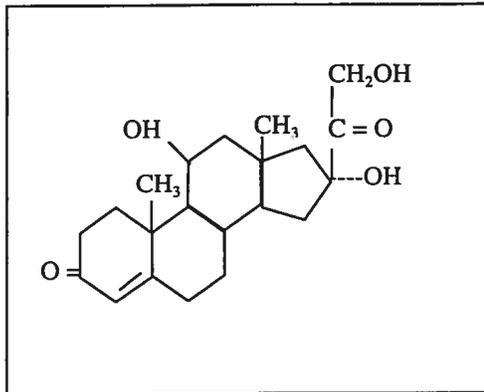


Figure 1 : structure moléculaire du cortisol.

La synthèse des glucocorticoïdes par les glandes surrénales est modulée par de nombreux stimuli externes ou internes dont le stress est le principal (Hoffsis et Murdick 1970). Le rôle des glucocorticoïdes est de favoriser la lutte par tous les moyens possibles contre les attaques envers l'organisme. Leur réponse est donc large et non spécifique. Elle passe par :

- une activité métabolique, concentrée vers la mise à disposition du glucose,
- une activité minéralocorticoïde, qui permet de moduler la pression sanguine,
- une activité anti-inflammatoire et immuno-modulatrice puissante, de loin la plus complexe et la plus étudiée.

C'est cette dernière action qui est recherchée lors de l'élaboration de glucocorticoïdes de synthèse, et c'est elle qui nous intéresse dans le cadre d'une étude sur le traitement du souffle.

II. Mode d'action des glucocorticoïdes (Ferguson et Hoenig 2001)

1-Inhibition de la phospholipase A2

Jusqu'à il y a peu de temps, on considérait que le principal mode d'action des glucocorticoïdes se traduisait par l'inhibition de la phospholipase A2, principale enzyme de la cascade arachidonique. Celle-ci transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique, qui est le précurseur des écosanoïdes. A partir de l'acide arachidonique, les cyclo-oxygénases produisent les prostaglandines, la prostacycline, les thromboxanes, et la lipoxygénase produit les leukotriènes, les lipoxines. Les glucocorticoïdes inhibent donc la formation de toutes ces molécules, dont la plupart sont pro-inflammatoires. Ils inhibent par la même la production du PAF (*Platelet Activating Factor*) qui utilise la même voie enzymatique. Mais ce mode d'action n'est qu'une des nombreuses voies de l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes. En effet, certains effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes sont présents sans action sur la phospholipase A2 (Lane et al. 1990).

2-Modulation de la transcription génomique

Les glucocorticoïdes sont liposolubles et traversent donc aisément la membrane pour avoir une action intracellulaire. Dans le cytoplasme, ils se lient à des protéines réceptrices appelées GR (*Glucocorticoid-Receptor*). Celles-ci sont présentes dans toutes les lignées cellulaires et leur permettent d'entrer à l'intérieur du noyau et de se lier à des segments cibles d'acide désoxyribonucléique (ADN) dans les zones promotrices de l'expression génique. Les gènes sensibles au glucocorticoïdes sont ainsi stimulés et la transcription d'acides ribonucléiques (ARN) messagers est accélérée, ce qui est à l'origine de la synthèse de protéines anti-inflammatoires (Munk et al. 1990). Le dimère formé par le glucocorticoïde et son récepteur est aussi capable d'inhiber la transcription de gènes pro-inflammatoires en empêchant l'acétylation des histones impliqués (Barnes et Adcock 2003).

3-Conséquences anti-inflammatoires

C'est donc par l'inhibition de la synthèse des messagers de l'inflammation que sont certaines cytokines et les écosanoïdes, que les glucocorticoïdes acquièrent certains de leurs effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs. Ces effets vont de la prévention de la vasodilatation et de l'extravasation des fluides, à l'inhibition des migrations leucocytaires et de la déposition de fibrine, en passant par la réduction de synthèse et l'augmentation de l'apoptose des lymphocytes.

4-Relation structure-fonction

Il est à noter que les glucocorticoïdes agissent tous sur les mêmes récepteurs spécifiques GR, qui sont à l'origine de tous leurs effets. C'est pourquoi, les effets bénéfiques et toxiques sont proportionnels et principalement reliés à leur pharmacocinétique. Toutefois, par leur structure, certains glucocorticoïdes ont, en plus de leurs effets principaux, une action minéralocorticoïde du fait d'une plus grande affinité pour les récepteurs à l'aldostérone situés principalement dans les cellules du rein et du cerveau. Les effets minéralocorticoïdes consistent principalement en une rétention d'eau, de sodium, et une excrétion accrue de protons et de potassium par le rein.

III. Les différentes molécules utilisées en médecine équine

Parmi toutes les molécules connues, peu ont été étudiées du point de vue pharmacocinétique chez le cheval. La plupart des études se contentent d'évaluer les effets du principe actif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et/ou sur la glycémie pour estimer leur degré et leur durée d'action. Très peu de recherches incluent de réelles études pharmacocinétiques et leurs résultats sont parfois surprenants.

1-Dexaméthasone

La dexaméthasone (Cf. Figure 2) est de loin la molécule la plus étudiée chez le cheval. Utilisée le plus souvent sous sa forme base, elle peut être administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou entérale.

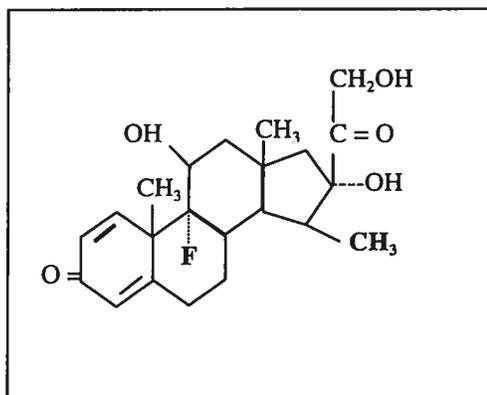


Figure 2 : Structure moléculaire de la dexaméthasone (les différences avec la structure du cortisol sont en gras)

La première étude pharmacocinétique disponible chez le cheval compare deux formes de dexaméthasone, la forme alcoolique et la forme 21-isonicotinate, par deux voies, intraveineuse et intramusculaire, à 0,05 mg/kg (Toutain et al. 1984). La demi-vie par voie intraveineuse a été évaluée à 53 minutes pour les deux formes de dexaméthasone. Après les injections intramusculaires, les concentrations de dexaméthasone étaient non détectables. Pourtant, la suppression surrénalienne associée, mesurée par le dosage de cortisol sérique, était similaire à celle obtenue par la voie intraveineuse. En effet, il a été observé une diminution marquée du cortisol sérique à partir de 2 heures atteignant un minimum en 12 à 24 heures suivant l'injection, suivie d'un retour graduel au taux de

base en 3 à 4 jours. Ces incohérences dans les résultats ont été attribués à la méthode de détection peu sensible utilisée dans cette étude. Une étude plus récente a permis d'évaluer la demi-vie d'élimination de la dexaméthasone après injection intraveineuse. Celle-ci est d'approximativement 2h40 (Cunningham et al. 1996).

Plusieurs autres études ont utilisé l'effet de la dexaméthasone sur la fonction surrénalienne, considérant que la cinétique de la réponse surrénalienne devait être proportionnelle à l'activité du principe actif. Dès 1979, la cinétique du cortisol après une injection intramusculaire de 20 mg de dexaméthasone avait été étudiée (Eiler et al. 1979). Une étude a prouvé que la suppression était similaire malgré l'augmentation de dose jusqu'à 0,088 mg/kg par voie intramusculaire (MacHarg et al. 1985). Cette étude a aussi montré qu'il n'y avait pas d'insuffisance surrénalienne après 30 jours de traitement. En effet, la réponse cortisolémique à la stimulation à l'ACTH semblait satisfaisante 8 jours après la dernière injection.

L'effet hyperglycémiant de la dexaméthasone a également été utilisé pour évaluer la cinétique de son action (Slone et al. 1983). Après une injection de 0,044 mg/kg de dexaméthasone par voie intramusculaire, la glycémie était maximale à 12 heures et est revenue aux valeurs de base en 2 jours. Ces observations ont conduit l'auteur à conclure que la durée des effets métaboliques de la dexaméthasone est inférieure à la durée de la suppression surrénalienne qu'elle exerce.

La cinétique de la dexaméthasone après administration entérale a été étudiée plus récemment (Cunningham et al. 1996; Maxwell et al. 2003). Sa biodisponibilité semble variable avec une moyenne de 61%.

2-Triamcinolone

Une étude a défini la pharmacocinétique de l'acétonide de triamcinolone chez le cheval selon un modèle ouvert à trois compartiments (French et al. 2000). Après une injection intraveineuse de 0,02 mg/kg, la triamcinolone pouvait encore être détectée dans le sang plus de 12 heures après l'injection. Mais en pratique, l'acétonide de triamcinolone est utilisée par voie intramusculaire à des dosages plus faibles. Aucune trace de triamcinolone n'a pu être détectée dans le sang après une injection intramusculaire. Pourtant, les effets sur la glycémie semblent importants et prolongés : plus de 8 jours à

0,2 mg/kg, et jusqu'à 4 jours à 0,05 mg/kg. La triamcinolone semble donc avoir une demi-vie et une durée d'action plus longues que la dexaméthasone. Ceci a été en partie démontré en mesurant l'effet des deux molécules sur la glycémie et la cortisolémie (Slone et al. 1983). Dans cette étude, la triamcinolone injectée par voie intramusculaire à 0,044 mg/kg induit une hyperglycémie pendant près de 6 jours et une hypocortisolémie pendant plus de 14 jours. Dans une étude plus récente, il semble que la suppression surrénalienne après une dose de triamcinolone intramusculaire de 0,09 mg/kg est détectable plus de 4 semaines. Par contre, la réponse à la stimulation par l'ACTH est conservée (Lapointe et al. 1993).

La triamcinolone est également utilisée par voie intra-articulaire, et celle-ci peut être détectée dans le sérum jusqu'à 48 heures, et entraîner une suppression surrénalienne jusqu'à 5 jours après une injection intra-articulaire de 18 mg (Chen et al. 1992).

3-Prednisolone

Sous sa forme rapide (prednisolone 21-sodium succinate), la prednisolone, administrée à 0,6 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire, a une demi-vie courte (respectivement 99 et 132 minutes) mais persiste plus de 9 heures dans le plasma. Elle entraîne une suppression surrénalienne pendant 24 heures. Sous sa forme lente (prednisolone acétate), injectée à 0,6 mg/kg par voie intramusculaire, la prednisolone persiste au moins 5 jours dans le plasma et exerce une suppression surrénalienne jusqu'à 21 jours après l'injection (Toutain et al. 1984).

La prednisolone par voie entérale semble avoir une excellente biodisponibilité, avec un pic de concentration en 45 minutes et des concentrations détectables jusqu'à 12 heures (Peroni et al. 2002).

4-Prednisone

Le seules données pharmacocinétiques sur la prednisone chez le cheval concernent son administration par voie orale (Peroni et al. 2002). Celle-ci semble très mal absorbée et/ou transformée en sa forme active, la prednisolone, par le foie. Ces effets biologiques s'en trouvent donc peu intéressants.

5-Isouflupredone

L'acétate d'isouflupredone est une molécule disponible et couramment utilisée en Amérique du Nord pour le traitement des maladies inflammatoires des grands animaux. Malheureusement, il existe peu de données publiées chez le cheval. Une étude sur son utilisation intra-articulaire a montré que la molécule et ses métabolites pouvaient être retrouvée dans le sang et l'urine, respectivement 12 et 24 heures après une injection de 4 mg (Harkins et al. 1993).

Chez les bovins, comme chez l'humain, en plus de son activité glucocorticoïde, l'isouflupredone semble avoir une activité minéralocorticoïde marquée (Sattler et al. 1998; Vita et al. 1987). Cette particularité semble liée à sa structure moléculaire (McDonald 1988), en particulier à l'absence de groupe méthyle en 16, ce qui la différencie de la dexaméthasone (cf. Figure 3).

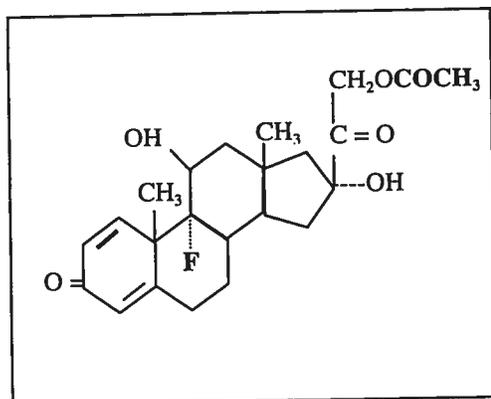


Figure 3 : Structure moléculaire de l'acétate d'isouflupredone (les différences avec la structure du cortisol sont en gras)

En conclusion, il existe peu de données pharmacologiques sur les glucocorticoïdes chez le cheval. Ainsi, les choix de principe actif, de dose et d'intervalle d'administration se font souvent empiriquement, par extrapolation des données connues chez les autres espèces. Malheureusement, en comparant les quelques données obtenues chez le cheval à celles connues chez le rat, le chien et l'homme (cf. Tableau II), on observe de grandes disparités tant dans l'importance que dans la durée de l'activité des différentes molécules.

Tableau II : Effets glucocorticoïdes, anti-inflammatoires, endocriniens et minéralocorticoïdes de différentes molécules, d'après des études chez les rats et les chiens (d'après (McDonald 1988; Plumb 1999)

Principe actif	Effet glucocorticoïde	Effet anti-inflammatoire	Effet endocrinien	Effet minéralocorticoïde	Durée d'action
cortisol	1	1	+	1-2	<12h
dexaméthasone	30	30	+++	0	>48h
triamcinolone	5	5	++	0	12-36h
prednisolone	4	4	+	1	12-36h
prednisone	4	4	+	1	12-36h
isofluprédone	50	17	??	??	12-36h

IV. Utilisation et efficacité

Les études qui éprouvent l'efficacité des glucocorticoïdes dans différents états pathologiques du cheval sont rares. Pourtant, ces molécules sont parmi les plus utilisées dans l'arsenal thérapeutique du vétérinaire. Chez le cheval, on les utilise pour différentes maladies inflammatoires systémiques, mais aussi en administration locale.

1-Voie systémique

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans le traitement de nombreuses affections d'origine inflammatoire chez le cheval. Par extrapolation d'études réalisées dans d'autres espèces, les glucocorticoïdes semblent être le traitement de choix des atteintes neurologiques aiguës, notamment des traumatismes du système nerveux central. Ils sont également très utilisés dans tous les phénomènes immunitaires comme les réactions anaphylactiques, le purpura hémorragique, l'anémie hémolytique, les thrombocytopénies, vasculites et myocardites immunitaires, les atopies, l'urticaire, la dermatite estivale récidivante... et le souffle. Enfin, on les retrouve aussi dans le traitements des maladies auto-immunes telles le pemphigus foliacé, ainsi que des phénomènes tumoraux tels que le lymphosarcome.

Parmi toutes ces maladies, l'efficacité des glucocorticoïdes n'a été étudié que dans le cas du souffle.

Dès 1973, la dexaméthasone a prouvé son efficacité sur la fonction respiratoire des chevaux atteints (Muylle et Oyaert 1973). Administrée par voie intraveineuse à une dose de 0,1 mg/kg une fois par jour, la dexaméthasone améliore la fonction respiratoire des chevaux atteints de souffle en moins de 3 jours (Robinson et al. 2002; Rush et al. 1998b) et diminue le pourcentage de neutrophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire en 3 à 10 jours (Robinson et al. 2002; Rush et al. 1998a). Une étude récente montre qu'elle serait efficace dès 2 heures après l'injection (Cornelisse et al. 2004). De plus elle diminue la fréquence de la toux (Robinson et al. 2003). A une dose plus faible de 0,04 mg/kg, la dexaméthasone, qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, semble avoir un effet sur la fonction respiratoire, mais pas sur l'inflammation broncho-alvéolaire (Lavoie et al. 2002a; Robinson et al. 2002). Par voie

orale, il semble que la dexaméthasone améliore la fonction respiratoire à partir de 6 heures et jusqu'à 30 heures après l'administration (Cornelisse et al. 2004).

L'acétonide de triamcinolone est capable d'améliorer la fonction respiratoire de chevaux atteints de souffle pendant plus de 3 semaines grâce à une seule injection intramusculaire de 0,09 mg/kg (Lapointe et al. 1993).

Par contre la prednisone administrée par voie entérale à 1 mg/kg ne semble pas avoir d'effet significatif sur la fonction respiratoire des chevaux atteints de souffle (Jackson et al. 2000; Robinson et al. 2002). Ces résultats sont probablement reliés à la mauvaise biodisponibilité de ce médicament par voie orale (Peroni et al. 2002).

2-Voies locales

Pour limiter les effets secondaires systémiques des glucocorticoïdes et augmenter leur concentration, et donc leur efficacité au site d'action, ceux-ci sont fréquemment utilisés par voie locale chez le cheval.

Tout d'abord, dans le cadre du souffle, en se référant au modèle de l'asthme chez l'humain, plusieurs traitements par inhalation ont été testés. Parmi eux, la bécloéthasone a été la plus étudiée et semble efficace pour améliorer la fonction respiratoire (Ammann et al. 1998; Rush et al. 1998b; Rush et al. 2000) et la neutrophilie pulmonaire (Rush et al. 1998a) des chevaux atteints de souffle. La fluticasone a montré elle aussi de bons résultats (Viel et al. 1999).

D'autre part, une des voies d'administration les plus fréquentes des glucocorticoïdes chez le cheval est la voie intra-articulaire. Ceux-ci semblent avoir un effet bénéfique sur l'inflammation et la dégénérescence cartilagineuse (Harkins et al. 1993).

Ces principes actifs sont également très utilisés en ophtalmologie équine, et notamment pour le traitement des uvéites récurrentes (Gilger 2003).

Enfin, les glucocorticoïdes sont utilisés par voie intra-lésionnelle dans des cas de granulomes éosinophiliques et de sarcoïdes.

V. Effets secondaires

L'utilisation des glucocorticoïdes chez le cheval, en particulier par voie systémique, est limitée par la crainte des effets secondaires. En plus des effets secondaires communs à toutes les espèces, tels que les effets endocriniens, immunosuppresseurs, hématologiques et électrolytiques, certains effets cliniques semblent plus spécifiques au cheval.

1-Effets cliniques

La fourbure est l'effet secondaire des glucocorticoïdes le plus appréhendé chez les vétérinaires équins. Il semble que l'utilisation de glucocorticoïdes chez le cheval est un facteur déclenchant ou favorisant l'apparition de fourbure. La fourbure est une affection ischémique du tissu podophylleux du pied qui induit un décrochement entre la troisième phalange et la boîte cornée, ce qui peut entraîner le basculement ou la descente de la phalange dans le sabot. La fourbure est à l'origine d'une boiterie intense qui peut être aiguë ou chronique, très souvent réfractaire aux traitements et donc associée à un pronostic réservé à sombre. L'hyperadrénocorticisme, qu'il soit naturel (syndrome de Cushing) ou iatrogénique, semble être un facteur de risque de la fourbure. Quelques cas de fourbure induite par l'administration de glucocorticoïdes à doses excessives (Cohen et Carter 1992; Ryu et al. 2004) ou usuelles (Lose 1980; Muylle et Oyaert 1973), ont été rapportés. Pourtant, la pathogénie de ce phénomène reste encore obscure. De nombreuses expériences ont été réalisées pour comprendre le mécanisme de l'induction de la fourbure par les glucocorticoïdes. Plusieurs hypothèses ont été émises, telles que la potentialisation de la vasoconstriction induite par les catécholamines (Eyre et al. 1979), l'angio-oedème induit par la rétention de sodium (Slone et al. 1981), la diminution du métabolisme du glucose (French et al. 2000; Pass et al. 1998). Malheureusement, aucune d'entre elles n'est complètement démontrée et il n'a jamais été possible de reproduire expérimentalement le phénomène (French et al. 2000).

D'autres effets secondaires cliniques de l'administration de glucocorticoïdes peuvent être craints chez le cheval. Deux cas d'hépatopathie induite par la triamcinolone ont été décrits (Cohen et Carter 1992; Ryu et al. 2004). D'autre part une étude a démontré que la

triamcinolone inhibait le métabolisme osseux chez le cheval et pouvait donc être à l'origine d'ostéopénie (Lepage et al. 1993).

2-Effets surrénaliens

Le principal effet endocrinien des glucocorticoïdes est le rétrocontrôle négatif qu'ils exercent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. L'administration de glucocorticoïdes à un cheval induit une diminution marquée de la production de CRF et d'ACTH et donc une diminution du cortisol sérique qui signe une suppression surrénalienne. Cet effet est d'ailleurs utilisé dans le test de suppression surrénalienne pour diagnostiquer l'hyperadrénocorticisme (Dybdal 2001). Il a été démontré pour la dexaméthasone (Eiler et al. 1979), la triamcinolone (Lapointe et al. 1993; Slone et al. 1983), la prednisolone (Toutain et al. 1984), et même pour la bécloéthasone utilisée par inhalation (Rush et al. 1998c). Par contre, aucun des chevaux utilisés dans ces études n'a démontré de signes cliniques d'insuffisance surrénalienne tels que de l'anorexie, de la dépression ou de la faiblesse musculaire. De plus, bien que plusieurs cas aient été suspectés (Kirk 1974), aucun cas d'hypoadrénocorticisme n'a pu être réellement démontré chez le cheval.

L'effet des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien semble transitoire, puisque les valeurs de cortisol sérique reviennent dans les normales en moins de 28 jours après l'arrêt des traitements. De plus les tests de stimulation à l'ACTH induisent une augmentation significative du cortisol sérique, ce qui démontre l'absence d'atrophie surrénalienne (Lapointe et al. 1993; MacHarg et al. 1985).

3-Effets immunosuppresseurs

En tant qu'anti-inflammatoires puissants, les glucocorticoïdes ont des effets non négligeables sur la fonction immunitaire. Nous avons vu précédemment qu'ils inhibaient la production de nombreuses cytokines, ce qui leur donne un effet immunomodulateur puissant. Une étude *in vitro* sur des cellules immunitaires équine a montré que la dexaméthasone administrée par voie intraveineuse à 0,1 mg/kg induisait une suppression de l'immunité cellulaire (Tarr et Olsen 1978). La conséquence clinique que l'on peut craindre suite à une immunosuppression est la prédisposition aux infections. Des pneumonies bactériennes secondaires à l'administration de glucocorticoïdes ont d'ailleurs été rapportées (Mair 1996). C'est pourquoi il est recommandé d'exclure la présence d'un foyer infectieux avant d'entamer un traitement glucocorticoïde, chez le cheval comme dans les autres espèces.

4-Effets hématologiques

Les effets des glucocorticoïdes sur la formule sanguine ont été décrits chez le cheval et sont communément appelés « formule de stress ». L'administration de glucocorticoïdes induit une leucocytose neutrophilique, une lymphopénie et une éosinopénie pendant 10 à 18 heures (Eiler et al. 1979; Osbaldiston et Johnson 1972). La neutrophilie semble reliée à une démargination des neutrophiles circulants, ainsi qu'à une stimulation de la production par la moëlle osseuse. La lymphopénie est associée à la redistribution des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires, une diminution de leur demi-vie, ainsi qu'une inhibition de leur production (McDonald 1988).

5-Effets électrolytiques

Nous avons vu précédemment que les glucocorticoïdes, dépendamment de leur structure moléculaire, pouvaient avoir plus ou moins d'affinité pour les récepteurs à l'aldostérone, et donc plus ou moins d'effets minéralocorticoïdes. Ces effets, qui se traduisent principalement par une hypernatrémie et une hypokaliémie, ont été très peu étudiés chez le cheval. Après une ablation bilatérale des surrénales, 4 chevaux ont

survécu plus de 11 jours grâce à l'administration de glucocorticoïdes (Slone et al. 1983). Dans cette expérience, l'utilisation de dexaméthasone ou de triamcinolone a permis de contrôler des crises d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie sévères, ce qui prouve le potentiel minéralocorticoïde de ces deux molécules. Une autre étude a relaté la présence d'hypokaliémie sur 4 de 7 chevaux traités à la dexaméthasone (Straub et Gerber 1975b). Par contre, Eiler a rapporté une augmentation significative de la kaliémie quelques heures après l'administration de 20 mg de dexaméthasone par voie intramusculaire. Ce changement a été attribué aux effets cataboliques des glucocorticoïdes sur les tissus musculaires (Eiler et al. 1979).

Les effets minéralocorticoïdes de l'acétate d'isofluprédone n'ont pas encore été étudiés chez le cheval. Par contre, chez l'humain, cette molécule semble avoir des effets aussi puissants que l'aldostérone (Vita et al. 1987). De même, chez les bovins, l'administration de glucocorticoïdes, en particulier l'isofluprédone, semble être un facteur de risque pour le développement d'hypokaliémie sévère pouvant entraîner des myopathies et même la mort de certains animaux (Peek et al. 2000; Sattler et al. 1998; Sielman et al. 1997). Le syndrome a pu être reproduit expérimentalement en associant le jeûne à l'administration répétée d'isofluprédone (Sattler et al. 2002).

En conclusion, la majorité des connaissances accumulées sur l'utilisation des glucocorticoïdes chez le cheval est issue de l'extrapolation et de l'expérience clinique. Il existe toutefois quelques recherches prospectives sur l'administration des glucocorticoïdes chez le cheval, en particulier dans le domaine du souffle. Mais de nombreuses questions restent sans réponses au sujet de la pharmacocinétique et de l'efficacité et la toxicité relatives des différentes molécules à différents dosages.

METHODOLOGIE

A. Raisons, objectifs et hypothèses

I. Raisons de l'étude

L'étude bibliographique sur le souffle et les glucocorticoïdes chez le cheval nous a montré que, bien que plusieurs molécules aient été prouvées efficaces dans le contrôle du souffle, l'arsenal thérapeutique reste limité et les informations concernant les dosages sont restreintes. Plusieurs glucocorticoïdes présents sur le marché sont utilisés en pratique sans que des informations sur leur efficacité ou leur tolérabilité aient été publiées. On a pu observer grâce à des études récentes, qu'une molécule utilisée couramment depuis plusieurs années, la prednisone par voie orale, avait une efficacité très limitée liée à une biodisponibilité réduite. L'acétate d'isofluprédone est elle aussi une molécule très utilisée par les cliniciens, avec des résultats qui semblent favorables. De plus, sa voie d'administration intramusculaire la rend pratique d'utilisation pour les propriétaires. Malheureusement, le syndrome d'hypokaliémie relié à l'administration d'isofluprédone décrit récemment chez les bovins nous fait craindre le même genre d'effets secondaires chez le cheval.

II. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de l'acétate d'isofluprédone chez les chevaux atteints de souffle, en les comparant à celles de la dexaméthasone, qui est la molécule de choix pour le traitement de cette maladie. Il était fondé sur trois hypothèses.

III. Hypothèses préliminaires

- a) L'efficacité de l'isofluprédone pour améliorer la fonction respiratoire des chevaux atteints de souffle est comparable à celle de la dexaméthasone.

- b) Les effets secondaires cliniques, endocriniens, et hématologiques de l'isofluprédone sont comparables à ceux de la dexaméthasone chez les chevaux atteints de souffle.

- c) Les effets minéralocorticoïdes de l'isofluprédone sont plus importants que ceux de la dexaméthasone chez les chevaux atteints de souffle.

B. Matériel et méthodes

Toutes les procédures expérimentales ont été réalisées en accord avec les recommandations du Conseil Canadien pour la Protection des Animaux et approuvées par le Comité d'Utilisation des Animaux de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal.

I. Animaux

Pour cette étude, 12 chevaux ont été utilisés : 7 femelles et 5 hongres, âgés de 12 à 25 ans. La répartition des races était comme suit : 5 Quarter-horses, 3 croisés, 2 Standardbreds, 1 Thoroughbred, et 1 Arabe.

Le principal critère d'inclusion pour la participation à l'étude était un diagnostic de souffle. Celui-ci était caractérisé par une histoire et des signes cliniques compatibles avec le souffle, l'exclusion d'autres problèmes respiratoires par l'examen clinique, une hématologie, des radiographies pulmonaires, et une endoscopie des voies respiratoires, et des mesures de fonction respiratoire et une cytologie de lavage broncho-alvéolaire compatibles avec la maladie.

En particulier, les chevaux n'ont été admis dans l'étude que s'ils présentaient une ΔP_{pl} supérieure à 15 cm d'H₂O lorsqu'exposés à du foin de mauvaise qualité.

Un des chevaux présentait une hémiplegie laryngée de grade 4 à l'endoscopie des voies respiratoires, mais la présence d'une réversibilité complète de l'obstruction respiratoire au pâturage ainsi qu'après l'administration de broncho-dilatateurs, a prouvé que cette anomalie ne participait pas de manière sensible à l'obstruction respiratoire de ce cheval, et n'interférait donc pas avec les mesures de fonction respiratoire au repos.

L'ensemble des chevaux de l'étude étaient vaccinés et vermifugés sur une base régulière et n'avaient reçu aucun traitement pendant les 2 mois précédant le début de l'étude. Préalablement à l'étude, ils ont été habitués à être maintenus immobiles dans un travail et à supporter un masque facial et un ballonnet œsophagien.

II. Environnement

Trois semaines avant le début de l'étude, les chevaux ont été placés dans la même écurie peu ventilée. Les conditions de température et d'hygrométrie ont été contrôlées et sont restées stables pendant toute la durée de l'étude. Les chevaux étaient nourris avec du foin de graminées sec et de la moulée sucrée deux fois par jour. La litière était faite de paille et les chevaux étaient autorisés à sortir deux heures par jour dans un petit paddock. Du foin moisi était secoué devant eux tous les jours. Les conditions sont restées les mêmes pendant toute la durée de l'expérimentation.

III. Mesures de fonction respiratoire

Les mesures de débit d'air inspiré et expiré ont été obtenus à l'aide d'un pneumotachographe¹ chauffé associé à un transducteur de pression différentiel², installés sur un masque. Le masque était placé sur le nez du cheval quelques minutes avant le début de l'enregistrement des mesures. L'intégration électronique du signal de débit en fonction du temps nous a fourni les mesures de volume courant (V_T). Avant chaque série de mesures, le système était calibré en soumettant le pneumotachographe à des débits d'air connus entre 0 et 10 l/sec.

La pression intrapleurale (P_{pl}) était mesurée par un transducteur de pression différentiel³ en soustrayant la pression dans le masque de la pression œsophagienne. La pression œsophagienne était mesurée avec un ballonnet scellé autour d'un cathéter en polyéthylène (diamètre interne 4,8 mm; diamètre externe 7,9 mm) placé dans le tiers distal de l'œsophage. Le ballonnet était distendu avant chaque mesure avec 5 ml d'air. Pour chaque cheval, la position du ballon œsophagien était ajustée pour obtenir le maximum de variation de pression entre l'inspiration et l'expiration, ainsi que pour éviter les artéfacts liés aux mouvements cardiaques. La position optimale du ballonnet a été notée, et la même position a été utilisée pour chaque cheval tout au long de l'étude. Avant chaque série de mesure, le transducteur était calibré à l'aide d'un manomètre à eau.

¹ Fleisch No.4, Oern Medical, Richmond, Virginia, USA.

² Model 143PC03D, Micro switch, Honeywell, Scarborough, Ontario, Canada.

³ Model HCXPM005D6V, Sensor Tecnic, Newport News, Virginia, USA.

Les signaux provenant des deux transducteurs étaient amplifiés et traités simultanément par un convertisseur analogique/digital et envoyés à un ordinateur équipé d'un logiciel d'acquisition et de traitement de données⁴. Le programme fournissait, pour chaque respiration, des valeurs de volume courant, de volume minute, de fréquence respiratoire, de temps d'inspiration et d'expiration et de ΔP_{pl} . Les valeurs de résistance (R_L) et d'élastance (E_L) pulmonaires étaient obtenues par l'équation :

$$P_L = (E_L \times V) + (R_L \times V') + K$$

Où V est le volume, V' est le débit et K est la pression intra-pleurale en fin d'expiration. Le coefficient de détermination de l'équation était calculé pour chaque respiration.

Lors de chaque prise de mesure, les signaux étaient enregistrés à une fréquence de 120Hz pendant 100 secondes et seules les respirations valides étaient utilisées pour l'analyse. Pour qu'une respiration soit considérée valide, le volume courant devait être supérieur à 2 litres, le temps d'inspiration entre 0,5 et 5 secondes et la ΔP_{pl} supérieure à 3 cm d'eau. Ceci a permis d'éliminer les artéfacts reliés aux irrégularités dans la respiration, aux reniflements et aux épisodes de toux. Une séquence d'enregistrement était considérée comme valide quand elle contenait au moins 10 respirations valides.

IV. Test de réversibilité à l'atropine

Le caractère réversible de l'obstruction respiratoire a été évalué juste avant le début de l'étude à l'aide d'un test à l'atropine. Pour chaque cheval, pour que l'obstruction respiratoire soit considérée comme réversible, il fallait que ΔP_{pl} , R_L , et E_L soient significativement diminuées 30 minutes après l'administration de 0,015 mg/kg de sulfate d'atropine⁵ par voie intraveineuse.

⁴ Anadat and Labdat 5.1, RHT Infodat, Montréal, Québec, Canada.

⁵ Atropine Sulphate, MTC Pharmaceuticals, Cambridge, Ontario, Canada

V. Examen physique

Un examen clinique était réalisé sur chaque cheval tous les jours pendant toute la durée de l'étude. Une attention particulière était portée à l'appétit, à la présence de boiterie ou de chaleur au niveau des pieds, ainsi qu'au degré de difficulté respiratoire. Pour ce dernier, un score clinique sur 8 points était établi à chaque évaluation en fonction du degré d'excursion thoracique (de 1 à 4) et de dilatation nasale (de 1 à 4). La description et la validation de ce score clinique ont été rapportées (Robinson et al. 2000).

VI. Prélèvements de sang et analyse

Les prises de sang pour les dosages de cortisol et d'électrolytes sériques ont été effectuées à l'aide de tubes secs entre 6 heures et 8 heures du matin pour éviter que les fluctuations circadiennes du cortisol biaisent l'interprétation des résultats. Les échantillons ont sédimenté pendant 2 à 4 heures, puis ont été centrifugés. Le sérum a été séparé et congelé à -80°C jusqu'à l'analyse au laboratoire de pathologie clinique de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal. Le cortisol sérique a été dosé par radio-immunologie et les électrolytes, *i.e.* sodium (Na^+), chlore (Cl^-), potassium (K^+), par un appareil photométrique automatique⁶.

Le sang a été prélevé dans des tubes contenant de l'EDTA pour les analyses d'hématologie. Celles-ci ont été réalisées le jour même au laboratoire de pathologie clinique de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal à l'aide d'un analyseur automatique⁷.

VII. Test de stimulation surrénalienne

Afin de réaliser les tests de stimulation surrénalienne, on a administré une forme synthétique d'ACTH⁸, 100 unités par voie intraveineuse à chaque cheval entre 6 heures et 8 heures du matin. Des prises de sang pour le dosage du cortisol ont été réalisées immédiatement avant et 2 heures après l'injection.

⁶ Synchron CX5, Beckman Coulter Inc., Fullerton, California, USA.

⁷ Cell Dyne, Abbott Laboratories, Mississauga, Ontario, Canada.

⁸ Cortrosyn, Organon Canada Ltd., Scarborough, Ontario, Canada.

VII. Protocole expérimental (cf. Figure 4 p44)

Cette étude a été réalisée à l'aide d'un essai comparatif avec placebo. Tout d'abord, les chevaux ont été évalués pendant une période contrôle de 2 semaines qui a servi de témoin négatif. Durant cette période, les 12 chevaux étaient gardés dans le même environnement sans recevoir de traitement.

Ensuite, au jour 14, les chevaux ont été attribués à 2 groupes en respectant le nombre de chevaux le plus sévèrement atteints et le moins sévèrement atteints dans chaque groupe. On a posé aux 6 chevaux du premier groupe un cathéter intraveineux long-terme puis ils ont reçu de la dexaméthasone⁹, 0,04 mg/kg une fois par jour par ce cathéter pendant 14 jours. De plus, le cathéter était rincé 2 fois par jour avec de la solution saline pour éviter les thromboses. Les 6 chevaux du deuxième groupe ont reçu de l'acétate d'isofluprédone¹⁰, 0,03 mg/kg par voie intramusculaire une fois par jour pendant 14 jours.

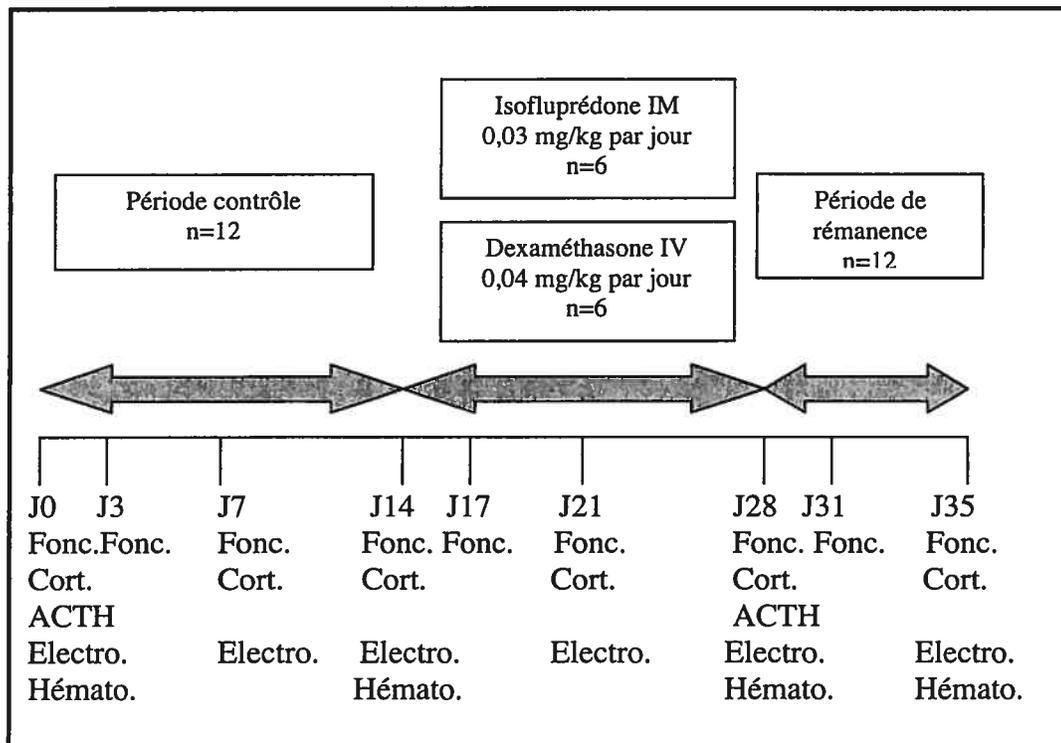
A la fin des traitements, au jour 28, les traitements ont été arrêtés et les cathéters retirés. Tous les chevaux ont été évalués pendant encore 7 jours dans les mêmes conditions, pour déterminer la rémanence des traitements, et ce jusqu'au jour 35.

Des mesures de fonction respiratoire ont été réalisées aux jours 0, 3, 7, 14, 17, 21, 28, 31 et 35. Les évaluations cliniques ont été réalisées quotidiennement pendant les 35 jours du projet. Le cortisol et les électrolytes sériques ont été dosés au jour 0, puis une fois par semaine jusqu'au jour 35. Les tests de stimulation surrénalienne à l'ACTH ont été effectués avant le début de la période de traitement, puis le lendemain de l'arrêt des traitements, au jour 29. Les hématologies ont été réalisées aux jours 0, 14, 28 et 35.

⁹ Azium, Scheering-Plough Animal Health, Pointe-Claire, Québec, Canada.

¹⁰ Predef 2X, Pharmacia and Upjohn Animal Health, Orangeville, Ontario, Canada.

Figure 4 : Schéma du protocole expérimental (Fonc. : mesure de fonction respiratoire; Cort. : dosage de cortisol sérique; ACTH : test de stimulation surrénalienne à l'ACTH; Electro. : dosage des électrolytes sériques; Hémato. : hémato; les évaluations cliniques quotidiennes ne sont pas mentionnées)



IX. Analyses statistiques

Un test de normalité de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour déterminer si les données étaient distribuées de façon normale. Les valeurs au jour 0 ont été comparées entre les groupes en utilisant un test de t pairé. Puis les données ont été étudiées en utilisant une analyse de variance à 2 groupes sur des mesures répétées en incorporant le temps et les groupes comme effets principaux, et l'effet d'interaction entre temps et groupes. Quand un effet d'interaction significatif était détecté entre temps et groupes entre les jours 0 et 14, les valeurs étaient comparées avec la valeur de base au jour 0 en utilisant un test de Fischer. De même, quand un effet d'interaction significatif était détecté entre temps et groupes entre les jours 14 et 35, les valeurs étaient comparées avec la valeur de base au jour 14. Pour le test de réversibilité à l'atropine, les mesures de fonction respiratoires avant et après l'administration ont été comparés par un test de t de t pairé. De même, pour le test de stimulation surrénalienne à l'ACTH, les dosages de cortisol avant et après l'administration ont été comparés par un test de t pairé. Les résultats sont reportés tels que : moyenne \pm erreur standard (ES). Un résultat a été considéré significatif quand $P < 0,05$.

**PRESENTATION ET ANALYSE
DES RESULTATS**

A. Mesures de fonction respiratoire

Les résultats des principales mesures de fonction respiratoire (ΔP_{pl} , R_L , E_L , V_T , fréquence respiratoire) sont résumés dans le Tableau III.

Tableau III : Mesures de fonction respiratoire (moyenne \pm ES). V =volume courant; FR =fréquence respiratoire. *Différence significative par rapport au jour 14 ($P < 0.05$).

	Période contrôle			Période de traitement			Période de rémanence	
	Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 17	Jour 21	Jour 28	Jour 31	Jour 35
Chevaux traités à l'isofluprédone								
ΔP_{pl}	35,1 \pm 6,1	29,0 \pm 6,2	32,9 \pm 5,4	22,2 \pm 6,6*	7,2 \pm 0,9*	7,9 \pm 1,5*	14,4 \pm 6,0*	19,2 \pm 4,4*
cm H ₂ O								
R_L	3,2 \pm 0,46	2,6 \pm 0,37	3,0 \pm 0,26	2,0 \pm 0,52*	0,7 \pm 0,11*	0,8 \pm 0,23*	1,1 \pm 0,39*	2,3 \pm 0,44*
cmH ₂ O//sec								
E_L	3,6 \pm 0,66	3,4 \pm 1,47	4,3 \pm 1,91	2,5 \pm 1,00*	0,8 \pm 0,08*	0,8 \pm 0,13*	1,2 \pm 0,47*	1,7 \pm 0,42*
cm H ₂ O//l								
V_T (l)	5,1 \pm 0,7	5,1 \pm 0,6	5,0 \pm 0,6	4,9 \pm 0,7	4,8 \pm 0,5	5,3 \pm 0,4	5,6 \pm 0,6	5,3 \pm 0,5
FR(min ⁻¹)	16,3 \pm 3,1	17,7 \pm 5,7	18,5 \pm 6,3	17,8 \pm 3,7	14,7 \pm 1,1	13,0 \pm 1,9	15,5 \pm 1,3	11,3 \pm 0,8
Chevaux traités à la dexaméthasone								
ΔP_{pl}	43,7 \pm 6,2	31,5 \pm 5,3	35,0 \pm 3,9	17,1 \pm 4,0*	8,1 \pm 1,4*	6,7 \pm 0,7*	14,6 \pm 4,0*	17,3 \pm 5,7*
cm H ₂ O								
R_L	2,9 \pm 0,33	2,5 \pm 0,36	2,8 \pm 0,34	1,4 \pm 0,26*	0,7 \pm 0,10*	0,6 \pm 0,05*	1,2 \pm 0,28*	1,5 \pm 0,27*
cmH ₂ O//sec								
E_L	4,9 \pm 1,55	3,4 \pm 1,14	3,8 \pm 1,04	1,4 \pm 0,51*	0,6 \pm 0,09*	0,6 \pm 0,07*	0,9 \pm 0,18*	1,9 \pm 0,85*
cm H ₂ O//l								
V_T (l)	5,4 \pm 0,8	5,6 \pm 0,8	5,5 \pm 0,7	6,3 \pm 1,1	6,3 \pm 0,9	5,8 \pm 1,0	6,1 \pm 0,8	5,3 \pm 0,7
FR(min ⁻¹)	20,5 \pm 4,3	18,5 \pm 4,7	17,7 \pm 2,9	15,2 \pm 1,7	11,8 \pm 0,8	13,3 \pm 1,1	13,8 \pm 1,0	14,7 \pm 3,2

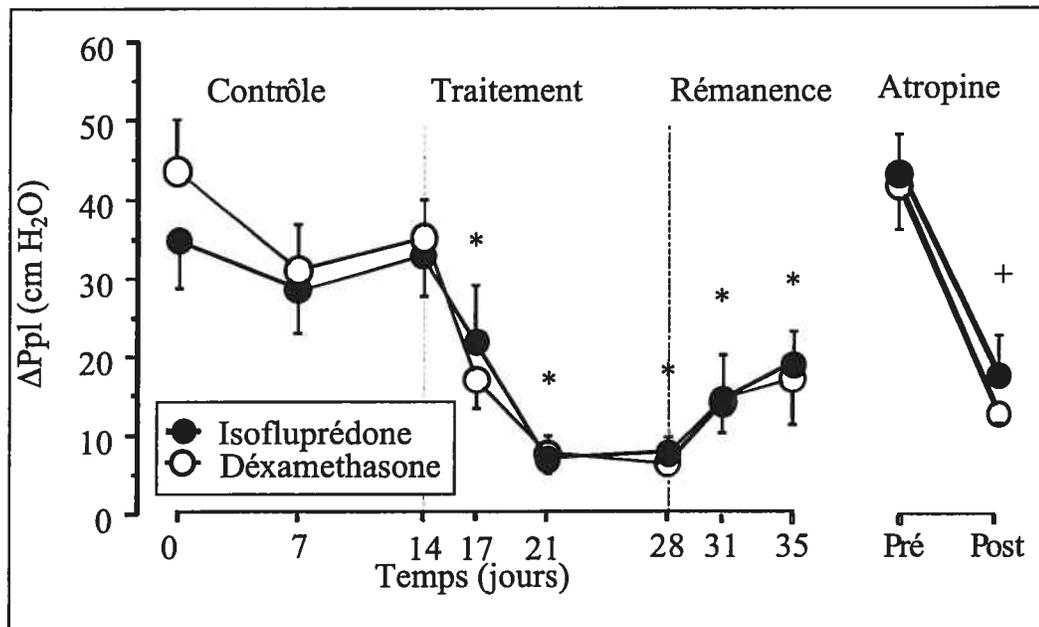
La distribution de chacune de ces valeurs au jour 0 était normale d'après le test de Kolmogorov-Smirnov. Il n'a pas été décelé de différence significative entre les groupes au jour 0. Il n'y a pas eu de variation significative de ces valeurs pendant la période contrôle, c'est à dire entre les jours 0 et 14.

Il n'y a pas eu de variation significative du volume courant et de la fréquence respiratoire pendant les périodes de traitement et de rémanence dans aucun des 2 groupes.

I. Variations maximales de pression pleurale (ΔPpl)

La ΔPpl était significativement diminuée dès le jour 17, c'est à dire 3 jours après le début des traitements, et cette différence a persisté jusqu'au jour 35, c'est à dire 7 jours après l'arrêt du traitement, et ce dans les 2 groupes (cf. Figure 5).

Figure 5 : Variations maximales de pression pleurale (ΔPpl) des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours, comparée à la ΔPpl de ces mêmes chevaux avant et 30 minutes après l'administration d'atropine IV (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes; +significativement différent de la valeur pré-atropine pour les 2 groupes (données issues du Tableau III p46).



Pour les 2 groupes la réponse maximale a été obtenue dès le jour 21, c'est à dire une semaine après le début des traitements.

II. Élastance (E_L) et résistance (R_L) pulmonaires

L'élastance (E_L) et la résistance (R_L) pulmonaires étaient elles aussi significativement diminuées dès le jour 17 jusqu'au jour 35. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (cf. Figure 6 p48 et Figure 7 p49).

Figure 6 : Élastance pulmonaire (E_L) des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours, comparée à l'élastance pulmonaire de ces mêmes chevaux avant et 30 minutes après l'administration d'atropine IV (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes; +significativement différent de la valeur pré-atropine pour les 2 groupes (données issues du Tableau III p46).

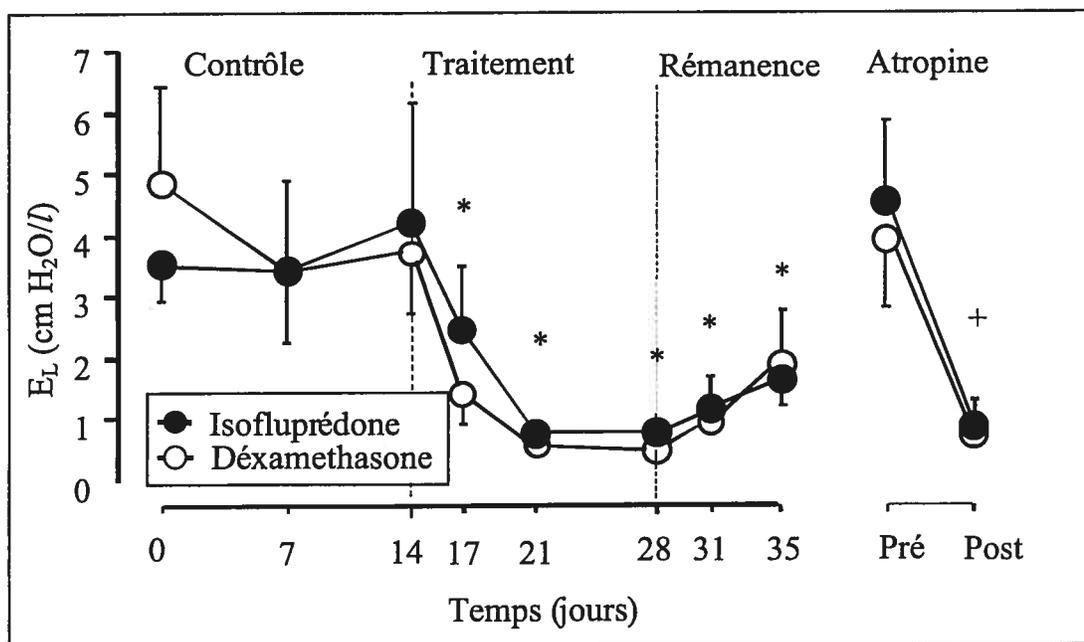
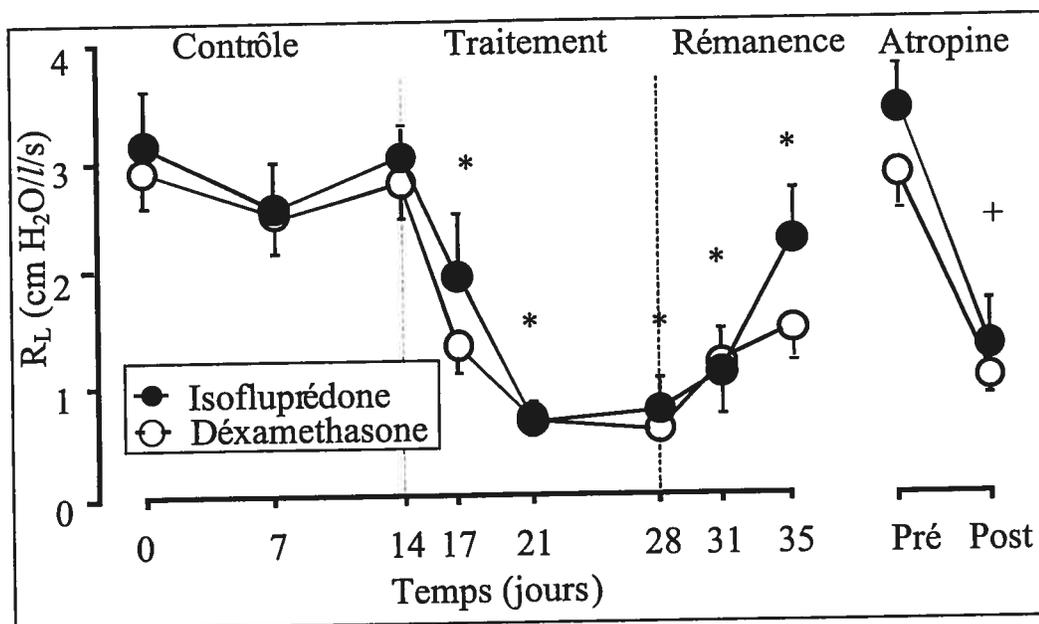


Figure 7 : Résistance pulmonaire (R_L) des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours, comparée à la résistance pulmonaire de ces mêmes chevaux avant et 30 minutes après l'administration d'atropine IV (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes; +significativement différent de la valeur pré-atropine pour les 2 groupes (données issues du Tableau III p46).



De plus, les variations maximales de ΔP_{pl} , R_L , E_L étaient au moins équivalentes aux variations obtenues lors du test à l'atropine.

B. Test de réversibilité à l'atropine

Il a été détecté une différence significative entre les mesures de ΔP_{pl} , R_L , E_L , avant et après l'administration d'atropine (cf. Figures 5, 6, 7). L'obstruction des voies respiratoires a donc été considérée comme réversible.

C. Examen clinique

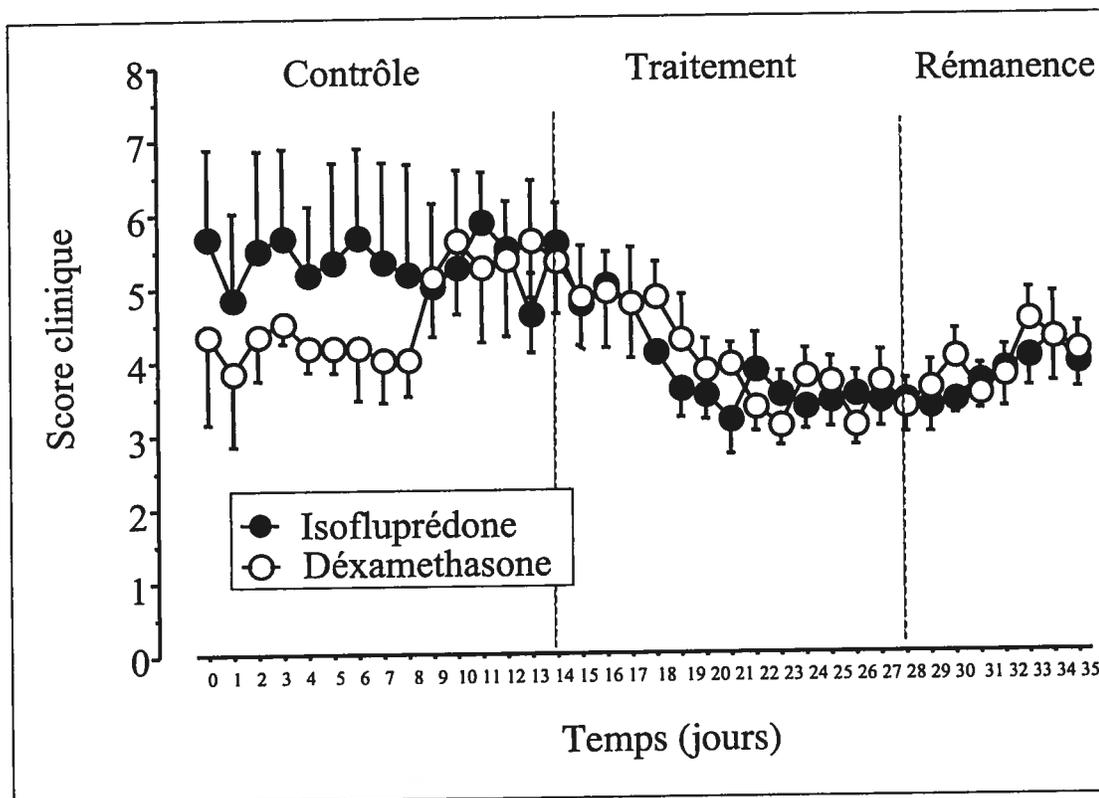
I. Score clinique de fonction respiratoire (cf. Tableau IV, Figure 8 p51)

Les variations de score clinique n'ont pas été analysées statistiquement, car il manquait de nombreuses données, en particulier dans la période contrôle. De plus, cette évaluation subjective n'a pas été réalisée à l'aveugle, puisque les scores cliniques étaient attribués par la personne qui administrait les traitements. Pourtant les variations de score clinique dans le temps montrent une tendance à la diminution durant les périodes de traitement et de rémanence, sans différence marquée entre les groupes.

Tableau IV : Score clinique des chevaux traités à l'isofluprédone et à la dexaméthasone avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES).

Période contrôle			Période de traitement			Période de rémanance		
Jour	Score clinique		Jour	Score clinique		Jour	Score clinique	
	isofluprédone	dexaméthasone		isofluprédone	dexaméthasone		isofluprédone	dexaméthasone
0	4,3 \pm 1,2	5,7 \pm 1,2	15	4,8 \pm 0,7	4,8 \pm 0,6	29	3,6 \pm 0,4	3,3 \pm 0,4
1	3,8 \pm 1,0	4,8 \pm 1,2	16	4,9 \pm 0,8	5,0 \pm 0,4	30	4,0 \pm 0,4	3,4 \pm 0,2
2	4,3 \pm 0,6	5,5 \pm 1,3	17	4,8 \pm 0,8	4,8 \pm 0,3	31	3,5 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2
3	4,5 \pm 0,3	5,7 \pm 1,2	18	4,8 \pm 0,5	4,1 \pm 0,2	32	3,7 \pm 0,4	3,8 \pm 0,3
4	4,2 \pm 0,3	5,2 \pm 0,9	19	4,2 \pm 0,6	3,6 \pm 0,4	33	4,5 \pm 0,4	4,0 \pm 0,4
5	4,2 \pm 0,3	5,3 \pm 1,3	20	3,8 \pm 0,4	3,5 \pm 0,3	34	4,2 \pm 0,3	4,2 \pm 0,6
6	4,2 \pm 0,7	5,7 \pm 1,2	21	3,9 \pm 0,3	3,2 \pm 0,5	35	4,0 \pm 0,3	3,0 \pm 0,4
7	4,0 \pm 0,6	5,3 \pm 1,3	22	3,3 \pm 0,3	3,8 \pm 0,5			
8	4,0 \pm 0,5	5,2 \pm 1,5	23	3,1 \pm 0,3	3,5 \pm 0,3			
9	5,1 \pm 1,0	5,0 \pm 0,7	24	3,8 \pm 0,4	3,3 \pm 0,3			
10	5,6 \pm 0,9	5,2 \pm 0,6	25	3,7 \pm 0,3	3,4 \pm 0,4			
11	5,2 \pm 1,0	5,9 \pm 0,7	26	3,1 \pm 0,3	3,5 \pm 0,3			
12	5,4 \pm 1,1	5,5 \pm 0,6	27	3,7 \pm 0,4	3,4 \pm 0,4			
13	5,6 \pm 0,8	4,6 \pm 0,6	28	3,3 \pm 0,4	3,4 \pm 0,2			
14	5,3 \pm 0,7	5,6 \pm 0,5						

Figure 8 : Score clinique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES, données issues du Tableau IV p50).



II. Appétit

Deux chevaux ont présenté de l'anorexie pendant le projet, et ce dès la période de contrôle. Un cheval (cheval 64) a eu une baisse d'appétit du jour 6 au jour 13 pendant la période de contrôle, puis les jours 31 et 32 pendant la période de rémanence. Un autre cheval (cheval 96) a eu une baisse d'appétit du jour 8 au jour 19, ainsi que les jours 21, 23, 24, 28, et 35; c'est à dire 7 jours pendant la période contrôle, 9 jours pendant la période de traitement et 1 jour pendant la période de rémanence. Ces 2 chevaux appartenaient au groupe traité à l'isofluprédone.

III. Examen myoarthrosquelettique

Aucun des chevaux n'a présenté de boiterie ni de chaleur excessive des pieds pendant toute la durée du projet. Un test à la pince exploratrice réalisé au jour 35 sur tous les chevaux n'a révélé aucune sensibilité en pince sur les 2 membres antérieurs.

IV. Autres anomalies cliniques

La jument 41 a présenté un léger jetage hémorragique ainsi qu'un pic de fièvre à 39,7°C pendant la période de rémanence. A la suite du projet, un diagnostic de carcinome gastrique a été posé. La jument n'a pas été retirée du projet, étant donné l'apparition tardive des signes cliniques. De plus l'évaluation rétrospective de ses résultats ne montrait pas de différence remarquable avec les autres chevaux.

D. Évaluation de la fonction surrénalienne

I. Dosage du cortisol sérique (cf. Tableau V et Figure 9 p54)

L'ensemble des résultats de cortisol et d'électrolytes sériques sont résumés dans le Tableau V.

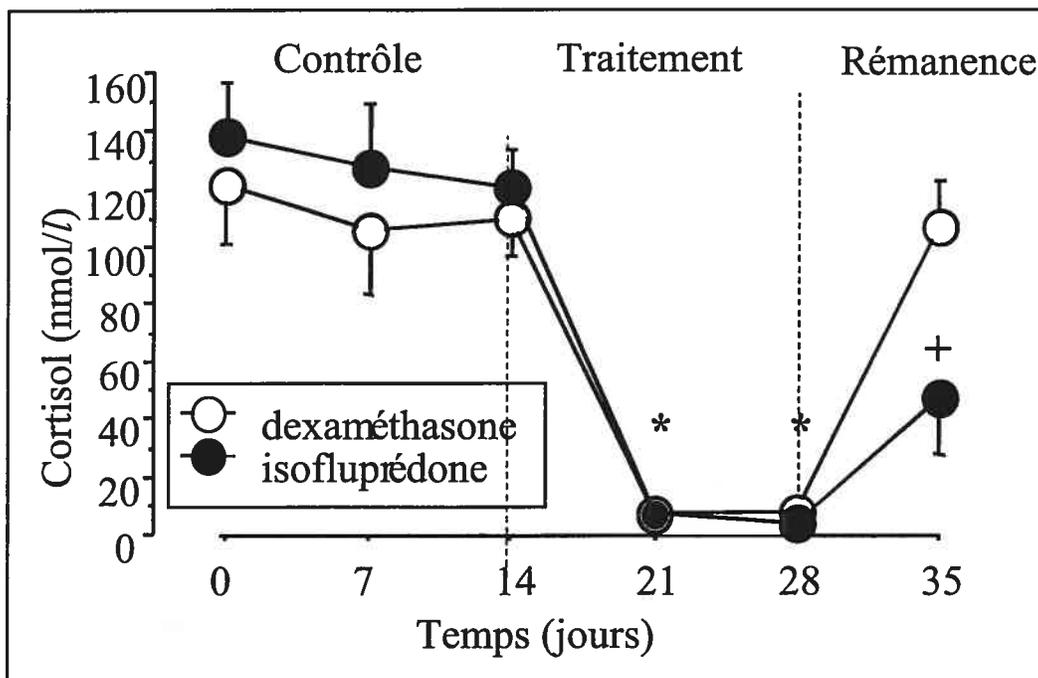
Tableau V: Dosage de cortisol et d'électrolytes sériques (moyenne \pm ES). *Différence significative par rapport au jour 14 ($P < 0.05$).

	Période contrôle			Période de traitement		Période de rémanence
	Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 21	Jour 28	Jour 35
Chevaux traités à l'isofluprédone						
cortisol (nmol/l)	138 \pm 18,5	127 \pm 21,7	120 \pm 13,2	6,9 \pm 0,7*	4,1 \pm 0,5*	46,7 \pm 19,5*
Na ⁺ (mmol/l)	137 \pm 0,4	138 \pm 0,5	139 \pm 0,6	142 \pm 1,3	140 \pm 0,4	140 \pm 1,0
Cl ⁻ (mmol/l)	100 \pm 0,8	100 \pm 0,4	100 \pm 0,8	100 \pm 0,6	99 \pm 1,2	103 \pm 0,5*
K ⁺ (mmol/l)	3,9 \pm 0,10	3,7 \pm 0,14	3,6 \pm 0,17	2,5 \pm 0,12*	2,7 \pm 0,17*	4,0 \pm 0,27
Chevaux traités à la dexaméthasone						
cortisol (nmol/l)	122 \pm 21,1	106 \pm 22,6	110 \pm 14,6	7,2 \pm 1,3*	7,5 \pm 3,7*	107 \pm 15,5
Na ⁺ (mmol/l)	137 \pm 0,8	139 \pm 0,5	138 \pm 1,3	138 \pm 0,8	138 \pm 0,8	139 \pm 0,5
Cl ⁻ (mmol/l)	97 \pm 1,1	100 \pm 1,2	98 \pm 1,0	100 \pm 0,5	99 \pm 0,7	102 \pm 0,9*
K ⁺ (mmol/l)	3,7 \pm 0,09	3,8 \pm 0,08	4,0 \pm 0,25	3,6 \pm 0,08	3,7 \pm 0,10	3,7 \pm 0,15

La distribution des valeurs de cortisol sérique au jour 0 a été considérée comme normale et aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes. Il n'y pas eu de variation significative du cortisol sérique au cours de la période contrôle.

Par contre, il y a eu une variation significative dans le temps et une interaction entre temps et groupes pendant les périodes de traitement et de rémanence. En effet, le cortisol sérique était significativement diminué aux jours 21, 28 et 35 pour le groupe traité à l'isofluprédone, et aux jours 21 et 28 pour le groupe traité à la dexaméthasone.

Figure 9 : Cortisol sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes ; +significativement différent du jour 14 pour le groupe traité à l'isofluprédone seulement (données issues du Tableau 5).



II. Test de stimulation à l'ACTH (cf. Tableau VI et Figure 10 p55)

Le test de stimulation surrénalienne réalisé pendant la période contrôle a révélé une augmentation significative du cortisol sérique suite à l'administration d'ACTH (+258 \pm 18%).

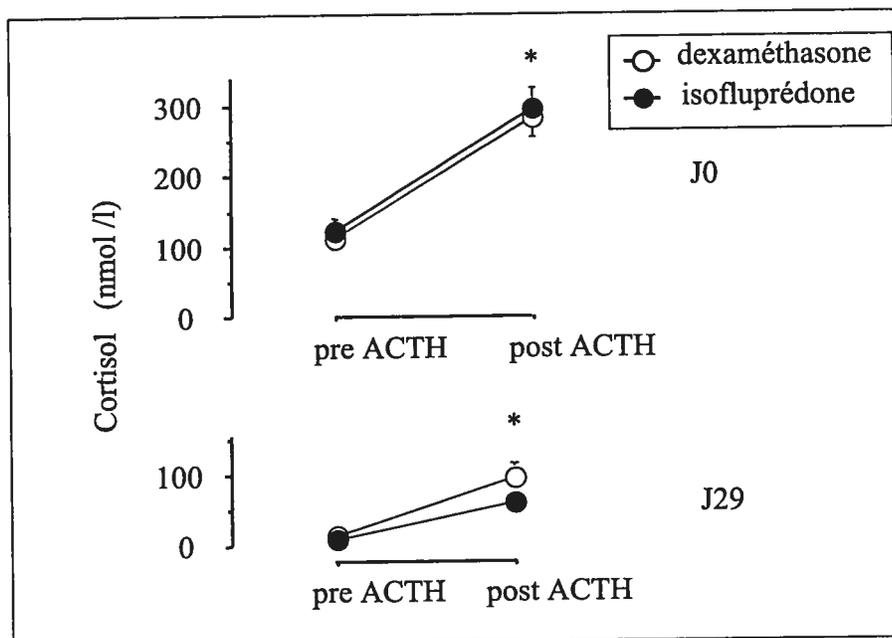
Tableau VI : Dosage de cortisol sérique (nmol/L) avant et 2 heures après l'administration de 100 UI d'ACTH IV, pendant la période contrôle, puis le lendemain de l'arrêt des traitements, au jour 29 (moyenne \pm ES) ; *significativement différent de la valeur pré-ACTH.

cortisol (nmol/l)	Période contrôle		Jour 29	
	Pré-ACTH	Post-ACTH	Pré-ACTH	Post-ACTH
Chevaux traités à l'isofluprédone	123,0 \pm 16,6	293,8 \pm 32,4*	7,3 \pm 3,7	57,6 \pm 10,1*
Chevaux traités à la dexaméthasone	113,3 \pm 16,2	281,9 \pm 26,5*	13,4 \pm 3,8	93,2 \pm 20,3*

Le lendemain de l'arrêt des traitements, au jour 29, bien que les valeurs de cortisol basales aient été extrêmement basses, la stimulation à l'ACTH a induit une augmentation marquée de la cortisolémie ($+1245 \pm 206\%$).

Aucune différence dans la réponse surrénalienne à l'ACTH n'a été observée entre les groupes à aucun moment.

*Figure 10 : Cortisol sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant et 2 heures après l'administration de 100 UI d'ACTH IV, pendant la période contrôle, puis le lendemain de l'arrêt des traitements, au jour 29 (moyenne \pm ES); *significativement différent de la valeur pré-ACTH pour les 2 groupes (données issues du Tableau VI p54).*



E. Résultats d'hématologie (cf. Tableau VII)

La distribution des valeurs d'hématocrite, de leucocytes sanguins, ainsi que du différentiel leucocytaire au jour 0, a été considérée comme normale. De plus, aucune différence n'a été observée entre les groupes au jour 0, ni aucune variation pendant la période contrôle.

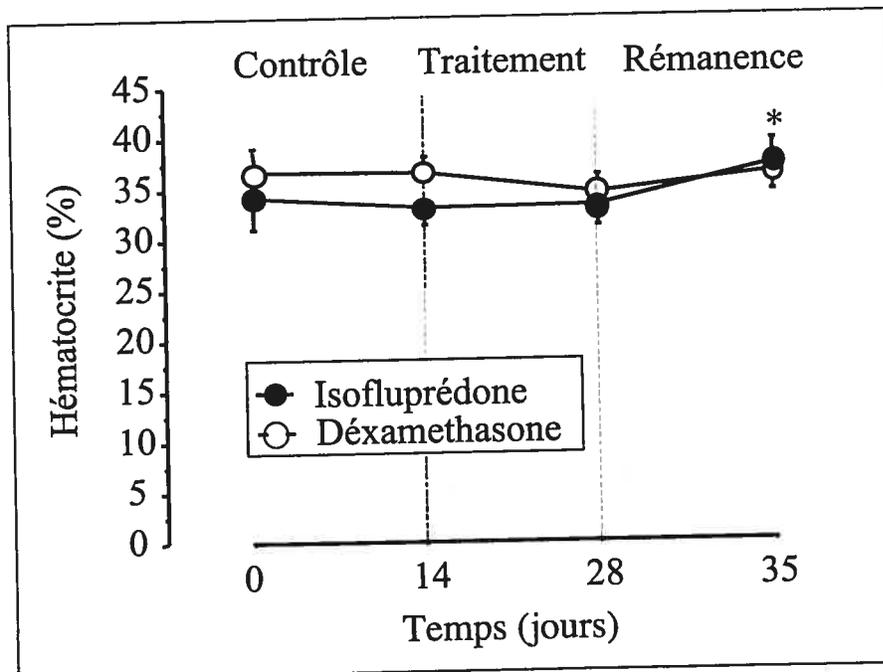
Tableau VII : Valeurs d'hématologie (moyenne±ES); *Différence significative avec la valeur au jour 14 ($P < 0,05$).

	Période contrôle		Période de traitement	Période de rémanence
	Jour 0	Jour 14	Jour 28	Jour 35
Chevaux traités à l'isofluprédone				
Hématocrite (%)	34,2±2,73	33,2±2,06	33,3±2,11	37,2±2,44
Leucocytes ($10^9/l$)	7,6±1,45	6,4±0,77	9,3±1,26*	6,9±0,94
Neutrophiles ($10^9/l$)	4,6±0,96	3,5±0,43	7,7±1,04*	4,4±0,71
Lymphocytes ($10^9/l$)	2,5±0,45	2,5±0,36	1,4±0,20*	2,2±0,32
Eosinophiles ($10^9/l$)	0,06±0,02	0,05±0,01	0,01±0,00*	0,02±0,00*
Chevaux traités à la dexaméthasone				
Hématocrite (%)	36,7±2,03	36,5±1,69	34,5±1,72	36,3±1,82
Leucocytes ($10^9/l$)	6,9±0,39	6,7±0,50	7,6±0,79	6,4±0,50
Neutrophiles ($10^9/l$)	4,1±0,23	4,0±0,23	5,8±0,64*	4,2±0,32
Lymphocytes ($10^9/l$)	2,4±0,30	2,4±0,34	1,6±0,23*	1,8±0,2*
Eosinophiles ($10^9/l$)	0,07±0,02	0,07±0,01	0,03±0,01*	0,04±0,01*

I. Hématocrite (cf. Figure 11)

Une augmentation significative de l'hématocrite a été observée entre les jours 28 et 35. Aucune variation entre les groupes n'a été démontrée.

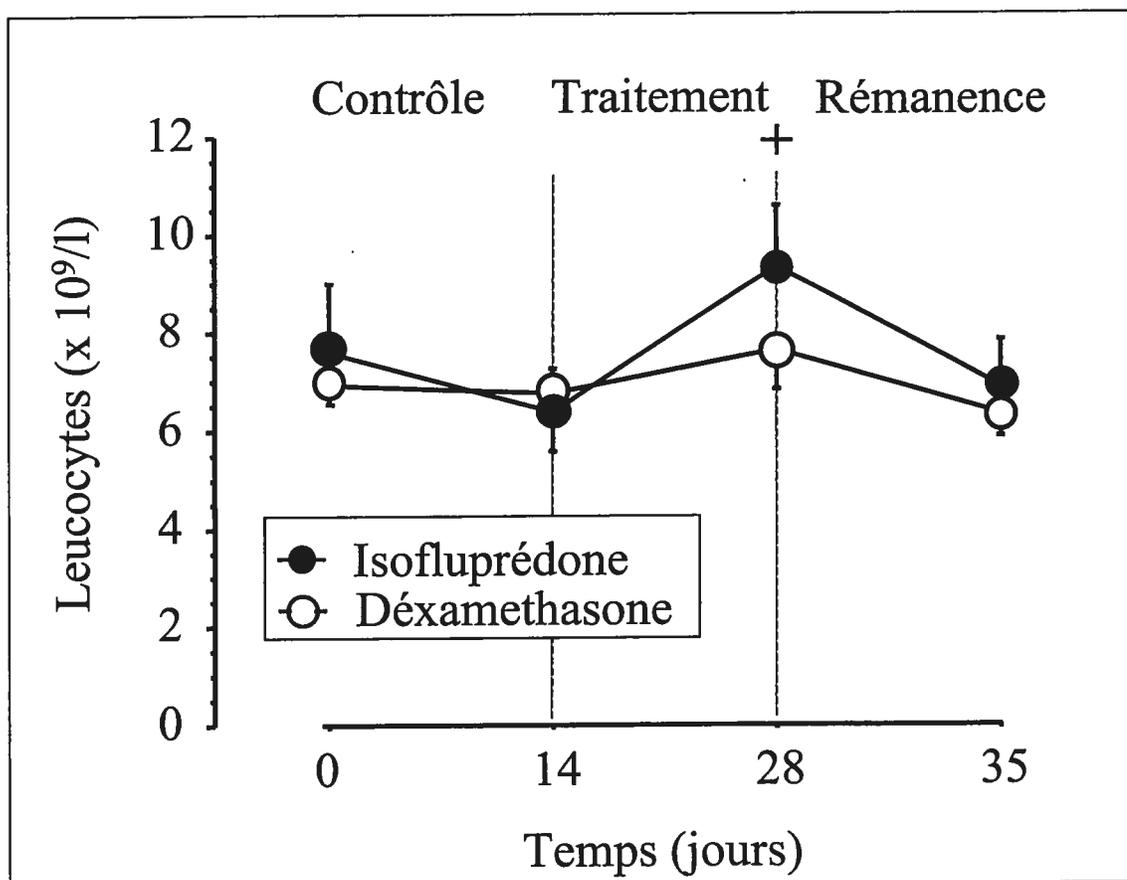
Figure 11 : Hématocrite des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 28 pour les 2 groupes (données issues du Tableau VII p56).



II. Leucocytes (cf. Figure 12)

Aucune variation significative des leucocytes n'a été notée dans le groupe traité à la dexaméthasone. Par contre, dans le groupe traité à l'isofluprédone, le comptage leucocytaire était significativement augmenté au jour 28, à la fin de la période de traitement, mais revenu aux valeurs de base au jour 35, une semaine après l'arrêt des traitements.

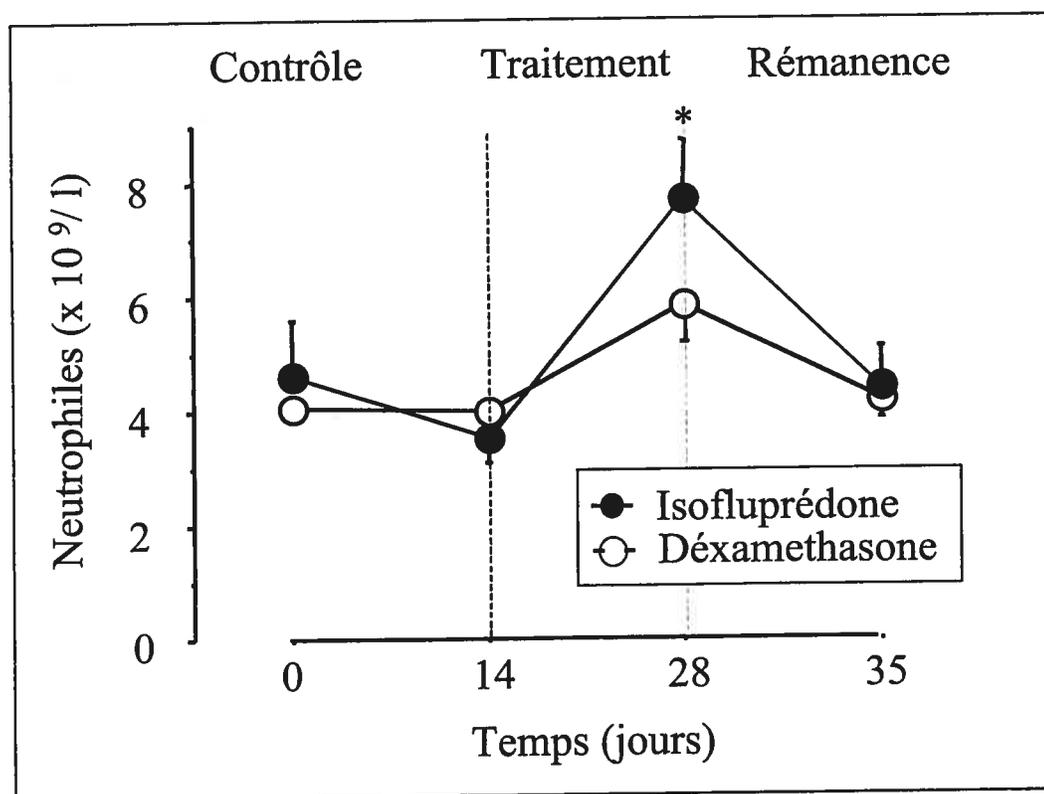
Figure 12 : Comptage de leucocytes sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES); + significativement différent du jour 14 pour le groupe traité à l'isofluprédone seulement (données issues du Tableau VII p56).



III. Neutrophiles (cf. Figure 13)

Le comptage de neutrophiles a significativement augmenté au jour 28, pour revenir à ses valeurs de base au jour 35, et ce dans les 2 groupes. Bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été démontrée entre les groupes, l'augmentation de neutrophiles chez les chevaux traités à l'isofluprédone semble plus élevée que chez les chevaux traités à la dexaméthasone.

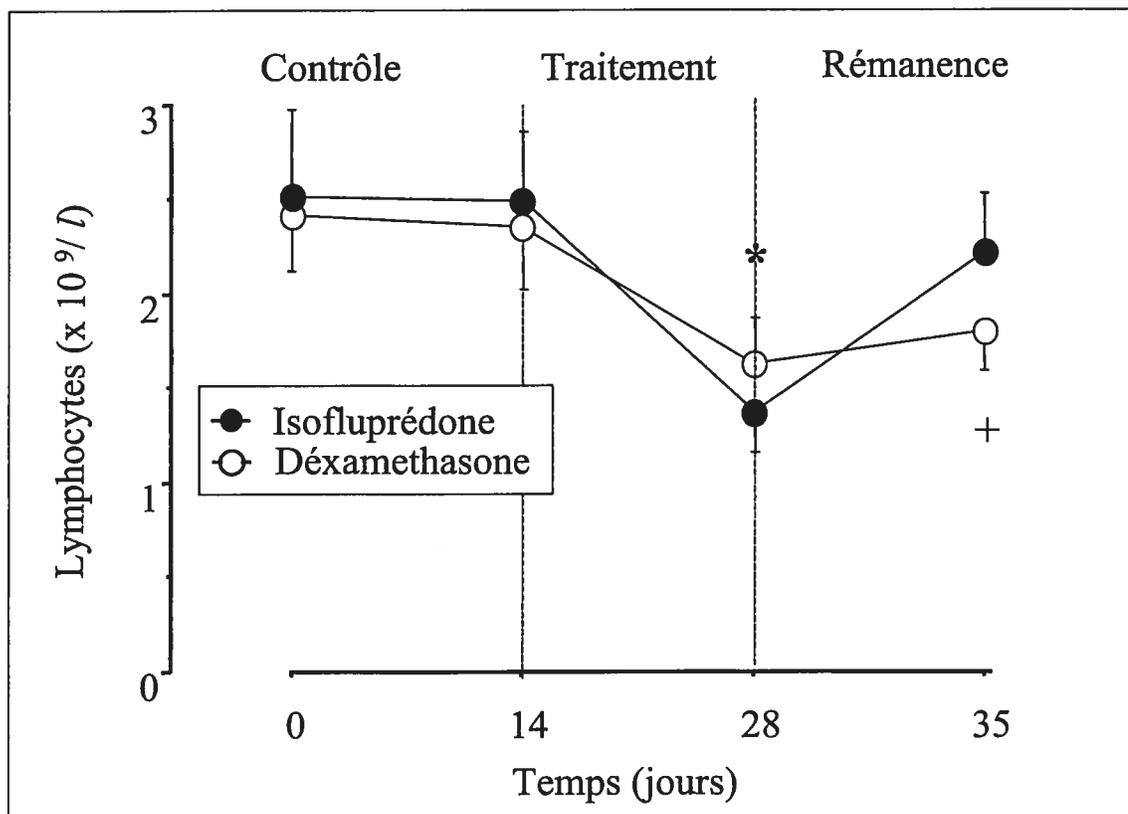
Figure 13 : Comptage de neutrophiles sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes (données issues du Tableau VII p56).



IV. Lymphocytes (cf. Figure 14)

Le comptage lymphocytaire était significativement diminué au jour 28 dans les 2 groupes. Au jour 35, c'est à dire une semaine après l'arrêt des traitements, alors que les lymphocytes avaient retrouvé leur valeur de base chez les chevaux traités à l'isofluprédone, ils étaient encore bas chez les chevaux traités à la dexaméthasone.

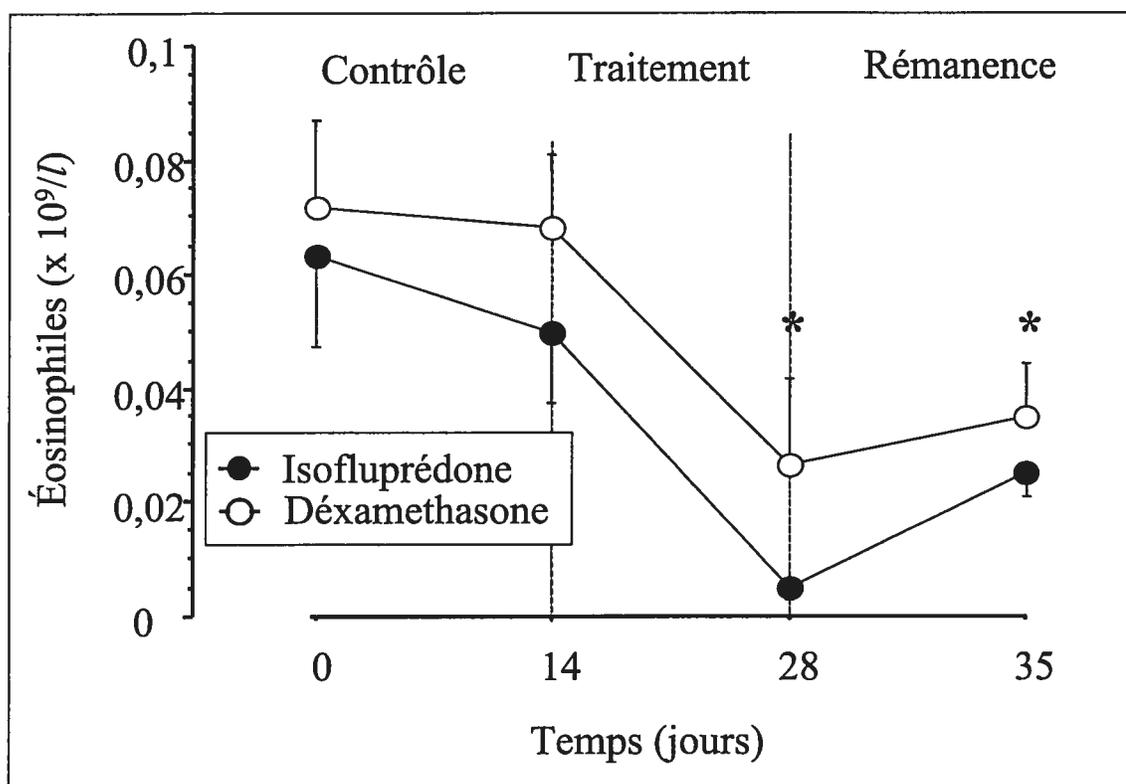
Figure 14 : Comptage de lymphocytes sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes ;+significativement différent du jour 14 pour le groupe traité à la dexaméthasone seulement (données issues du Tableau VII p56).



V. Eosinophiles (cf. Figure 15)

Dans les 2 groupes, on a observé une diminution significative du comptage éosinophilique au jour 28, qui a persisté jusqu'au jour 35.

Figure 15 : Comptage d'éosinophiles sanguins des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitements de 14 jours (moyenne \pm ES); *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes (données issues du Tableau VII p56).



VI. Basophiles et monocytes

Aucune variation significative n'a été observée pour les valeurs sanguines de basophiles et de monocytes pendant les périodes de traitement et de rémanence.

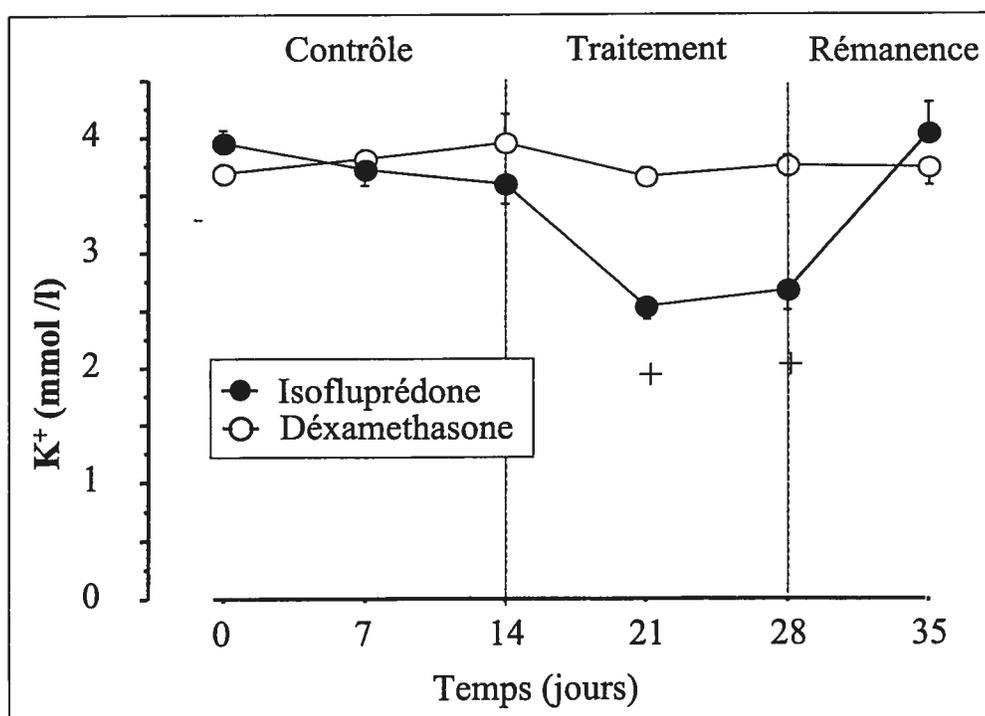
F. Evaluation de l'effet électrolytique (cf. Tableau V p53)

La distribution des dosages d'électrolytes sériques (Na^+ , Cl^- , K^+) a été considérée comme normale au jour 0. De plus, aucune différence n'a été observée entre les groupes au jour 0, ni aucune variation pendant la période contrôle.

I. Potassium sérique (cf. Figure 16)

Aucune variation du potassium sérique n'a été observée chez les chevaux traités à la dexaméthasone. Par contre, les chevaux traités à l'isofluprédone ont démontré une diminution significative du potassium sérique aux jours 21 et 28. Les valeurs ont retrouvé leur niveau de base au jour 35, une semaine après l'arrêt des traitements. Il est à noter que les 2 chevaux anorexiques traités à l'isofluprédone (chevaux 64 et 96) sont ceux qui ont présenté les valeurs de potassium sérique les plus basses pendant la période de traitement, respectivement 2,20 mmol/l au jour 28 et 2,02 mmol/l au jour 21.

Figure 16 : Dosage du potassium sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitement de 14 jours (moyenne \pm ES); + significativement différent du jour 14 pour le groupe traité à l'isofluprédone seulement (données issues du Tableau V p53).



II. Sodium et chlore sériques (cf. Figures 17 et 18)

Aucune variation significative du sodium sérique n'a été observée pendant les périodes de traitement et de rémanence, et ce dans les 2 groupes. Par contre, une augmentation significative du chlore sérique a été observée au jour 35, dans les 2 groupes.

Figure 17 : Dosage du sodium sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitement de 14 jours (moyenne \pm ES, données issues du Tableau V p53).

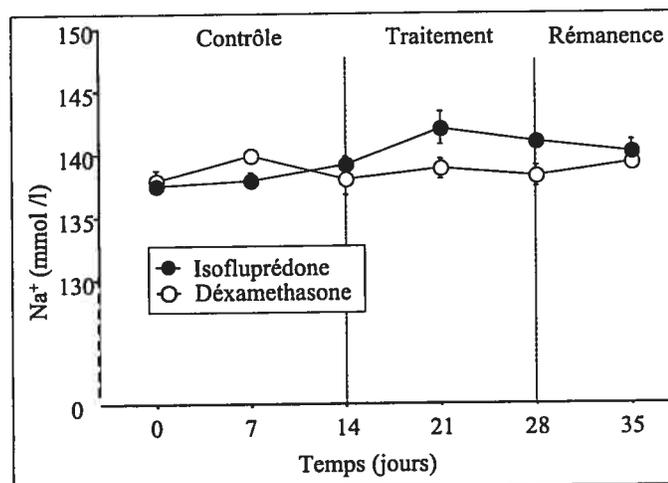
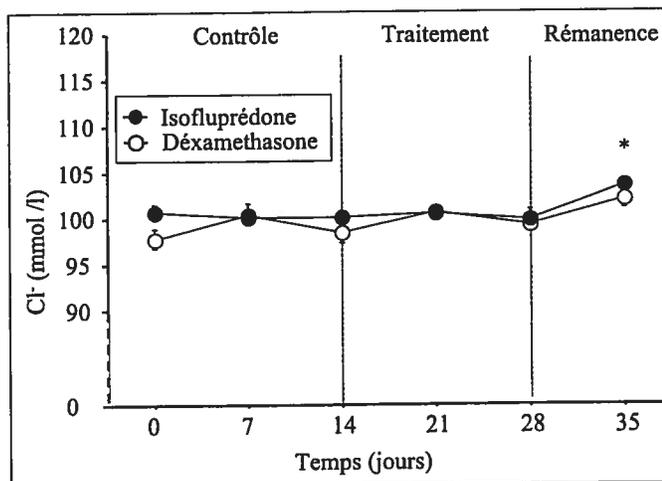


Figure 18 : Dosage du chlore sérique des chevaux traités à l'isofluprédone (cercles noirs) et à la dexaméthasone (cercles blancs) avant, pendant et après une période de traitement de 14 jours; *significativement différent du jour 14 pour les 2 groupes (moyenne \pm ES, données issues du Tableau V p53).



DISCUSSION GENERALE

A. Premier objectif : efficacité de l'isofluprédone comparée à la dexaméthasone

L'acétate d'isofluprédone est commercialisé en Amérique du Nord pour le traitement des maladies respiratoires chez les chevaux. Bien qu'il ait été proposé pour le traitement du souffle, il y avait jusqu'à présent peu d'information concernant son efficacité et sa tolérabilité dans l'espèce équine.

Dans cette étude, l'évaluation de l'efficacité de l'isofluprédone a été réalisée sur un modèle expérimental de confinement et d'exposition à du foin moisi, qui semble reproduire les effets du souffle chez les chevaux atteints (Jean et al. 1999). Ce modèle a déjà été utilisé dans plusieurs études avec des résultats cohérents (Ammann et al. 1998; Lapointe et al. 1993; Lavoie et al. 2002a; Leguillette et al. 2002). La stabilité de l'obstruction respiratoire obtenue chez les chevaux a été démontrée par l'absence de variation significative dans les résultats pendant les 2 semaines de période contrôle.

La dexaméthasone, qui a déjà été prouvée efficace dans le traitement du souffle chez le cheval (Lavoie et al. 2002a; Robinson et al. 2002; Rush et al. 1998b), a été utilisée dans cette étude comme témoin positif. Comparativement, la réponse des chevaux atteints de souffle à l'administration de dexaméthasone était semblable à celle obtenue dans des études précédentes, qui utilisaient un dosage équivalent (Lavoie et al. 2002a) ou plus élevé (Robinson et al. 2002; Rush et al. 1998b). Ceci est en faveur de l'utilisation de faibles doses de dexaméthasone (0,04 mg/kg), qui semblent aussi efficaces, et entraînent probablement moins de risques d'effets secondaires.

Les résultats de notre étude indiquent que l'isofluprédone est un médicament efficace pour soulager l'obstruction respiratoire des chevaux atteints de souffle.

Aux dosages utilisés, un effet positif sur la fonction respiratoire a été obtenu en moins de 3 jours de traitement pour les 2 groupes et il a persisté pour au moins 7 jours après l'arrêt des traitements. L'amélioration de la fonction respiratoire obtenue avec l'isofluprédone était de même ampleur qu'avec la dexaméthasone, qui est considérée comme la molécule de référence dans le traitement du souffle (Lavoie et al. 2002a;

Robinson 2001). D'autre part, l'évaluation des chevaux sur une période de rémanence plus longue nous aurait permis de discerner si l'une ou l'autre des molécules avait un effet plus prolongé.

Les 2 groupes ont montré une amélioration de la fonction respiratoire pendant la période de traitement égale ou supérieure à celle obtenue après l'administration d'atropine, un broncho-dilatateur puissant. Ceci s'explique par le fait que les glucocorticoïdes, par leur effet direct sur l'inflammation pulmonaire, sont plus efficaces dans le traitement du souffle que les broncho-dilatateurs. En effet, en plus de soulager indirectement le bronchospasme, on peut supposer que les glucocorticoïdes ont un effet non négligeable sur la production de mucus ainsi que l'épaississement des paroi bronchiques lié à l'inflammation. Dans cette étude, seul l'effet sur la fonction respiratoire a été étudié en utilisant les valeurs de variation maximale de pression pleurale (ΔP_{pl}), de résistance (R_L) et d'élastance (E_L) pulmonaires. Le volume courant et la fréquence respiratoire n'ont pas paru des paramètres sensibles d'évaluation, ce qui a déjà été le cas dans d'autres études (Hoffman 2002). Le score clinique a été prouvé utile dans l'évaluation de la fonction respiratoire des chevaux atteints de souffle, mais il est moins sensible et spécifique que les tests de fonction respiratoire pour détecter et quantifier la présence d'une obstruction respiratoire (Robinson et al. 2000). Dans notre étude, des données ont manqué et l'évaluation du score clinique n'a pas pu être réalisée à l'aveugle, ce qui ne nous a pas permis d'utiliser le score clinique comme un critère objectif de jugement de l'évolution de la fonction respiratoire. Nous n'avons par conséquent pu comparer les deux méthodes.

D'autres mesures d'efficacité auraient pu être utilisées, telles que la cytologie du lavage broncho-alvéolaire. Ce test diagnostique permet d'évaluer l'effet d'un produit sur l'inflammation pulmonaire. Toutefois, Lavoie et collaborateurs ont montré qu'un traitement de 14 jours de dexaméthasone à 0,04 mg/kg, qui a été considéré dans cette étude comme le témoin positif, n'a pas d'effet significatif sur la neutrophilie pulmonaire (Lavoie et al. 2002a). De plus, le pourcentage de neutrophiles obtenu dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ne semble pas être corrélé à la sévérité des signes cliniques (Robinson 2001).

B. Deuxième objectif : évaluation des effets secondaires cliniques, surrénaliens et hématologiques

I. Effets secondaires cliniques

Aucune anomalie clinique pouvant être attribuée à l'un ou l'autre des traitements n'a pu être mise en évidence. En particulier, les chevaux n'ont démontré aucun signe de fourbure. Cet effet secondaire très redouté des glucocorticoïdes n'a d'ailleurs été rapporté que dans une seule étude expérimentale (Muylle et Oyaert 1973) et quelques cas cliniques (Cohen et Carter 1992; Ryu et al. 2004). De nombreuses autres études utilisant des doses équivalentes (Lavoie et al. 2002a) ou plus élevées (French et al. 2000; Rush et al. 1998c) de glucocorticoïdes n'ont pas rapporté non plus d'apparition de fourbure. Le mécanisme d'induction de la fourbure par des glucocorticoïdes semble être lié à la présence de prédispositions individuelles ou de facteurs externes non identifiés, et l'utilisation de nombres restreints d'animaux dans les études expérimentales explique peut-être le fait que la fourbure soit si rarement rapportée.

Les traitements ne semblent pas avoir induit d'anorexie. Pourtant, deux chevaux du groupe traité à l'isofluprédone ont perdu l'appétit pendant l'étude; mais, ces signes ont commencé pendant la période contrôle pour les deux chevaux, et ont été attribués à l'inconfort engendré par l'obstruction respiratoire.

Les signes cliniques du cheval 41 (jetage hémorragique, fièvre) ont été attribués à sa maladie sous-jacente, et ne peuvent pas être corrélés à l'administration d'isofluprédone. Les nombreux autres effets secondaires usuellement attribués à l'utilisation de glucocorticoïdes n'ont pas été observés dans cette étude. Par exemple, les chevaux n'ont pas démontré de susceptibilité accrue aux infections (Mair 1996), ni de signes cliniques d'affection hépatique (Cohen et Carter 1992).

II. Effets surrénaliens

L'utilisation de glucocorticoïdes, chez le cheval comme dans les autres espèces, induit un effet de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien qui est à l'origine d'une suppression surrénalienne iatrogénique. Étant donné qu'il existe une variation circadienne marquée des valeurs de cortisol sérique, les prélèvements ont toujours été réalisés à la même période de la journée, c'est à dire entre 6 heures et 8 heures du matin.

Dans cette étude, le suivi du cortisol sérique a permis de mettre en évidence une suppression surrénalienne après une semaine de traitement (jour 21), dans les 2 groupes. Les résultats obtenus pour la dexaméthasone sont comparables à ceux rapportés dans des études précédentes (MacHarg et al. 1985; Rush et al. 1998c; Slone et al. 1983; Toutain et al. 1984). Au dosage utilisé dans cette étude, une période de traitement de 14 jours d'acétate d'isofluprédone semble avoir un effet supprimeur plus long que pour la dexaméthasone. Ceci peut être attribué à sa forme pharmaceutique, estérifiée, qui a pour but de prolonger sa demi-vie. Cette prolongation de la suppression peut indiquer un effet secondaire prolongé, mais elle peut aussi être la preuve d'une durée d'action plus longue. En effet, plusieurs auteurs utilisent la suppression surrénalienne comme évaluation de l'action glucocorticoïde (MacHarg et al. 1985; Toutain et al. 1984). La présence de suppression surrénalienne lors d'administration de glucocorticoïdes n'a jamais été clairement mise en relation avec la présence d'immunosuppression ou d'autres dérèglements métaboliques chez le cheval, et il est peu probable que de telles modifications induisent des conséquences cliniques.

De plus, même si les niveaux de cortisol sérique de certains chevaux sont restés en dessous des valeurs normales de notre laboratoire (50-640 nmol/l) après la stimulation à l'ACTH à la fin de la période de traitement (jour 29), l'augmentation supérieure à 10 fois la valeur de base obtenue dans les 2 groupes est considérée comme une réponse normale de la glande surrénale (Cohen et Carter 1992; Dybdal 2001; Rush et al. 1998c). Ceci indique que le traitement glucocorticoïde n'a pas été à l'origine d'une atrophie surrénalienne. Les réponses obtenues pour les 2 groupes suite à la stimulation à l'ACTH

sont similaires à celles observées dans la littérature avec la dexaméthasone (Rush et al. 1998c) et la triamcinolone (Lapointe et al. 1993).

III. Effets hématologiques

Les effets des glucocorticoïdes sur la cellularité sanguine des chevaux sont connus sous le nom de « formule de stress », puisqu'ils sont semblables à ceux observés lors d'augmentation du cortisol sérique suite à un évènement stressant. Les principaux effets sont une leucocytose neutrophilique, une lymphopénie et une éosinopénie (Eiler et al. 1979; Osbaldiston et Johnson 1972; Tarr et Olsen 1978). Dans cette étude, comme attendu, **l'administration de dexaméthasone et d'isofluprédone a induit une augmentation du nombre de neutrophiles sanguins, ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes et d'éosinophiles.** Seuls les chevaux traités à l'isofluprédone ont présenté une variation significative du comptage de leucocytes sanguins. De la même manière que pour la suppression surrénalienne, il est très difficile de spéculer sur l'implication clinique de ce genre de modifications.

C. Troisième objectif :

Évaluation des effets minéralocorticoïdes

Malgré leur plus grande affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes, les glucocorticoïdes peuvent avoir une action sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes. L'importance de ses effets est fonction de la structure moléculaire du principe actif. Les effets attendus sont une augmentation de la volémie et de la pression artérielle, une légère hypernatrémie, une hypochlorémie, ainsi qu'une hypokaliémie. Bien que considérés comme négligeable dans les ouvrages de références (Ferguson et Hoenig 2001; Plumb 1999), les effets minéralocorticoïdes de la dexaméthasone ont été démontrés chez le cheval (Slone et al. 1983; Straub et Gerber 1975a). Ceux de l'isofluprédone semblent marqués chez l'homme (Vita et al. 1987) et les bovins (Sattler et al. 2002).

La seule méthode d'évaluation de la volémie utilisée dans cette étude a été la mesure de l'hématocrite, qui est un reflet approximatif de l'hémoconcentration. Celui-ci n'a pas connu de variation significative durant la période de traitement dans aucun des 2 groupes. L'augmentation d'hématocrite pendant la période de rémanence est en faveur d'une diminution de la volémie suite aux traitements. Pourtant, ces observations ne suffisent pas pour évaluer les variations de volémie. D'autres types de mesures, préférablement l'utilisation de méthodes de dilution auraient été nécessaires pour pouvoir évaluer adéquatement la volémie.

D'autre part, **contrairement à la dexaméthasone, l'isofluprédone a induit une hypokaliémie marquée chez les chevaux atteints de souffle dès 7 jours de traitement.** Cette hypokaliémie n'était plus présente 7 jours après l'arrêt du traitement. La différence entre les 2 molécules peut s'expliquer par la présence d'un groupement méthyle en C-16 qui permet de réduire l'action minéralocorticoïde de la dexaméthasone, comparée à l'isofluprédone (Ferguson et Hoenig 2001). Toutefois le dosage de potassium sérique n'est pas un indicateur précis de la réserve corporelle de potassium, puisque la majeure partie du potassium est dans le compartiment intracellulaire (Johnson 1995). Des dosages de potassium dans les globules rouges ainsi que des mesures de fraction d'excrétion urinaire du potassium auraient permis d'évaluer la présence ou non d'une déplétion en potassium induite par l'administration d'isofluprédone.

D'autre part, **aucun signe clinique associé à l'hypokaliémie n'a pu être observé chez les chevaux traités à l'isofluprédone.** D'après Johnson, les signes d'hypokaliémie sont observés chez le cheval lorsque le potassium sérique atteint un seuil de 1,8 mmol/l et se manifestent par de la faiblesse musculaire, des myopathies, de la dysrythmie, des perturbations de la motilité intestinale, de l'hypertension et de la fourbure (Johnson 1995). Bien que de telles valeurs de kaliémie n'aient pas été atteintes dans cette étude, les doses d'isofluprédone utilisées étaient de loin supérieures à celles rapportées comme induisant des myopathies hypokaliémiques sévères chez les bovins (Peek et al. 2000; Sattler et al. 1998; Sielman et al. 1997). On peut donc supposer que les chevaux sont moins sensibles aux effets minéralocorticoïdes de l'isofluprédone que les bovins. Toutefois, l'apparition de myopathies subcliniques n'a pas été évaluée dans cette étude,

et l'utilisation de dosages d'enzymes musculaires ou de biopsies musculaires aurait pu mettre en évidence des anomalies, bien qu'il aurait été difficile de distinguer l'effet de la drogue de l'inflammation musculaire liée à l'injection sur l'élévation de l'activité de la créatinine kinase.

Chez les bovins, le jeûne semble être un facteur de risque associé à l'induction de myopathies hypokaliémiques par l'isofluprédone (Sattler et al. 2002). Dans notre étude, les 2 chevaux anorexiques du groupe traité à l'isofluprédone sont ceux qui ont présentés l'hypokaliémie la plus sévère. Malheureusement, le faible nombre d'animaux ne permet pas de tirer des conclusions de cette observation, et de plus amples observations seront à mener pour évaluer l'effet combiné du jeûne et de l'isofluprédone sur la kaliémie des chevaux.

Par contre, dans cette étude, l'effet des glucocorticoïdes sur la natrémie et la chlorémie n'a pas été démontré dans cette étude. L'absence de variation significative de la concentration sérique de ces électrolytes malgré la présence des autres effets minéralocorticoïdes pourrait être expliquée par le faible nombre d'animaux, et mérite de plus amples investigations.

CONCLUSION

Cette thèse nous a permis de rassembler de nombreuses données concernant le souffle, qui est une maladie très fréquente chez le cheval, ainsi que sur l'utilisation des glucocorticoïdes dans l'espèce équine. La partie expérimentale de la thèse, en s'appuyant sur les données bibliographiques, avait pour objet de comparer l'efficacité et la tolérabilité de deux médicaments utilisés dans le traitement du souffle : l'acétate d'isofluprédone et la dexaméthasone. Nous avons démontré que l'isofluprédone était un glucocorticoïde efficace dans le traitement du souffle chez le cheval, tout comme la dexaméthasone. Une période de traitement de 14 jours a été bien tolérée par les chevaux et aucun effet secondaire clinique n'a pu être observé pour aucun des deux traitements. Ces deux glucocorticoïdes ont induit une suppression surrénalienne et des modifications hématologiques comparables à celles décrites dans la littérature, sans répercussions cliniques observées. Toutefois, une hypokaliémie significative a été démontrée chez les chevaux traités à l'isofluprédone. Celle-ci a été attribuée aux effets minéralocorticoïdes puissants de la molécule, et mérite des investigations supplémentaires. En particulier, des études concernant la pharmacocinétique de l'isofluprédone seraient nécessaires pour ajuster la dose et le rythme d'administration de ce principe actif afin de conserver son efficacité tout en limitant ses effets secondaires. De plus, une étude sur les effets du jeûne lors d'utilisation d'isofluprédone permettrait d'évaluer les facteurs de risques pour l'induction potentielle de myopathie hypokaliémique chez le cheval.

Aux vues de ces résultats, l'isofluprédone, bien qu'utilisée couramment en pratique équine dans le traitement du souffle, ne semble pas, à la posologie choisie dans l'étude, être une alternative avantageuse à l'utilisation de la dexaméthasone. En effet, ces effets bénéfiques ne sont pas plus puissants, et ses effets secondaires semblent plus importants.

BIBLIOGRAPHIE

- Ainsworth, D.M., Grunig, G., Matychak, M.B., Young, J., Wagner, B., Erb, H.N., *et al.* (2003) Recurrent airway obstruction (RAO) in horses is characterized by IFN-gamma and IL-8 production in bronchoalveolar lavage cells. *Vet Immunol Immunopathol* **96**, 83-91.
- Ammann, V.J., Vrins, A.A. et Lavoie, J.P. (1998) Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Vet J* **30**, 152-157.
- Art, T., McGorum, B.C. et Lekeux, P. (2002) Environmental control of respiratory disease. In: *Respiratory diseases of the horse*, Lekeux, P. edn., Ed: P. Lekeux, IVIS.org.
- Aviza, G.A., Ainsworth, D.M., Eicker, S.W., Santiago, M.A. et Divers, T.J. (2001) Outcome of horses diagnosed with and treated for heaves (recurrent airway obstruction). *Equine Vet Education* **13**, 243-246.
- Barnes, P.J. et Adcock, I.M. (2003) How do corticoids work in asthma? *Ann Intern Med* **139**, 359-370.
- Beech, J. et Gunson, D.E. (1981) Intradermal skin testing in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *California Vet* **1**, 10-13.
- Beech, J. (2001) Chronic obstructive pulmonary disease (chronic recurrent airway obstruction). In: *Large Animal Internal Medicine: diseases of horses, cattle, sheep and goats*, 3rd edn., Ed: B.P. Smith, Mosby, St Louis. pp 517-522.
- Bracher, V., von Fellenberg, R., Winder, C.N., Gruenig, G., Hermann, M. et Kraehenmann, A. (1991) An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. *Equine Vet J* **23**, 136-141.
- Broadstone, R.V., Scott, J.S., Derksen, F.J. et Robinson, N.E. (1988) Effects of atropine in ponies with recurrent airway obstruction. *J Appl Physiol* **65**, 2720-2725.

- Chen, C.L., Sailor, J.A., Collier, J. et Wiegand, J. (1992) Synovial and serum levels of triamcinolone following intra-articular administration of triamcinolone acetate in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* **15**, 240-246.
- Cohen, N.D. et Carter, G.K. (1992) Steroid hepatopathy in a horse with glucocorticoid-induced hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* **200**, 1682-1684.
- Cordeau, M.E., Joubert, P., Dewachi, O., Hamid, Q.A. et Lavoie, J.P. (2004) IL-4, IL-5 and IFN γ mRNA expression in pulmonary lymphocytes in equine heaves. *Vet Immunol Immunopathol* **97**, 87-96.
- Cornelisse, C.J., Robinson, N.E., Berney, C., Kobe, C.A., Boruta, D.T. et Derksen, F.J. (2004) Efficacy of oral and intravenous dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction. *Equine Veterinary Journal* **36**, 426-430.
- Cunningham, F.E., Rogers, S., Fischer, J.H. et Jensen, R.C. (1996) The pharmacokinetics of dexamethasone in the Thoroughbred racehorse. *J Vet Pharmacol Ther* **19**, 68-71.
- Curik, I., Fraser, D., Eder, C., Achmann, R., Swinburne, J., Cramer, R., et al. (2003) Association between the MHC gene region and variation of serum IgE levels against specific mould allergens in the horse. *Genet Sel Evol* **35 Suppl 1**, S177-190.
- Derksen, F.J. et Robinson, N.E. (1980) Esophageal and intrapleural pressures in the healthy conscious pony. *Am J Vet Res* **41**, 1756-1761.
- Derksen, F.J., Robinson, N.E., Armstrong, P.J., Stick, J.A. et Slocombe, R.F. (1985) Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *J Appl Physiol* **58**, 598-604.
- Derksen, F.J., Brown, C.M., Sonea, I., Darien, B.J. et Robinson, N.E. (1989) Comparison of transtracheal aspirate and bronchoalveolar lavage cytology in 50 horses with chronic lung disease. *Equine Vet J* **21**, 23-26.
- Derksen, F.J., Olszewski, M., Robinson, N.E., Berney, C., Lloyd, J.W., Hakala, J., et al. (1996) Use of a hand-held, metered-dose aerosol delivery device to administer pirbuterol acetate to horses with 'heaves'. *Equine Vet J* **28**, 306-310.

- Derksen, F.J., Olszewski, M.A., Robinson, N.E., Berney, C., Hakala, J.E., Matson, C.J., *et al.* (1999) Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* **60**, 689-693.
- Dixon, P.M. (1992) Respiratory mucociliary clearance in the horse in health and disease, and its pharmaceutical modification. *Vet Rec* **131**, 229-235.
- Dixon, P.M., Railton, D.I. et McGorum, B.C. (1995a) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 3: Ancillary diagnostic findings. *Equine Vet J* **27**, 428-435.
- Dixon, P.M., Railton, D.I. et McGorum, B.C. (1995b) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 2: Details of animals and of historical and clinical findings. *Equine Vet J* **27**, 422-427.
- Dixon, P.M., Railton, D.I. et McGorum, B.C. (1995c) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 1: Examination techniques, diagnostic criteria and diagnoses. *Equine Vet J* **27**, 416-421.
- Dixon, P.M., Railton, D.I. et McGorum, B.C. (1995d) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 4: Treatments and re-examination findings. *Equine Vet J* **27**, 436-439.
- Dybdal, N.O. (2001) Endocrine disorders. In: *Large Animal Internal Medicine*, 3rd edn., Ed: B.P. Smith, Mosby, St. Louis. p 1237.
- Eiler, H., Oliver, J. et Goble, D. (1979) Adrenal gland function in the horse: effect of dexamethasone on hydrocortisone secretion and blood cellularity and plasma electrolyte concentrations. *Am J Vet Res* **40**, 727-729.
- Erichsen, D.F., Aviad, A.D., Schultz, R.H. et Kennedy, T.J. (1994) Clinical efficacy and safety of clenbuterol HCl when administered to effect in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Vet J* **26**, 331-336.
- Eyre, P., Elmes, P.J. et Strickland, S. (1979) Corticosteroid-potentiated vascular responses of the equine digit: a possible pharmacologic basis for laminitis. *Am J Vet Res* **40**, 135-138.
- Ferguson, D.C. et Hoenig, M. (2001) Glucocorticoids, mineralocorticoids, and steroid synthesis inhibitors. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edn.,

- Eds: N.H. Booth and L.E. McDonald, Iowa State University Press, Ephata. pp 649-671.
- French, K., Pollitt, C.C. et Pass, M.A. (2000) Pharmacokinetics and metabolic effects of triamcinolone acetonide and their possible relationships to glucocorticoid-induced laminitis in horses. *J Vet Pharmacol Ther* **23**, 287-292.
- Gerber, V., King, M., Schneider, D.A. et Robinson, N.E. (2000) Tracheobronchial mucus viscoelasticity during environmental challenge in horses with recurrent airway obstruction. *Equine Vet J* **32**, 411-417.
- Gilger, B., C. (2003) Equine recurrent uveitis. In: *Current Therapy in Equine Medicine*, 5th edn., Ed: N.E. Robinson, W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp 468-473.
- Gray, P.R., Derksen, F.J., Robinson, N.E., Carpenter-Deyo, L.J., Johnson, H.G. et Roth, R.A. (1989) The role of cyclooxygenase products in the acute airway obstruction and airway hyperreactivity of ponies with heaves. *Am Rev Respir Dis* **140**, 154-160.
- Halliwell, R.E., McGorum, B.C., Irving, P. et Dixon, P.M. (1993) Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet Immunol Immunopathol* **38**, 201-215.
- Harkins, J.D., Carney, J.M. et Tobin, T. (1993) Clinical use and characteristics of the corticosteroids. *Vet Clin North Am Equine Pract* **9**, 543-562.
- Henrikson, S.L. et Rush, B.R. (2001) Efficacy of salmeterol xinafoate in horses with recurrent airway obstruction. *J Am Vet Med Assoc* **218**, 1961-1965.
- Hirst, S.J., Martin, J.G., Bonacci, J.V., V., C., Fixman, E.D., Hamid, Q.A., et al. (2004) Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* **114**, S2-S17.
- Hoffman, A., Kuehn, H., Riedelberger, K., Kupcinkas, R. et Miskovic, M.B. (2001) Flowmetric comparison of respiratory inductance plethysmography and pneumotachography in horses. *J Appl Physiol* **91**, 2767-2775.
- Hoffman, A.M. (2002) Clinical application of pulmonary testing in horses, Lekeux, P. edn., IVIS.

- Hoffsis, G.F. et Murdick, P.W. (1970) The plasma concentrations of corticosteroids in normal and diseased horses. *J Am Vet Med Assoc* **157**, 1590-1594.
- Jackson, C.A., Berney, C., Jefcoat, A.M. et Robinson, N.E. (2000) Environment and prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). *Equine Vet J* **32**, 432-438.
- Jean, D., Vrins, A. et Lavoie, J.P. (1999) Monthly, daily and circadian variations of measurement of pulmonary mechanics in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res* **60**, 1341-1346.
- Jean, D., Vrins, A. et Lavoie, J.P. (2004) Respiratory and metabolic effects of massive administration of isotonic saline solution in heaves-affected and control horses. *Equine Vet J* **36**, 628-633.
- Johnson, P.J. (1995) Electrolyte and acid-base disturbances in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract* **11**, 491-514.
- Kirk, M.D. (1974) Field diagnosis and treatment of secondary adrenocortical insufficiency in the horse. *Vet Med Small Anim Clin* **69**, 1383-1386.
- Klein, H.J. et Deegen, E. (1986) Histamine inhalation provocation test: method to identify nonspecific airway reactivity in equids. *Am J Vet Res* **47**, 1796-1800.
- Lane, P.J., Lees, P. et Fink-Gremmels, J. (1990) Action of dexamethasone in an equine model of acute non-immune inflammation. *Res Vet Sci* **48**, 87-95.
- Lapointe, J.M., Lavoie, J.P. et Vrins, A.A. (1993) Effects of triamcinolone acetonide on pulmonary function and bronchoalveolar lavage cytologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res* **54**, 1310-1316.
- Larson, V.L. et Busch, R.H. (1985) Equine tracheobronchial lavage: comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings. *Am J Vet Res* **46**, 144-146.
- Lavoie, J.P. (1997) Chronic obstructive pulmonary disease. In: *Current therapy in equine medicine*, 4th edn., Ed: N.E. Robinson, W.B. Saunders company, Philadelphia. pp 431-435.
- Lavoie, J.P., Maghni, K., Desnoyers, M., Taha, R., Martin, J.G. et Hamid, Q.A. (2001) Neutrophilic airway inflammation in horses with heaves is characterized by a Th2-type cytokine profile. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 1410-1413.

- Lavoie, J.P., Leguillette, R., Pasloske, K., Charette, L., Sawyer, N., Guay, D., *et al.*
(2002a) Comparison of effects of dexamethasone and the leukotriene D4 receptor antagonist L-708,738 on lung function and airway cytologic findings in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* **63**, 579-585.
- Lavoie, J.P., Pasloske, K., Joubert, P., Cordeau, M.E., Charette, L., Mancini, J., *et al.*
(2002b) Comparison of dexamethasone and the PDE IV enzyme inhibitor L826-141 in an animal model of chronic asthma. In: *Annual American Thoracic Society Forum*, Atlanta, GA. p A186.
- Lavoie, J.P., Dalle, S., Breton, L. et Helie, P. (2004) Bronchiectasis in three adult horses with heaves. *J Vet Intern Med* **18**, 757-760.
- Leguillette, R., Desevaux, C. et Lavoie, J.P. (2002) Effects of pentoxifylline on pulmonary function and results of cytologic examination of bronchoalveolar lavage fluid in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* **63**, 459-463.
- Lepage, O.M., Laverty, S., Marcoux, M. et Dumas, G. (1993) Serum osteocalcin concentration in horses treated with triamcinolone acetonide. *Am J Vet Res* **54**, 1209-1212.
- Lorch, G., Hillier, A., Kwochka, K.W., Saville, W.J., Kohn, C.W. et Jose-Cunilleras, E.
(2001a) Results of intradermal tests in horses without atopy and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res* **62**, 389-397.
- Lorch, G., Hillier, A., Kwochka, K.W., Saville, W.J., Kohn, C.W. et LeRoy, B.E.
(2001b) 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**, 1314-1322.
- Lose, M.P. (1980) Drug-induced laminitis in a colt. *Mod Vet Pract* **61**, 608-610.
- MacHarg, M.A., Bottoms, G.D., Carter, G.K. et Johnson, M.A. (1985) Effects of multiple intramuscular injections and doses of dexamethasone on plasma cortisol concentrations and adrenal responses to ACTH in horses. *Am J Vet Res* **46**, 2285-2287.
- Mair, T.S. (1996) Bacterial pneumonia associated with corticosteroid therapy in three horses. *Vet Rec* **138**, 205-207.

- Marr, K.A., Lees, P., Page, C.P. et al., e. (1998a) Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor, fenleuton, on antigen-induced neutrophil accumulation and lung function changes in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *J Vet Pharmacol Ther* **21**, 241-246.
- Marr, K.A., Lees, P., Page, C.P. et Cunningham, F.M. (1998b) Inhaled leukotrienes cause bronchoconstriction and neutrophil accumulation in horses. *Res Vet Sci* **64**, 219-224.
- Marti, E., Gerber, H., Essich, G., Oulehla, J. et Lazary, S. (1991) The genetic basis of equine allergic diseases. 1. Chronic hypersensitivity bronchitis. *Equine Vet J* **23**, 457-460.
- Maxwell, L.K., Stanley, S.D. et Kollias-Baker, C. (2003) Bioequivalence testing and cortisol suppression of two dexamethasone formulations administered orally to horses. In: *21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Charlotte, N.C. p 111.
- McDonald, L.E. (1988) Hormones Influencing Metabolism. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6th edn., Eds: N.H. Booth and L.E. McDonald, Iowa State University Press, Ephata. pp 616-655.
- McGorum, B.C., Dixon, P.M. et Halliwell, R.E. (1993a) Evaluation of intradermal mould antigen testing in the diagnosis of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet J* **25**, 273-275.
- McGorum, B.C., Dixon, P.M. et Halliwell, R.E. (1993b) Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens. *Equine Vet J* **25**, 261-267.
- McKiernan, B.C., Koritz, G.D., Scott, J.S., Berney, C. et Robinson, N.E. (1990) Plasma theophylline concentration and lung function in ponies with recurrent obstructive lung disease. *Equine Vet J* **22**, 194-197.
- Munk, A., Mendel, D.B., Smith, L.I. et Orti, E. (1990) Glucocorticoids receptors and actions. *Am rev resp Dis* **141**, s2-s11.
- Muyllle, E. et Oyaert, W. (1973) Lung function tests in obstructive pulmonary disease in horses. *Equine Vet J* **5**, 37-44.

- Nyman, G., Lindberg, R., Weckner, D., Bjork, M., Kwart, C., Persson, S.G., *et al.* (1991) Pulmonary gas exchange correlated to clinical signs and lung pathology in horses with chronic bronchiolitis. *Equine Vet J* **23**, 253-260.
- Osbaldiston, G.W. et Johnson, J.H. (1972) Effect of ACTH and selected glucocorticoids on circulating blood cells in horses. *J Am Vet Med Assoc* **161**, 53-56.
- Pass, M.A., Pollitt, S. et Pollitt, C.C. (1998) Decreased glucose metabolism causes separation of hoof lamellae in vitro: a trigger for laminitis? *Equine Vet J Suppl*, 133-138.
- Peek, S.F., Divers, T.J., Guard, C., Rath, A. et Rebhun, W.C. (2000) Hypokalemia, muscle weakness, and recumbency in dairy cattle. *Vet Therapeutics* **1**, 235-244.
- Peroni, D.L., Stanley, S., Kollias-Baker, C. et Robinson, N.E. (2002) Prednisone per os is likely to have limited efficacy in horses. *Equine Vet J* **34**, 283-287.
- Petsche, V.M., Derksen, F.J. et Robinson, N.E. (1994) Tidal breathing flow-volume loops in horses with recurrent airway obstruction (heaves). *Am J Vet Res* **55**, 885-891.
- Plumb, D.C. (1999) *Veterinary drug handbook*, 3rd edn., Pharma Vet Publishing, White Bear Lake. p 853.
- Rickards, K.J., Page, C.P., Lees, P., Gettinby, G. et Cunningham, F.M. (2003) *In vitro* and *ex vivo* effects of the phosphodiesterase 4 inhibitor, rolipram, on thromboxane production in equine blood. *J Vet Pharmacol Ther* **26**, 123-130.
- Robinson, N.E., Derksen, F.J., Berney, C. et Goossens, L. (1993) The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropium bromide. *Equine Vet J* **25**, 299-303.
- Robinson, N.E., Derksen, F.J., Olszewski, M.A. et Buechner-Maxwell, V.A. (1995) The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Br Vet J* **152**, 283-306.
- Robinson, N.E., Olszewski, M.A., Boehler, D., Berney, C., Hakala, J., Matson, C., *et al.* (2000) Relationship between clinical signs and lung function in horses with recurrent airway obstruction (heaves) during a bronchodilator trial. *Equine Vet J* **32**, 393-400.

- Robinson, N.E. (2001) International workshop on equine chronic airway disease. *Equine Vet J* **33**, 5-19.
- Robinson, N.E., Jackson, C., Jefcoat, A., Berney, C., Peroni, D. et Derksen, F.J. (2002) Efficacy of three corticosteroids for the treatment of heaves. *Equine Vet J* **34**, 17-22.
- Robinson, N.E., Berney, C., Eberhart, S., deFeijter-Rupp, H.L., Jefcoat, A., Cornelisse, C.J., *et al.* (2003) Coughing, mucus accumulation, airway obstruction, and airway inflammation in control horses and horses affected with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* **64**, 550-557.
- Rush, B.R., Flaminio, M.J., Matson, C.J., Hakala, J.E. et Shuman, W. (1998a) Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. *Am J Vet Res* **59**, 1033-1038.
- Rush, B.R., Raub, E.S., Rhoads, W.S., Flaminio, M.J., Matson, C.J., Hakala, J.E., *et al.* (1998b) Pulmonary function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. *Am J Vet Res* **59**, 1039-1043.
- Rush, B.R., Worster, A.A., Flaminio, M.J., Matson, C.J. et Hakala, J.E. (1998c) 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* **59**, 1044-1047.
- Rush, B.R., Raub, E.S., Thomsen, M.M., Davis, E.G., Matson, C.J. et Hakala, J.E. (2000) Pulmonary function and adrenal gland suppression with incremental doses of aerosolized beclomethasone dipropionate in horses with recurrent airway obstruction. *J Am Vet Med Assoc* **217**, 359-364.
- Ryu, S., Kim, B., Lee, C., Yoon, J. et Lee, Y.L. (2004) Glucocorticoid-induced laminitis with hepatopathy in a thoroughbred filly. *J Vet Sci* **5**, 271-274.
- Sasse, H.H. (1971) *Some pulmonary function tests in horses: an aid to early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (heaves) in horses*. PhD thesis, University of Utrecht, Utrecht.

- Sattler, N., Fecteau, G., Girard, C. et Couture, Y. (1998) Description of 14 cases of bovine hypokalaemia syndrome. *Vet Rec* **143**, 503-507.
- Sattler, N., Fecteau, G. et Pare, J. (2002) Experimental reproduction of the bovine hypokalemia syndrome. In: *20th Annual ACVIM Forum*, Dallas. p 771.
- Schmallenbach, K.H., Rahman, I., Sasse, H.H., Dixon, P.M., Halliwell, R.E., McGorum, B.C., *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**, 245-256.
- Seahorn, T.L. et Beadle, R.E. (1993) Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease in horses: 21 cases (1983-1991). *J Am Vet Med Assoc* **202**, 779-782.
- Sielman, E.S., Sweeney, R.W., Whitlock, R.H. et Reams, R.Y. (1997) Hypokalemia syndrome in dairy cows: 10 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc* **210**, 240-243.
- Slone, D.E., Purohit, R.C. et Ganjam, V.K. (1981) Effects of dexamethasone and triamcinolone that may predispose to laminitis in horses. In: *27th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, New Orleans, Louisiana. pp 469-471.
- Slone, D.E., Purohit, R.C., Ganjam, V.K. et Lowe, J.L. (1983) Sodium retention and cortisol (hydrocortisone) suppression caused by dexamethasone and triamcinolone in equids. *Am J Vet Res* **44**, 280-283.
- Straub, R. et Gerber, H. (1975a) Effects of prolonged use of corticosteroids. In: *1st Int Symp Equine Hematol.* pp 536-553.
- Straub, R. et Gerber, H. (1975b) Effects of prolonged use of corticoids. In: *1st International Symposium in Equine Hematology.* pp 536-553.
- Tarr, M.J. et Olsen, R.G. (1978) Supression of the cell mediated immune system of the horse by systemic corticosteroid administration. *J Equine Med Surg* **2**, 129-134.
- Tesarowski, D.B., Viel, L., McDonell, W.N. et Newhouse, M.T. (1994) The rapid and effective administration of a beta 2-agonist to horses with heaves using a compact inhalation device and metered-dose inhalers. *Can Vet J* **35**, 170-173.

- Tesarowski, D.B., Viel, L. et McDonell, W.N. (1996) Pulmonary function measurements during repeated environmental challenge of horses with recurrent airway obstruction (heaves). *Am J Vet Res* **57**, 1214-1219.
- Thomson, J.R. et McPherson, E.A. (1981) Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. *Equine Vet J* **13**, 243-246.
- Thomson, J.R. et McPherson, E.A. (1984) Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet J* **16**, 35-38.
- Toutain, P.L., Brandon, R.A., de Pomyers, H., Alvinerie, M. et Baggot, J.D. (1984) Dexamethasone and prednisolone in the horse: pharmacokinetics and action on the adrenal gland. *Am J Vet Res* **45**, 1750-1756.
- Traub-Dargatz, J.L., McKinnon, A.O., Thrall, M.A., Jones, R.L., Bruyninckx, W., Blancquaert, A.M., *et al.* (1992) Evaluation of clinical signs of disease, bronchoalveolar and tracheal wash analysis, and arterial blood gas tensions in 13 horses with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone, methyl sulfonmethane, and clenbuterol hydrochloride. *Am J Vet Res* **53**, 1908-1916.
- Turgut, K. et Sasse, H.H. (1989) Influence of clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet Rec* **125**, 526-530.
- Viel, L., Celly, C., Staempfli, H. et Tesarowski, D. (1999) Therapeutic efficacy of inhaled fluticasone propionate in horses with chronic obstructive pulmonary disease. In: *American Association of equine practitioners*. pp 306-307.
- Vita, G., Bartolone, S., Santoro, M., Toscano, A., Carrozza, G., Girlanda, P., *et al.* (1987) Hypokalemic myopathy in pseudohyperaldosteronism induced by fluoroprednisolone-containing nasal spray. *Clin Neuropathol* **6**, 80-85.
- Votion, D., Ghafir, Y., Vandenput, S., Duvivier, D.H., Art, T. et Lekeux, P. (1999) Analysis of scintigraphical lung images before and after treatment of horses suffering from chronic pulmonary disease. *Vet Rec* **144**, 232-236.

- Williams, W. (1874) Asthma, broken wind. In: *The principles and practice of veterinary medicine*, Ed: W. Williams, Maclachlam and Steward, Edinburgh. pp 358-363.
- Woods, P.S., Robinson, N.E., Swanson, M.C., Reed, C.E., Broadstone, R.V. et Derksen, F.J. (1993) Airborne dust and aeroallergen concentration in a horse stable under two different management systems. *Equine Vet J* **25**, 208-213.
- Young, S.S., Tesarowski, D. et Viel, L. (1997) Frequency dependence of forced oscillatory respiratory mechanics in horses with heaves. *J Appl Physiol* **82**, 983-987.

