

Effets fonctionnels respiratoires induits par l'inhalation de glycopyrrolate chez le cheval poussif en crise

ART T., DE MOFFARTS B., VAN ERCK E., BECKER M., LEKEUX P.

Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire, Centre de Médecine Sportive, Bât. B42, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

Correspondance : Dr Tatiana Art

Tél. : +32 (04) 366 40 30 – Fax : +32 (04) 366 29 35 – Email : tatiana.art@ulg.ac.be

RESUME : Chez le cheval, l'apparition d'une crise aiguë de pousse s'accompagne notamment de bronchospasme qui peut être levé par l'administration d'agents anticholinergiques. Parmi ceux-ci, l'atropine et l'ipratropium bromide ont déjà été testés et leur efficacité prouvée. Dans cette étude, l'efficacité du glycopyrrolate, une molécule synthétique anti-muscarinique, en tant qu'agent bronchodilatateur chez le cheval a été testée. Sept chevaux poussifs ont été mis en crise par un challenge naturel au foin et à la paille. La réversibilité de la crise par administration intraveineuse de sulfate d'atropine a été préalablement testée. Des tests de fonction pulmonaire, ie mécanique ventilatoire et analyse de gaz sanguins artériels, ont été réalisés avant, 15 minutes et 60 minutes après l'administration par aérosol de 1500 µg de glycopyrrolate (Robinul®). L'augmentation de la résistance pulmonaire totale et du maximum de variation de pression pleurale et la diminution de la compliance induites par la crise étaient significativement inversées 15 et 60 minutes après le traitement au glycopyrrolate.

Il est conclu que chez le cheval poussif en crise, le glycopyrrolate en aérosol à la dose de 1500 µg a des effets comparables à ceux de l'atropine intraveineuse ou que l'ipratropium bromide en poudre sèche à la dose de 1200 µg. En outre, le traitement semble être parfaitement toléré, et aucun effet secondaire n'est observé. Le glycopyrrolate a donc incontestablement une place dans la batterie thérapeutique du praticien équin amené à traiter une crise de pousse.

INTRODUCTION

Dans l'espèce équine, la pousse, anciennement désignée par le nom de maladie pulmonaire obstructive chronique ou obstruction récurrente des petites voies aériennes, est caractérisée par une hypersensibilité des voies aériennes induite par l'inhalation de spores en suspension dans l'air, provenant principalement du foin et de la paille (Halliwell *et al.*, 1979; Robinson *et al.*, 1996; Art *et al.*, 2002). L'inhalation de ces aéroallergènes résulte en l'installation plus ou moins rapide, c'est-à-dire quelques heures à quelques jours, voire quelques semaines, d'une inflammation pulmonaire et d'une sub-obstruction des petites voies aériennes liée à l'existence d'un bronchospasme et à la présence de sécrétions (Robinson, 2001b).

Ces obstructions des voies aériennes observées lors de crises aiguës de la maladie peuvent résulter en une augmentation de la résistance pulmonaire totale, une diminution de la compliance dynamique pulmonaire et des troubles des échanges gazeux respiratoires (Robinson, 2001b).

L'administration intraveineuse d'atropine chez le cheval en crise induit en quelques minutes une amélioration significative de la fonction pulmonaire, démontrant qu'une grande partie des troubles fonctionnels sont le résultat d'une stimulation excessive du système nerveux parasympathique (Broadstone *et al.*, 1988). Si l'administration d'atropine peut être utilisée occasionnellement, lors de traitement d'urgence ou à des fins diagnostiques, ses effets indésirables empêchent son utilisation répétée à des fins curatives.

C'est pourquoi des anti-muscari-niques de synthèse, apparentés à l'atropine, tel que l'ipratropium bromide en aérosol ont été testés dans le traitement du bronchospasme (Robinson *et al.*, 1993; Duvivier *et al.*, 1997).

Une autre molécule anticholinergique synthétique, le glycopyrrolate, est actuellement utilisée comme agent pré-anesthésique dans plusieurs espèces domestiques. Son usage par aérosol en tant que bronchodilatateur, est rapporté dans plusieurs études réalisées chez l'homme (Johnson *et al.*, 1984; Thorburn *et al.*, 1986; Cydulka et Emerman, 1994; 1995). Chez le cheval en revanche, seul un article clinique rapporte de façon anecdotique son usage pour le traitement d'un cheval en détresse respiratoire grave (Goetz, 1984). Une revue de lit-

térature récente mentionne également cette molécule comme bronchodilatateur à la dose de 0,007 mg/kg par voie intraveineuse (iv) (Robinson, 2001b). Mais jusqu'alors, aucune étude systématique et scientifique n'a été réalisée pour objectiver les potentialités de cette molécule comme agent bronchodilatateur chez le cheval.

Le but du présent travail était dès lors d'étudier les effets fonctionnels d'une inhalation de glycopyrrolate sur la fonction pulmonaire du cheval poussif en crise.

MATERIEL ET METHODE

1) Chevaux

Sept chevaux (4 juments et 3 hongres; poids : 470 ± 57 kg, âge : 12 ± 4 ans) souffrant de pousse ont été utilisés.

Le diagnostic de pousse a été posé sur base des critères proposés par Robinson (2001a) suite à l'*International Workshop on Equine Chronic Airway Disease tenu à la Michigan State University* en juin 2000, à savoir (1) une crise clinique de pousse doit apparaître lors d'exposition aux allergènes contenus dans le foin; (2) cette crise doit s'accompagner de maxima de variation de pression pleurale égaux ou supérieurs à 15 cm d'H₂O et d'un afflux de neutrophiles pulmonaires tel que leur pourcentage dans le lavage broncho-alvéolaire dépasse 25 %; (3) le bronchospasme ainsi obtenu doit être réversible par administration d'atropine par voie intraveineuse (une réduction de moitié ou plus, du maximum de variation de pression pleurale après une injection de sulfate d'atropine à la dose de 0,02 mg/kg poids vif est considérée comme significative) ou par arrêt de l'exposition aux allergènes.

2) Mesures

Tests de fonction pulmonaire

La mécanique ventilatoire a été mesurée par enregistrement simultané des pressions pleurales et des débits aériens.

Les pressions pleurales ont été mesurées grâce à la technique du ballonnet oesophagien. Un cathéter en téflon semi-rigide (diamètre interne 4 mm; diamètre externe 6 mm) était connecté par une extrémité à un trans-

Tableau I : Ventilation et fréquence cardiaque de 7 chevaux poussifs en crise avant (t0), 15 minutes (t15) et 60 minutes (t60) après inhalation de 1500 µg de glycopyrrolate (moyenne ± déviation standard).

Les moyennes ne sont pas significativement différentes des valeurs de t0.

	t0	t15	t60
Fréquence respiratoire (resp/min)	23,4 (7,5)	22,7 (7,9)	23,0 (11,8)
Volume courant (litre)	4,12 (0,91)	4,00 (1,26)	4,32 (1,34)
Fréquence cardiaque (batt/min)	38,4 (4,2)	37,1 (3,2)	39,0 (3,5)

ducteur de pression différentiel (Validyne MP-45, Validyne, Northridge, CA, USA). L'autre extrémité, recouverte d'une membrane de protection, était positionnée à mi-distance dans l'œsophage thoracique, via le naseau gauche et le naso-pharynx.

Les débits aériens ont été mesurés grâce à un pneumotachographe de Fleisch n° 4 et au transducteur de pression associé, fixé devant les naseaux du patient par l'intermédiaire d'un masque étanche.

Les signaux ainsi obtenus ont été enregistrés grâce à un programme d'ordinateur (Hemodynamic Respiratory System, Medisoft, Dinant, Belgique) qui calcule et affiche instantanément et cycle par cycle les paramètres suivants : la fréquence respiratoire, le volume courant, la résistance pulmonaire totale (RL) et la compliance dynamique pulmonaire (Cdyn). Les courbes ont également été enregistrées sur papier grâce à un polygraphe (Gould ES-1000), ce qui a permis de calculer manuellement le maximum de variations de pressions pleurales (maxDPpl).

La calibration des appareils et du programme a été répétée systématiquement avant chaque investigation. Les données ont été enregistrées pendant 2 minutes et les résultats issus d'au moins 10 cycles respiratoires réguliers et exempts d'artefacts ont été sélectionnés.

Qualité des échanges gazeux respiratoires

Des échantillons de sang artériel ont été prélevés par ponction de l'artère carotide et analysées par un analyseur de gaz sanguins (AVL-Louvain, Belgique) afin d'évaluer la qualité des

échanges gazeux. La correction pour la température corporelle du patient a été systématiquement réalisée.

Endoscopie des voies aériennes et lavage bronchoalvéolaire

L'extrémité distale d'un endoscope de 260 mm de long et de 9 mm de diamètre (Pentax, Pays-Bas) était bloquée dans une bronche. Trois cents ml de sérum physiologique stérile à température corporelle étaient injectés dans la région bloquée, via le canal à biopsies de l'endoscope, et récupérés doucement. Sitôt le liquide de lavage prélevé, il était traité de façon classique pour en évaluer la cytologie : après centrifugation durant 10 minutes à 2500 t/min, le culot récupéré a été étalé sur une lame, séché, coloré avec un Diff-Quick. Un comptage différentiel des cellules a été effectué ensuite sur 200 leucocytes.

Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque des patients a été enregistrée grâce à un électrocardiographe fonctionnant par télémetrie (NIHON, Grande-Bretagne).

3) Protocole expérimental

Les chevaux ont été mis en crise par un challenge environnemental, c'est-à-dire par exposition à la paille et au foin. Le temps d'induction de la crise a été de quelques heures à quelques jours suivant les individus. L'exposition aux allergènes a été prolongée jusqu'à ce que les signes cliniques typiques de la crise soient évidents : toux, dyspnée, modification de la stratégie respiratoire et anomalies à l'auscultation. Les chevaux ont alors été soumis aux tests de fonction pulmonaire décrits ci-dessus ainsi qu'un lavage bronchoalvéolaire.

Le premier jour, les chevaux ont reçu du sulfate d'atropine iv à la dose de 0,02 mg/kg pour vérifier la réversibilité du bronchospasme.

Le deuxième jour, les chevaux ont été traités au moyen de glycopyrrolate à la dose de 1500 µg/traitement, soit 7,5 ml de Robinul®, administrés par aérosol au moyen d'un nébuliseur pneumatique (Nebul, Agritronics, Namur, Belgique).

Cette succession de traitement a été systématiquement respectée et n'a pas été randomisée, puisque c'est de la réponse du système respiratoire à l'atropine que dépendait l'acceptation ou non d'un individu dans le protocole. Les chevaux ont été laissés sur paille et foin entre les deux traitements.

Lors des deux traitements, les paramètres fonctionnels (mécanique ventilatoire, gaz sanguins, fréquence cardiaque) ont été évalués avant ainsi que 15 et 60 minutes après la fin du traitement.

Les éventuels effets indésirables (toux, sudation,...) simultanés ou consécutifs à ce traitement ont été notés.

4) Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± déviation standard (DS). Une analyse de variance à une entrée a été utilisée pour évaluer les changements significatifs des données au cours du traitement. Pour les données significativement modifiées par le traitement, un test de *t* pour données paires a été réalisé *a posteriori*, afin de comparer les moyennes entre elles.

RESULTATS

Six à sept minutes ont été nécessaires pour nébuliser la totalité du glycopyrrolate à chaque traitement. Le traitement a été bien accepté par les chevaux et n'a pas induit d'effet secondaire indésirable. La surveillance de la fréquence cardiaque a permis de constater l'absence totale de tachycardie (tableau I) durant l'heure qui a suivi l'administration du glycopyrrolate. Deux chevaux ont présenté des périodes d'apnée de 5 à 10 secondes et ce tant à 15 qu'à 60 minutes après traitement.

L'inhalation de glycopyrrolate a induit une diminution significative de

maxDppl (figure 1), de RL (figure 2), et ce à 15 et 60 minutes après traitement. Dans le même temps, la Cdyn a été significativement augmentée (figure 3).

La fréquence respiratoire, le volume courant (tableau I) et les gaz sanguins artériels (figure 4) n'ont pas été modifiés significativement par le traitement.

DISCUSSION

La pousse est une maladie à caractère récurrent durant laquelle le cheval passe par des phases de rémission complète, c'est-à-dire des périodes durant lesquelles il ne présente aucun signe clinique, alternant avec des périodes de crise aiguë (Robinson, 2001b). L'obstruction des voies aériennes qui accompagne l'exacerbation de la maladie est liée d'une

part à une inflammation des muqueuses respiratoires mais aussi à l'installation d'un bronchospasme et à une hypersécrétion de mucus dans les petites voies aériennes (Robinson *et al.*, 1996 ; Vandenput et Lekeux, 1996). Ces deux derniers dysfonctionnements sont liés à une modification de l'activité du système nerveux autonome, dont l'équilibre est perturbé par la présence de médiateurs libérés par les mécanismes allergiques et inflammatoires (Olszewski *et al.*, 1999a ; 1999b).

La levée du bronchospasme peut être obtenue par différents types de médicaments (Robinson, 2001b), tels les β2-stimulants (Murphy *et al.*, 1980 ; Derksen *et al.*, 1992), les inhibiteurs de la phosphodiesterase (Léguillette *et al.*, 2002), les méthylxanthines (McKiernan *et al.*, 1990) et les parasympatholytiques (Robinson *et al.*, 1993 ; Duvivier *et al.*, 1997).

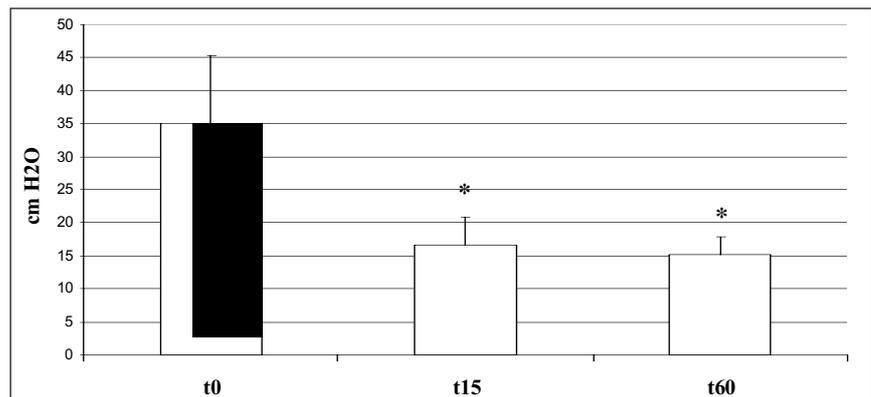


Figure 1 : Variation maximale de pression pleurale

Maximum de variation de pression pleurale avant (t0), 15 minutes (t15) et 60 minutes (t60) après administration de 1500 µg de glycopyrrolate par aérosol (moyenne ± déviation standard ; n = 7).

* : significativement différent de la valeur à t0, $p < 0.05$

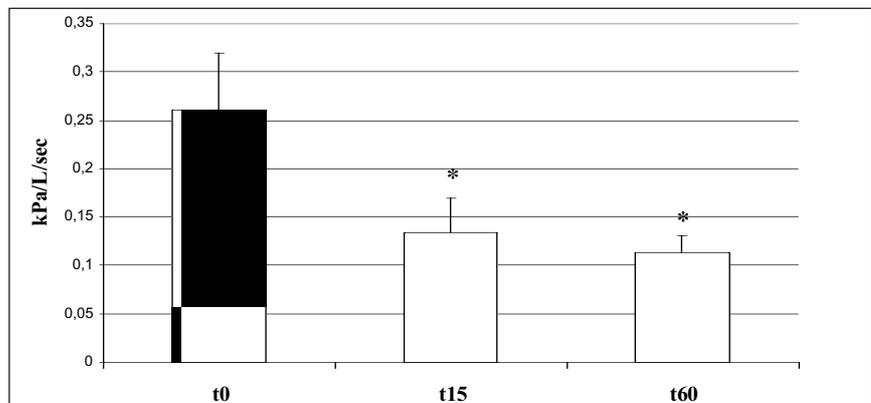


Figure 2 : Résistance pulmonaire totale

Résistance pulmonaire totale de chevaux poussifs en crise avant (t0), 15 minutes (t15) et 60 minutes (t60) après administration de 1500 µg de glycopyrrolate par aérosol (moyenne ± déviation standard ; n = 7).

* : significativement différent de la valeur à t0, $p < 0.05$.

L'efficacité de cette dernière famille de substances s'explique par le fait que, dans la pousse, l'inhalation d'aéroallergènes provoque la libération d'acétylcholine, qui, se fixant sur les récepteurs muscariniques des fibres musculaires lisses bronchiques, induit en conséquence un bronchospasme. Les substances parasymphaticolytiques, en bloquant ces mécanismes, ont dès lors un effet bénéfique sur la symptomatologie clinique du poussif en crise (Broadstone *et al.*, 1988 ; 1991).

L'atropine est à cet égard un puissant bronchodilatateur qui induit en outre une diminution des sécrétions de mucus (Robinson, 2001b). Cependant, administrée par voie générale, elle a de nombreux effets indésirables dont de la tachycardie, mais également de l'iléus gastro-intestinal, de la mydriase et plus rarement, une excitation nerveuse centrale qui rend hasardeuse son

utilisation à des fins thérapeutiques (Broadstone *et al.*, 1988). En outre, son effet respiratoire est de courte durée. Son administration sous forme d'aérosol permet de diminuer, mais pas d'abolir totalement, les effets secondaires (Robinson *et al.*, 1993). Dans cette étude, l'atropine a été utilisée le premier jour du protocole pour s'assurer que le cheval était admissible dans le protocole, ie qu'il souffrait bien d'un bronchospasme, répondant positivement à l'administration d'un parasymphaticolytique. L'injection iv d'atropine a donc été systématiquement réalisée 24 heures avant l'aérosol de glycopyrrolate. Dans un article précédent, Ducharme et Fubini (1993) ont évalué les effets gastro-intestinaux d'une dose d'atropine double de celle utilisée ici (0,044 mg/kg) et ont rapporté que le transit intestinal n'était pas altéré au delà de 8 à 12 heures après l'injection. En outre, les effets respiratoires de l'atro-

pine ont été à maintes reprises publiés comme étant fugaces. Enfin, les tests de fonction pulmonaire réalisés avant l'aérosol de glycopyrrolate montraient que les chevaux avaient à nouveau le même statut respiratoire que le jour précédent. Un délai de 24 heures était dès lors suffisant entre les 2 traitements.

L'ipratropium bromide est un ammonium quaternaire à effet anti-muscarinique. Administré par inhalation à la dose de 1200 µg, il a des effets bronchodilatateurs spécifiques sans effets secondaires et avec une durée d'action de 4 à 6 heures (Robinson *et al.*, 1993 ; Duvivier *et al.*, 1997).

Le glycopyrrolate est également une molécule synthétique avec des effets anti-muscariniques, utilisée en médecine en médecine vétérinaire comme traitement anticholinergique pré-anesthésique (Singh *et al.*, 1997). Son usage comme bronchodilatateur n'est rapporté que dans un article relatant un cas clinique (Goetz, 1984). Il avait été, dans ce cas précis, utilisé à la dose de 2 et 3mg par voie intramusculaire, de 1 mg par voie sous-cutanée et de 1 mg par aérosol. Quelle qu'avait été la voie utilisée, l'auteur rapporte une amélioration des symptômes respiratoires du cheval.

En médecine humaine, plusieurs études scientifiques rapportent les effets du glycopyrrolate, par voie systémique ou par aérosol, sur la fonction pulmonaire (Johnson *et al.*, 1984 ; Thorburn *et al.*, 1986 ; Cydulka et Emerman, 1994 ; 1995). En revanche, en médecine équine, le glycopyrrolate n'avait pas encore été testé de façon scientifique. Le présent travail rapporte donc pour la première fois l'étude systématique de l'utilisation de glycopyrrolate comme bronchodilatateur administré par aérosol. Ces tests n'avaient pour but que l'évaluation de l'efficacité du produit administré par aérosol à la dose de 1500 µg et non de sa durée d'action : les tests ont donc été réalisés à 15 et 60 minutes après le traitement.

Il ressort de ce protocole que cette molécule a des effets similaires à ceux de l'atropine iv ou que l'ipratropium bromide par aérosol de poudre sèche à la dose de 1200 µg. En outre, Le traitement est parfaitement toléré, et aucun effet secondaire n'est observé.

Le glycopyrrolate donné par aérosol au cheval poussif en crise induit rapi-

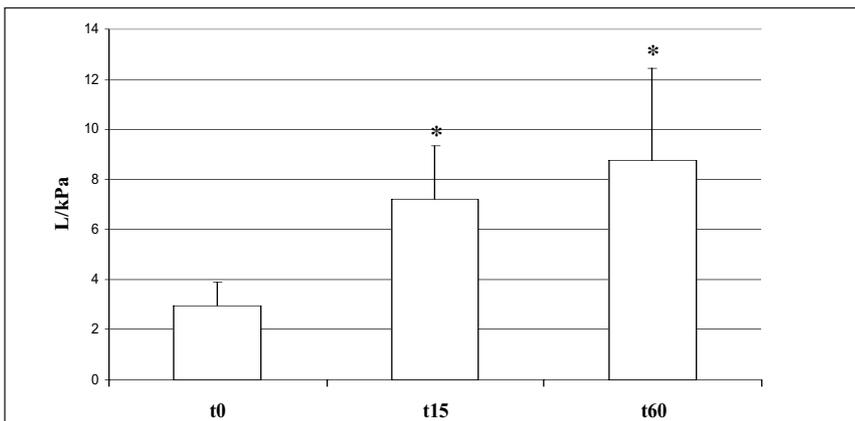


Figure 3 : Compliance dynamique

Compliance dynamique pulmonaire de chevaux poussifs en crise avant (t0), 15 minutes (t15) et 60 minutes (t60) après administration de 1500 µg de glycopyrrolate par aérosol (moyenne ± déviation standard ; n = 7).

* : significativement différent de la valeur à t0, p < 0.05

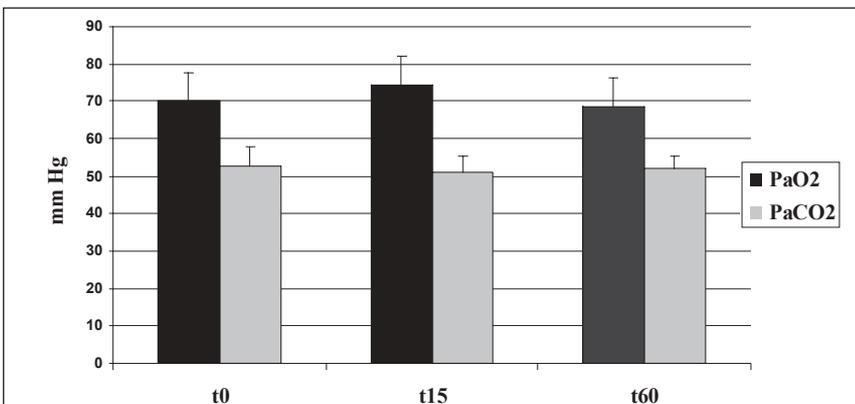


Figure 4 : Echanges gazeux

Pression partielle en oxygène (PaO₂) et en dioxyde de carbone (PaCO₂) dans le sang artériel de chevaux poussifs en crise avant (t0), 15 minutes (t15) et 60 minutes (t60) après administration de 1500 µg de glycopyrrolate par aérosol (moyenne ± déviation standard ; n = 7).

dement, en 15 minutes, une diminution hautement significative de la résistance à l'écoulement de l'air. Cet effet semble encore plus prononcé une heure après administration que 15 minutes après, contrairement à ce qui est observé pour l'atropine et l'ipratropium bromide (Duvivier *et al.*, 1997). Le traitement induit également une augmentation significative de la compliance dynamique pulmonaire, moins importante cependant que la diminution de résistance. Le fait que l'amélioration de la résistance était plus marquée que celle de la compliance a déjà été rapporté par d'autres chercheurs utilisant des parasympatholytiques (Broadstone *et al.*, 1988; Robinson *et al.*, 1993). Ils ont montré *in vivo* et *in vitro*, que l'innervation cholinergique est plus faible au niveau des petites voies (dont la constriction diminue surtout la compliance) qu'au niveau des grosses voies aériennes (dont la constriction augmente surtout la résistance), expliquant donc l'effet plus marqué des bronchodilatateurs sur la résistance.

L'absence de normalisation des gaz sanguins artériels alors que les paramètres de mécanique ventilatoire sont revenus à leur valeur de base après un traitement a déjà été rapportée dans d'autres études (Ammann *et al.*, 1998). Ceci s'explique par la persistance de sub-obstructions au niveau des petites voies aériennes ainsi que par des modifications de la distribution de la perfusion sanguine, entraînant la persistance d'une inhomogénéité du rapport ventilation/perfusion, phénomène qui prend plusieurs jours, voire plusieurs semaines à être corrigé (Nyman *et al.*, 1991).

Suite à l'administration de glycopyrrolate, la résistance pulmonaire totale des chevaux en crise a diminué mais cette dernière n'est pas revenue à des valeurs similaires à celles rapportées pour des chevaux sains. Ceci montre que l'augmentation de résistance est fortement mais pas uniquement médiée par le système nerveux parasympathique, et que d'autres facteurs, tels notamment l'encombrement des voies respiratoires par le mucus et l'inflammation contribuent également à cette augmentation de résistance. Cette observation doit rester à l'esprit du praticien confronté au traitement du cheval en crise de pousse. Le traitement bronchodilatateur est essentiel dans la gestion des crises générant de

la détresse respiratoire, mais d'autres traitements visant à diminuer l'inflammation, notamment la gestion de l'environnement et les traitements anti-inflammatoires stéroïdiens, doivent être parallèlement mis en œuvre pour l'obtention d'un résultat satisfaisant et durable (Robinson, 2001b).

En conclusion, cette étude a montré que le glycopyrrolate à la dose de 1500 µg par aérosol est bien toléré et qu'il est efficace en tant que bronchodilatateur chez le cheval poussif en crise ce qui suggère que cette molécule a incontestablement une place dans la batterie thérapeutique du praticien équin.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les propriétaires de chevaux qui ont accepté d'inclure leurs animaux dans ce protocole. Ils remercient également Fabienne Pyr et Jérôme Ponthier pour leur participation active dans la réalisation de ces expériences, ainsi que Martine Leblond pour son aide à la rédaction. Enfin, ils remercient la firme Vétoquinol pour la fourniture du Robinul®.

Effects of glycopyrrolate inhalation on pulmonary function in heaves-affected horses in crisis

SUMMARY

Bronchoconstriction is one of the most constant clinical sign observed in heaves-affected horses in crisis. Cholinergic pathways are involved in the occurrence of this obstruction. Consequently anticholinergic drugs are potentially able to improve the pulmonary function of horses in acute crisis. Among these, atropine and ipratropium bromide have been previously experimented and their beneficial effects reported. In the present work, glycopyrrolate, another synthetic anticholinergic molecule has been tested for

bronchodilator efficiency in heaves-affected horses. An acute exacerbation of the illness was obtained by a natural challenge with hay and straw in 7 heaves-affected horses. The first day, the reversibility of the bronchospasm of these horses was controlled by intravenous administration of atropine. Then, pulmonary function tests including mechanics of breathing, ie measurement of pleural pressure changes and respiratory airflows, and arterial blood gases analysis, were performed before as well as 15 and 60 minutes after inhalation of 1500 µg of glycopyrrolate (Robinul®). The crisis induced a dramatic increase of total pulmonary resistance and maximal pleural pressure changes as well as a decrease in dynamic lung compliance. These changes were significantly reversed 15 and 60 minutes after inhalation of glycopyrrolate. We did not observe any adverse effects similar to those classically observed with atropine. These results showed that glycopyrrolate is a very efficient bronchodilator that may be used by the practitioner to treat a heaves-affected horses in crisis.

BIBLIOGRAPHIE

- AMMAN V.J., VRINS A.A., LAVOIE J.P. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Vet. J.*, 1998, **30**, 152-157.
- ART T., MCGORUM B.C., LEKEUX P. Environmental control of respiratory disease. In : Lekeux P. (Ed.), *Equine Respiratory Diseases*, International Veterinary Information Service : Ithaca, 2002 [en ligne] Adresse URL : http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/art2/chapter_frm.asp
- BROADSTONE R.V., SCOTT J.S., DERKSEN F.J., ROBINSON N.E. Effects of atropine in ponies with recurrent airway obstruction. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65**, 2720-2725.
- BROADSTONE R.V., LEBLANC P.H., DERKSEN F.J., ROBINSON N.E. In vitro responses of airway smooth muscle from horses with recurrent airway obstruction. *Pulm. Pharmacol.*, 1991, **4**, 191-202.
- CYDULKA R.K., EMERMAN C.L. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of asthma. *Ann. Emerg. Med.*, 1994, **23**, 270-274.
- CYDULKA R.K., EMERMAN C.L. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Emerg. Med.*, 1995, **25**, 470-473.
- DERKSEN F.J., ROBINSON N.E., BERNEY C.E. Aerosol pirbuterol: bronchodilator activity and side effects in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *Equine Vet. J.*, 1992, **24**, 107-112.
- DUVIVIER D.H., VOTION D., VANDENPUT S., ART T., LEKEUX P. Airway response of horses with COPD to dry powder inhalation of ipratropium bromide. *Vet. J.*, 1997, **154**, 149-153.
- DUCHARME NG, FUBINI SL. Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1993, **182**, 229-231.
- GOETZ T.E. Successful management of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Med.*, 1984, **79**, 1073-1078.
- HALLIWELL R.E.W., FLEISCHMAN J.B., MACKAY-SMITH M., BEECH J., GUNSON D.E. The role of allergy in chronic pulmonary disease of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, **174**, 277-281.
- JOHNSON B.E., SURATT P.M., GAL T.J., WILHOIT S.C. Effect of inhaled glycopyrrolate and atropine in asthma. Precipitated by exercise and cold air inhalation. *Chest*, 1984, **85**, 325-328.
- LÉGUILLETTE R., DÉSEVAUX C., LAVOIE J.P. 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.*, 2002, **63**, 459-463.
- MCKIERNAN B.C., KORITZ G.D., SCOTT J.S., BERNEY C., ROBINSON N.E. Plasma theophylline concentration and lung function in ponies with recurrent obstructive lung disease. *Equine Vet. J.*, 1990, **22**, 194-197.
- MURPHY J.R., MCPHERSON E.A., DIXON P.M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : effects of bronchodilator drugs on normal and affected horses. *Equine Vet. J.*, 1980, **12**, 10-14.
- NYMAN G., LINDBERG R., WECKNER D., BJORK A., KVART C., PERSSON S.G., GUSTAFSSON H., HEDENSTIERNA G. Pulmonary gas exchange correlated to clinical signs and lung pathology in horses with chronic bronchiolitis. *Equine Vet. J.*, 1991, **23**, 253-260.
- OLSZEWSKI M.A., ZHANG X.Y., ROBINSON N.E. Pre- and postjunctional effects of inflammatory mediators in horse airways. *Am. J. Physiol.*, 1999a, **277**, L327-L333.
- OLSZEWSKI M.A., ROBINSON N.E., ZHU F.X., ZHANG X.Y., TITHOF P.K. Mediators of anaphylaxis but not activated neutrophils augment cholinergic responses of equine small airways. *Am. J. Physiol.*, 1999b, **276**, L522-L529.
- ROBINSON N.E., DERKSEN F.J., BERNEY C., GOOSSENS L. The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropium bromide. *Equine Vet. J.*, 1993, **25**, 299-303.
- ROBINSON N.E., DERKSEN F.J., OLSZEWSKI M.A., BUECHNER-MAXWELL V.A. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Br. Vet. J.*, 1996, **152**, 283-306.
- ROBINSON N.E. International Workshop on Equine Chronic Airway Disease. Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.*, 2001a, **33**, 5-19.
- ROBINSON N.E. Recurrent airway obstruction (Heaves). In: Lekeux P. (Ed.), *Equine Respiratory Diseases*, International Veterinary Information Service : Ithaca, 2001b [en ligne] Adresse URL : http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/robinson/chapter_frm.asp consulté le 10/08/03
- SINGH S., YOUNG S.S., MCDONELL W.N., O'GRADY M. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Can. J. Vet. Res.*, 1997, **61**, 99-107.
- THORBURN J.R., JAMES M.F., FELDMAN C., MOYES D.G., DU TOIT P.S. Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on pulmonary mechanics in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Anesth. Analg.*, 1986, **65**, 1285-1289.
- VANDENPUT S., LEKEUX P. Maladie pulmonaire obstructive chronique dans l'espèce équine. *Ann. Méd. Vét.*, 1996, **140**, 239-272.