

Tableau clinique et mécanismes physiopathologiques des principales maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires du cheval

MESNIL C., BUREAU F., LEKEUX P.

Département des Sciences fonctionnelles, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster 20, Bât. B42, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Prof. P. Lekeux - Fax: 0032(0)4/366.29.35 – Email : pierre.lekeux@ulg.ac.be

RESUME : Le tractus respiratoire du cheval peut être le siège de plusieurs maladies inflammatoires chroniques dont les principales sont la pousse, la maladie inflammatoire des voies respiratoires, le syndrome d'obstruction pulmonaire associé au pâturage en été et la pharyngite folliculaire. Ces maladies peuvent avoir un impact important sur la santé des chevaux mais aussi sur leurs performances sportives. Une meilleure connaissance de leurs étiologies et de leurs mécanismes physiopathologiques permettrait une meilleure maîtrise de ces affections. Cependant, même si de nombreuses études se sont penchées sur le sujet, il existe actuellement très peu de certitudes quant aux mécanismes inflammatoires régissant la plupart de ces maladies. Cet article vise à faire un état des lieux des connaissances et des lacunes concernant ces quatre maladies inflammatoires chroniques.

INTRODUCTION

Les désordres inflammatoires chroniques des voies respiratoires sont couramment rencontrés chez les chevaux et peuvent avoir un impact sur leur santé et leurs performances sportives (Rossdale *et al.*, 1985 ; Bailey *et al.*, 1999). On distingue actuellement deux maladies majeures : un syndrome atteignant les jeunes chevaux sportifs dénommé maladie inflammatoire des voies respiratoires (IAD pour *inflammatory airway disease*) et une obstruction inflammatoire réversible des bronches chez des chevaux matures au box que l'on appelle obstruction récurrente des voies respiratoires (RAO pour *recurrent airway obstruction*) ou « pousse ». Deux autres maladies sont également rapportées : un syndrome, similaire à la pousse, mais atteignant des chevaux au pré dénommé syndrome d'obstruction pulmonaire associé au pâturage en été (SPAOPD pour *summer pasture-associated obstructive pulmonary disease*) et la pharyngite folliculaire.

Malgré la fréquence de ces maladies, ni leur étiologie, ni leur pathogénie n'ont été entièrement définies. Outre un intérêt économique et un intérêt pour la santé, le bien-être et les per-

formances des chevaux, une meilleure connaissance des mécanismes inflammatoires intervenant dans ces maladies pourrait également fournir des pistes pour la compréhension de maladies humaines possédant des caractéristiques similaires avec certaines de ces maladies (par exemple l'asthme et la pousse).

Cet article vise à faire un bilan des connaissances et des lacunes concernant l'étiologie et la physiopathologie de ces atteintes respiratoires.

POUSSE

La pousse est une maladie respiratoire inflammatoire environnementale caractérisée principalement par une accumulation de mucus dans les voies respiratoires profondes, par une inflammation des petites voies respiratoires et par une bronchoconstriction réversible, avec alternance de périodes de rémission et de crises similaires à l'asthme chez l'humain (Leguillette, 2003). Cette maladie se déclare chez des chevaux âgés de 7 ans ou plus avec une prévalence plus importante dans l'hémisphère nord où les animaux passent la majorité de leur vie en stabulation et sont nourris avec du foin (Robinson, 2001).

TABLEAU CLINIQUE

Une description détaillée des signes cliniques de la pousse a été réalisée par de nombreux auteurs dont par exemple Robinson (2001) et par Leguillette (2003). Les signes cliniques de la pousse (Tableau I) sont récurrents et réversibles. En effet, les signes cliniques apparaissent lorsque les chevaux poussifs sont exposés à du foin pendant quelques jours (Couëtil *et al.*, 2001) mais une nette amélioration, voire une disparition des signes cliniques, est visible dans la plupart des cas dès que les animaux sont placés dans un environnement contrôlé ou remis au pré.

Les animaux les moins sévèrement atteints présentent généralement une intolérance à l'exercice, un délai de récupération après l'effort prolongé et des accès de toux liés ou non à l'exercice.

Selon la sévérité de la maladie, d'autres signes cliniques peuvent être observés. Ainsi, ces animaux peuvent présenter du jetage nasal muco-purulent (Sasse, 2001) et des signes de détresse respiratoire tels que du tirage nasal, une dyspnée expiratoire et parfois une fréquence respiratoire augmentée. Chez certains chevaux atteints chro-

Tableau I : Comparaison des signes cliniques des quatre maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires du cheval

	Pousse	Syndrome D'obstruction Pulmonaire associé au Pâturage en Été	Maladie Inflammatoire des Voies Respiratoires	Pharyngite Folliculaire
Conditions d'apparition	Chevaux matures hébergés en box	Chevaux matures au pré	Jeunes chevaux à l'entraînement	Jeunes chevaux
Signes cliniques extérieurs	<ul style="list-style-type: none"> - Intolérance à l'exercice - Toux - Dyspnée expiratoire - Jetage nasal - Tirage nasal 		<ul style="list-style-type: none"> - Intolérance à l'exercice - Toux - Jetage nasal 	<ul style="list-style-type: none"> - Intolérance à l'exercice - (Toux) - (Epistaxis) - (Cornage)
Auscultation	<ul style="list-style-type: none"> - Sifflements à l'expiration et crépitements en périphérie du poumon 		<ul style="list-style-type: none"> - Rarement de bruits anormaux 	
Endoscopie	<ul style="list-style-type: none"> - Mucus dans la trachée et dans les bronches 		<ul style="list-style-type: none"> - Mucus dans la trachée 	<ul style="list-style-type: none"> - Muqueuse pharyngienne épaissie et rugueuse avec un nombre variable de follicules de taille et de couleur variables selon le grade de la pathologie
Cytologie du liquide de lavage broncho-alvéolaire	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du nombre de neutrophiles 		<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du nombre de neutrophiles et lymphocytes - Augmentation du nombre d'éosinophiles - Augmentation du nombre de mastocytes 	<ul style="list-style-type: none"> - Non documenté

niqument, on peut d'ailleurs observer une hypertrophie du muscle oblique externe appelée « ligne de pousse » qui reflète des efforts abdominaux importants pendant la respiration. Dans les cas les plus sévères, la détresse respiratoire devient tellement importante qu'elle peut être associée à une diminution de l'appétit et entraîner une perte de poids de l'animal. Selon le stade de la maladie, des bruits respiratoires anormaux peuvent être entendus à l'auscultation pulmonaire. Ainsi, l'auscultation peut révéler une augmentation des bruits bronchovésiculaires ou bien des sifflements à l'expiration ou des crépitements en périphérie du poumon. La percussion du thorax pourra également révéler un élargissement de l'aire de percussion

pulmonaire causée par l'accumulation d'air dans les poumons.

Les principaux mécanismes physiopathologiques associés à la pousse sont : l'inflammation des voies respiratoires inférieures, l'obstruction respiratoire réversible, l'accumulation de mucus ayant une viscosité modifiée et l'hyperréactivité bronchique (Lavoie *et al.*, 2001).

L'examen cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) obtenu sur des chevaux poussifs révèle une neutrophilie relative et absolue avec un nombre total de leucocytes normal (Moore *et al.*, 1995). D'après Leguillette (2003), le délai entre l'exposition à des poussières et moisissures et la collecte d'un haut pourcentage

de neutrophiles dans le liquide de LBA serait d'environ 5 heures. Les neutrophiles activés produisent des radicaux oxygène, des enzymes protéolytiques, des médiateurs de l'inflammation et de la myéloperoxydase (MPO), probablement destinés à détruire les micro-organismes à l'intérieur des phagolysosomes. Lorsque l'inflammation devient exagérée et incontrôlée, ces composants peuvent être libérés dans le fluide extracellulaire (Klebanoff, 2005). Art et collaborateurs (2006) ont montré que le nombre de neutrophiles et les concentrations en MPO étaient significativement plus élevés dans le liquide de LBA de chevaux poussifs en crise que chez des chevaux sains. Ce résultat suggère que, lors des crises de pousse, les neutrophiles seraient

activés et libèreraient le contenu de leurs phagolysosomes à l'extérieur de la cellule. Ces travaux ont également montré que, chez les chevaux en rémission, le nombre de neutrophiles n'était pas significativement différent de celui des chevaux témoins alors que les concentrations en MPO demeuraient significativement plus élevées chez les premiers. La MPO pourrait donc être un marqueur de la présence et de l'activation des neutrophiles dans les voies respiratoires profondes. Simultanément à l'invasion des petites voies respiratoires par les neutrophiles, une obstruction des voies respiratoires profondes se développe. Celle-ci est le résultat du bronchospasme, de l'accumulation de mucus et des modifications de la paroi des voies respiratoires suite aux mécanismes inflammatoires. Les médiateurs pro-inflammatoires, en agissant sur les fibres cholinergiques et les muscles bronchiques, sont responsables du bronchospasme (Robinson, 2001). Cette bronchoconstriction réversible et diffuse entraîne une augmentation de la résistance et du travail pulmonaire ainsi qu'une diminution de la compliance du poumon causant les signes cliniques de la pousse (Bayly, 2001 ; Leguillette, 2003). L'accumulation de mucus serait due à une augmentation de sa production et/ou une diminution de sa clairance. En effet, l'observation d'une hyperplasie des cellules à mucus dans les voies respiratoires de chevaux poussifs a longtemps suggéré que l'accumulation de mucus serait due à son hypersécrétion (Robinson *et al.*, 1996). Cependant, la mise en évidence d'une augmentation de la viscosité du mucus (eg via la glycosylation) et d'une réduction de clairance mucociliaire chez les animaux poussifs (Gerber *et al.*, 2000) pourrait également contribuer à son accumulation dans les voies respiratoires.

Le remodelage de la paroi des voies respiratoires inclut l'accumulation de cellules à mucus, l'hypertrophie des muscles lisses bronchiques, la fibrose et l'inflammation péribronchique. Ces modifications induisent un rétrécissement de la lumière des bronches (Robinson, 2001). Les changements dans la muqueuse respiratoire des chevaux poussifs ne sont pas répar-

tis de façon uniforme dans le poumon et touchent plus fréquemment la région dorso-caudale de ce dernier (Slocombe, 2001).

Finalement, l'épaississement de la paroi respiratoire, l'hypertrophie des muscles lisses, la diminution de certains mécanismes inhibiteurs de la bronchoconstriction, et l'action de certains médiateurs de l'inflammation facilitant la contraction musculaire sont responsables de l'hyperréactivité bronchique caractéristique de la pousse (Robinson, 2001).

Etiologie

La pousse serait initiée par l'inhalation de débris organiques dont les principales sources sont représentées par le foin et les litières auxquels les chevaux qui passent la plupart de leur temps au box sont exposés. Ces débris contiennent une variété de composants tels que des spores de champignons, des endotoxines, des β -glucanes ou de petites particules susceptibles d'initier l'inflammation pulmonaire (Robinson, 2001).

L'importance relative de chacun de ces agents dans l'étiologie de la pousse est inconnue mais il semblerait que la pathogénicité de certains (ex : moisissures) soit potentialisée par la présence d'autres agents (ex : endotoxines bactériennes). Une combinaison de plusieurs facteurs retrouvés dans l'environnement des chevaux sensibles semble participer à l'étiologie de la pousse mais l'étiopathogénie précise reste toujours inconnue (Leguillette, 2003).

Cependant, des taux élevés d'immunoglobulines E (IgE) dans le liquide de LBA récolté sur des chevaux poussifs soutiennent l'hypothèse que la pousse serait une réponse allergique à des moisissures thermophiles ou des actinomycètes tel que *Faeni rectivirgula* (Robinson, 2001).

Moisissures

L'environnement des écuries contient un grand nombre de champignons aérogènes et d'actinomycètes thermophiles. Alors que les chevaux poussifs présentent un taux exagéré d'anticorps anti-moisissures dans les poumons,

le rôle de l'hypersensibilité à médiation humorale dans la pathogénie de la maladie n'est pas clair.

Certaines études ont montré que l'inhalation d'extraits aqueux de *Faeni rectivirgula* ou d'*Aspergillus fumigatus* induit une réponse inflammatoire à neutrophiles et une dysfonction des poumons chez des chevaux poussifs mais pas chez des chevaux sains. Les spores de *Thermoactinomyces vulgaris* et d'*Alternaria alternata* sont également parfois incriminées (Pirie *et al.*, 2002). Ceci démontre un lien de causalité entre les moisissures et la maladie mais la réponse à ces agents étant plus faible que celle induite par le foin ou la paille, il est fort probable que d'autres facteurs environnementaux interviennent dans la pousse (McGorum, 2001).

Endotoxines

Le rôle des endotoxines dans la pousse n'est pas clair. Cependant, elles contribuent probablement à la pathogénie de la maladie car : 1) il y a certaines ressemblances entre la pousse et des maladies pulmonaires induites par les endotoxines dans d'autres espèces, 2) la concentration en endotoxines dans les écuries dépasse la dose seuil qui provoque de l'inflammation et de l'hyperréactivité chez l'homme, 3) l'inhalation d'endotoxines induit une neutrophilie chez le cheval (McGorum, 2001).

β -glucanes

Composants de la paroi des champignons, plantes et bactéries, ils contribuent au développement de l'inflammation des voies respiratoires chez d'autres espèces en potentialisant la réponse contre d'autres agents inhalés tels que les endotoxines. Cependant leur rôle dans la pousse n'est pas actuellement connu (McGorum, 2001).

Autres facteurs environnementaux

Les débris inorganiques aérogènes et l'air froid et sec ont probablement un rôle dans la sévérité de la dysfonction pulmonaire au jour le jour. Il a été récemment rapporté que l'exposition des chevaux à l'air froid pendant l'exercice augmente l'expression des

cytokines de type Th2 comme dans l'asthme chez l'humain (Bonsignore, 2005).

La figure pathologique majeure de la pousse est la bronchiolite à neutrophiles associée à une concentration élevée en neutrophiles dans le liquide de LBA. Or, pour beaucoup, la présence de neutrophiles est synonyme d'infection et on peut alors s'interroger sur le caractère septique de la pousse. Certains auteurs proposent d'ailleurs des causes infectieuses comme étiologie de la pousse mais la morphologie normale des neutrophiles dans les sécrétions respiratoires des chevaux poussifs diffère des figures cytologiques rencontrées lors d'infections bactériennes (Dixon *et al.*, 1995).

De plus, même si les sécrétions trachéales des chevaux poussifs contiennent un nombre augmenté de micro-organismes, lorsque l'exposition aux facteurs déclenchants cesse, les bactéries disparaissent en même temps que l'inflammation et l'excès de mucus. Les bactéries ne joueraient donc pas un rôle primordial dans l'étiologie de la maladie.

Hérédité

L'identification de familles de chevaux avec de hautes incidences de pousse suggère qu'une prédisposition génétique pour la maladie pourrait exister.

Plusieurs études ont été menées sur la prévalence de la pousse chez des chevaux n'ayant aucun, un seul ou deux parents poussifs. Des résultats similaires dans ces diverses études ont montré que la prévalence de la maladie chez les descendants augmente avec le nombre de parents atteints.

Des analyses de variances ont également prouvé que le mâle reproducteur, l'âge et l'environnement exerçaient des effets significatifs sur l'incidence de la maladie.

Malgré l'implication de l'hérédité dans l'étiologie de la pousse, les gènes d'intérêt n'ont pas encore été identifiés. On peut spéculer que, comme pour l'asthme chez l'humain, différents gènes y participent (Marti et Ohnesorge, 2002).

Mécanismes inflammatoires

Après stimulation antigénique, non seulement, comme mentionné ci-dessus, un grand nombre de neutrophiles s'accumulent dans les poumons des chevaux poussifs, mais des lymphocytes T sont également recrutés au niveau des bronches (Robinson *et al.*, 1996 ; Leguillette, 2003).

Ces cellules ainsi que celles résidant dans le poumon (mastocytes, macrophages, cellules endothéliales et épithéliales) constituent une source potentielle de médiateurs inflammatoires impliqués dans la pathogénèse de la pousse.

En effet, l'augmentation de certains médiateurs inflammatoires tels l'histamine dans le liquide de LBA (McGorum *et al.*, 1993), le thromboxane B2 et les prostaglandines plasmatiques (Watson *et al.*, 1992) après stimulation antigénique suggère que ces agents pourraient également jouer un rôle dans le développement de la maladie.

Cependant, l'utilisation d'antagonistes ou d'inhibiteurs de ces médiateurs n'ayant pas montré d'amélioration dans le processus inflammatoire, il semblerait que ces molécules ne soient pas les acteurs principaux de l'inflammation bronchique (Watson *et al.*, 1992; Lavoie *et al.*, 2002).

Le fait que les signes cliniques soient exacerbés par l'inhalation de foin moisi a conduit les chercheurs à croire que la pousse serait une réaction allergique à des moisissures ou à des spores d'actinomycètes. Les hauts niveaux d'IgE détectés dans le liquide de LBA des chevaux poussifs (Halliwell *et al.*, 1993) supportent l'hypothèse de l'intervention d'une réaction d'hypersensibilité de type I suivie d'une hypersensibilité de type IV comme dans l'asthme chez l'homme. En effet, l'inflammation asthmatique présente deux phases : la phase de réaction précoce caractérisée par la survenue rapide d'une inflammation bronchique et d'une bronchoconstriction qui sont maximales 15 à 20 minutes après l'inhalation de l'allergène (O'Byrne *et al.*, 2001).

Cette réaction précoce est due à l'interaction entre l'allergène et les IgE fixés au récepteur FcεRI portés principalement par les mastocytes, les basophiles et les macrophages. Celle-ci provoque

leur dégranulation et donc la libération des médiateurs de l'inflammation. La phase de réaction tardive débute 8 à 12 heures après l'inhalation de l'allergène (Janeway *et al.*, 1999) et est accompagnée d'une infiltration cellulaire polymorphe de la paroi bronchique comportant des éosinophiles, des lymphocytes T CD4+, des basophiles, des neutrophiles et des macrophages (Robinson *et al.*, 1993 ; Bousquet *et al.*, 2000).

Une phase de réaction tardive est observée chez le cheval poussif environ 4 heures après l'exposition à l'antigène. Celle-ci est due à une inflammation bronchique uniquement neutrophilique (Robinson *et al.*, 1996).

Cependant, l'absence de phase de réaction précoce chez le cheval suggère un rôle limité des mastocytes sensibilisés aux IgE dans la pathogénèse de la pousse (Cordeau *et al.*, 2004).

Parmi les cellules modulant l'inflammation des poumons, les lymphocytes T CD4+, spécialement les cellules de type Th2, jouent un rôle central notamment par la sécrétion de cytokines (interleukine-4 (IL-4), interleukine-5 (IL-5), interleukine-13 (IL-13)) qui apparaissent fondamentales pour une réponse inflammatoire de type allergique. Ainsi l'IL-4 et l'IL-13 stimulent la production d'IgE par les lymphocytes B (Finkelman *et al.*, 1988) alors que l'IL-5, aidé du Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), joue un rôle dans le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles (Barnes *et al.*, 1998). L'IL-13 intervient également dans l'apparition de l'hyperactivité bronchique et dans la production de mucus.

Lavoie et collaborateurs (2001) ont observé, par des techniques d'hybridation *in situ*, l'augmentation de l'expression des acides ribonucléiques messagers (ARNm) codant pour l'IL-4 et l'IL-5 ainsi qu'une diminution de celle des ARNm codant pour l'interféron γ (INF-γ), cytokine de type Th1, dans les cellules de LBA des chevaux poussifs. Cette découverte leur a permis de postuler que la pousse est le résultat d'une réponse immune de type Th2.

Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par Cordeau et collaborateurs (2004). Leur étude a révélé une augmentation des lymphocytes exprimant

l'ARNm codant pour l'IL-4 et l'IL-5 après 24 heures et après 9 jours d'exposition aux antigènes, contrairement aux témoins chez lesquels aucune modification n'a été observée. Une diminution des ARNm codant pour l'INF- γ a également été mise en évidence après 24 heures au box.

De plus, le développement de la réponse Th2 et l'obstruction respiratoire ont été simultanés, supportant ainsi la théorie que les cytokines de type Th2 contribueraient aux dysfonctions pulmonaires lors de la pousse.

Les deux études précédentes soutiennent l'hypothèse d'une polarisation de type Th2 dans la pousse par la concentration élevée en IgE dans le sérum et le liquide de LBA des chevaux poussifs et par l'augmentation des cellules exprimant l'IL-4 et l'IL-5, cytokines de la réponse Th2, dans le liquide de LBA des chevaux malades.

D'autres auteurs (Ainsworth *et al.*, 2003) émettent l'hypothèse d'une réponse de type Th1. Ainsi, l'augmentation des immunoglobulines G1 (IgG1) et des immunoglobulines G4 (IgG4), deux isotypes reflétant une infection virale, dans le sérum des chevaux poussifs (Halliwell *et al.*, 1993) et l'augmentation du nombre de copies d'INF- γ associée à une diminution du nombre de copies d'IL-4 (Giguere *et al.*, 2002) supportent l'idée d'une polarisation de type Th1. L'étude d'Ainsworth et collaborateurs (2003) confirme d'ailleurs ce profil cytokinique et ajoute même qu'à aucun moment pendant les phases de pré-exposition, d'exposition aiguë ou chronique ou de post-exposition, les taux d'ARNm codant pour l'IL-4 et l'IL-13 n'ont augmenté chez les chevaux poussifs par rapport aux témoins.

Il semble actuellement exister un consensus sur le fait que la pousse correspond à une hypersensibilité de type IV mais le type de polarisation des lymphocytes T reste encore controversé. Malgré certaines découvertes qui tendent à supporter les hypothèses précédentes, il reste de nombreuses zones d'ombre et même parfois des contradictions dans les observations. Ainsi, si l'augmentation des ARNm codant pour l'INF- γ soutient l'hypothèse d'une réponse Th1, il serait intéressant de

doser la présence des autres cytokines secrétées lors d'une réponse immune de type Th1.

L'autre théorie qui consiste à considérer la pousse comme un modèle animal de l'asthme humain c'est-à-dire une réaction allergique (hypersensibilité de type IV induite par un allergène) possède également certaines limites. En effet, aucune étude n'a démontré une augmentation simultanée de toutes les cytokines de type Th2 chez les chevaux poussifs en crise, et même si des tests pour la détection des IgE dans le sérum des chevaux ont été commercialisés, leur utilisation n'a pas été validée de façon indépendante et donc l'augmentation des IgE dans le sérum des chevaux poussifs est sujet à controverse (Halliwell *et al.*, 1993). Mais le principal point faible de cette théorie est l'absence significative d'éosinophiles dans le liquide de LBA des chevaux poussifs. Alors que l'hypersensibilité de type IV induite par un allergène est caractérisée par une éosinophilie marquée, tous les auteurs s'accordent sur le fait que le cheval poussif présente une inflammation neutrophilique.

Les preuves paraissent donc encore insuffisantes pour affirmer que la pousse correspond à une réaction allergique. De plus, le temps de réaction dans la pousse est plus faible que dans l'hypersensibilité de type IV (respectivement 4 à 6 h contre 8 à 12 h).

Il semble clair que la pousse est une réponse immunitaire spécifique exagérée, donc une hypersensibilité, mais les connaissances actuelles ne permettent pas d'affirmer que la pousse correspond à une hypersensibilité de type IV. Néanmoins, la pousse semble présenter des similitudes avec la réaction d'hypersensibilité de type III. La présence massive de neutrophiles dans le liquide de LBA des chevaux poussifs, la présence d'IgG ainsi que le temps de réaction après stimulation antigénique (4 à 6 h) coïncideraient avec une hypersensibilité de type III. De plus, certaines maladies humaines classées dans l'hypersensibilité de type III, la maladie du poumon du fermier et du poumon du travailleur de coton, présentent de grandes similitudes avec la pousse du cheval. Les signes cliniques, l'aspect récurrent de la maladie ainsi que l'absence de signes cliniques lorsque l'an-

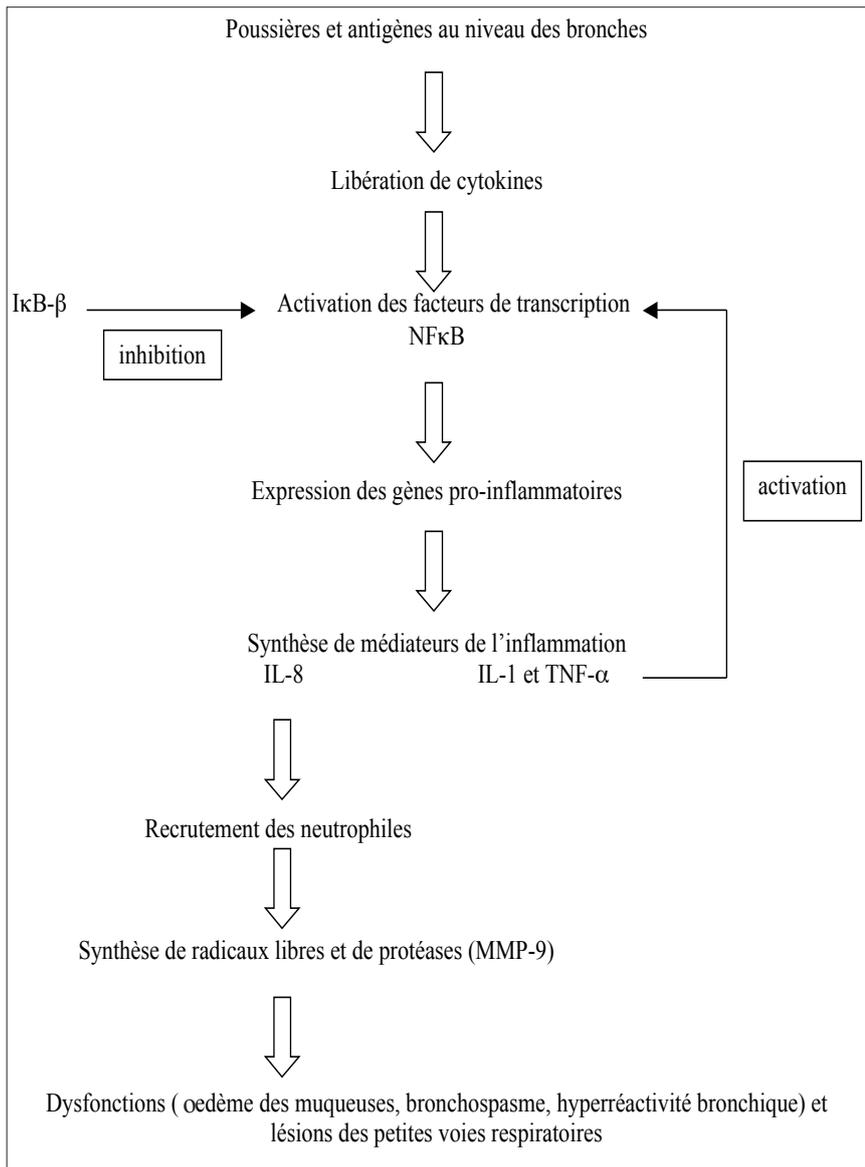
tigène est évincé sont comparables à ce que l'on observe dans la pousse. Il existe cependant une différence quant à la localisation de la lésion, l'inflammation se situant au niveau des bronches chez le cheval alors qu'elle atteint les alvéoles dans la maladie du poumon du fermier. Néanmoins, il pourrait être intéressant d'approfondir cette hypothèse.

En conclusion, les connaissances actuelles permettent d'affirmer que la pousse ne correspond ni à une hypersensibilité de type I ni à une hypersensibilité de type II. Même si un consensus existe sur le fait que la pousse soit une hypersensibilité de type IV, l'absence d'éosinophilie et les délais de réaction dans cette maladie contredisent cette théorie. Les similitudes entre la pousse et l'hypersensibilité de type III semblent intéressantes mais l'absence de preuves significatives ne nous permet pas de classer la pousse dans cette catégorie d'hypersensibilité avec certitude. Finalement, il semblerait que les caractéristiques de la pousse se rapprochent le plus d'une hypersensibilité de type III mais on pourrait également envisager l'existence d'un autre type d'hypersensibilité encore actuellement inconnu ou bien simplement la présence simultanée des hypersensibilités III et IV.

S'il reste encore de nombreux points à éclaircir quant au type d'hypersensibilité caractérisant la pousse, on peut cependant affirmer que les inflammations récurrentes des voies respiratoires sont associées à une expression exagérée des gènes codant pour les protéines inflammatoires intervenant dans les réponses immunes et inflammatoires. En effet, l'action des antigènes au niveau des voies respiratoires profondes stimule la libération de cytokines engendrant l'activation des facteurs de transcription qui permettent l'expression des gènes inflammatoires (Figure 1).

Chez l'homme, l'inflammation asthmatique est caractérisée par la surexpression de certains gènes qui codent pour 1) des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 1 β (IL-1 β) et le tumor necrosis factor α (TNF- α), qui amplifient l'inflammation pulmonaire ; 2) des chimiokines

Figure 1 : Cascade de l'inflammation probable lors de pousse.



possédant un certain chimiotactisme pour les leucocytes ; 3) des facteurs d'adhésion jouant un rôle primordial dans le recrutement, la margination, la diapédèse et la migration des leucocytes ; et 4) des enzymes inflammatoires (Barnes, 1996). La surexpression des protéines dépend d'une augmentation de la transcription des gènes, ce qui suggère que la pathogenèse de l'asthme repose sur l'activation anormale de certains facteurs de transcription. La majorité des gènes inflammatoires exagérément exprimés dans l'asthme contiennent des sites κB pour le facteur nucléaire κB (NF- κB) dans leur promoteur (Baichwal et Baeuerle, 1997). NF- κB pourrait donc avoir une importance particulière dans l'initiation et la perpétuation de l'in-

flammation allergique des voies respiratoires.

Bureau et collaborateurs (2000a) ont démontré que NF- κB est fortement activé dans les cellules de LBA et dans les cellules récoltées sur l'épithélium bronchique de chevaux poussifs en crise comparé avec des chevaux sains.

Les complexes NF- κB présents dans les cellules bronchiques des chevaux poussifs ne sont pas des hétérodimères p65-p50 classiques mais des homodimères p65 (Bureau *et al.*, 2000a) transactivateurs préférentiels du gène codant pour ICAM I, molécule particulièrement impliquée dans l'inflammation des voies respiratoires. De plus, les homodimères p65 induisent l'expression de l'IL-8, chimioattrac-

teur des neutrophiles, mais pas celle des autres molécules chimioattractrices telles que l'eotaxine (protéine responsable du chimiotactisme des éosinophiles) (Matsukura *et al.*, 1999). Ceci pourrait expliquer pourquoi la pousse est associée à une inflammation neutrophilique et non éosinophilique.

L'intensité de l'activation de NF- κB dans les cellules bronchiques est corrélée avec le nombre de granulocytes vivants, essentiellement des neutrophiles, présents dans les bronches (Bureau *et al.*, 2000b). On pourrait en déduire que la présence de granulocytes vivants est essentielle au maintien de l'activation bronchique de NF- κB . D'ailleurs, l'apoptose des neutrophiles bronchiques des chevaux poussifs est significativement retardée grâce à l'expression accrue du GM-CSF dans les granulocytes du liquide de LBA des animaux malades (Turlej *et al.*, 2001). Cette prolongation de la durée de vie des neutrophiles pourrait ainsi expliquer la persistance de l'inflammation chez certains chevaux poussifs en rémission.

NF- κB régule l'expression de gènes codant pour l'IL-1 β et le TNF- α , cytokines pro-inflammatoires qui une fois produites induisent à leur tour l'activation de NF- κB . Une boucle d'auto-activation est ainsi créée. De plus, l'addition d'anticorps dirigés contre l'IL-1 β et TNF- α à des cultures de cellules bronchiques de chevaux poussifs inhibe l'activité de NF- κB suggérant un rôle primordial de ces boucles d'auto-activation dans la persistance de l'activité de NF- κB dans ces cellules (Bureau *et al.*, 2000b). Ces boucles auto-activatrices sont normalement interrompues par de puissantes boucles auto-inhibitrices. En effet, NF- κB régule également l'expression des protéines de la famille des I κB , lesquelles inhibent l'activation de NF- κB . Or, l'inhibiteur prépondérant dans les cellules, I κB - α , n'est que faiblement exprimé dans les cellules bronchiques des chevaux alors qu'I κB - β , dont l'expression n'est pas régulée par NF- κB , est fortement représenté dans les cellules de chevaux sains mais peu dans celles des chevaux poussifs. I κB - β semble donc être l'inhibiteur prédominant dans les cellules bronchiques

des chevaux. C'est d'ailleurs l'inhibiteur ayant la plus grande affinité pour les homodimères p65 *in vitro* (Bureau *et al.*, 2000a).

L'augmentation du niveau d'I κ B- β dans les cellules bronchiques après addition d'anticorps neutralisant IL-1 β et TNF- α indique que ces molécules seraient impliquées dans le mécanisme empêchant la désactivation de NF- κ B (Bureau *et al.*, 2000b). Chez les chevaux poussifs exposés à d'abondants stimuli inducteurs de l'inflammation, la production basale d'I κ B- β dans les cellules bronchiques est insuffisante pour inhiber les boucles auto-activatrices de grande amplitude initiées lors de la crise.

En résumé, la persistance de l'activation de NF- κ B dans les cellules bronchiques de chevaux poussifs serait la conséquence de la présence locale de granulocytes vivants ayant une durée de vie augmentée et d'un déséquilibre entre la production d'I κ B- β (mécanisme inhibiteur de NF- κ B) et l'amplitude des boucles auto-activatrices dépendantes de l'IL-1 β et du TNF- α (mécanismes activateurs de NF- κ B) en faveur du mécanisme activateur de NF- κ B.

Il en résulterait une libération accrue de radicaux libres et de protéases engendrant les dysfonctions et lésions pulmonaires. En effet, les crises de pousse sont associées à une augmentation significative des marqueurs du stress oxydatif (eg glutathion oxydé et ratio du glutathion réduit et oxydé) dans le liquide de LBA. Ces marqueurs sont significativement corrélés avec le nombre de neutrophiles dans le liquide de LBA (Art *et al.*, 1999a ; 1999b).

Il semblerait donc que le déséquilibre dans la balance entre les anti-oxydants et les pro-oxydants en faveur de ces derniers ait un rôle délétère pour les voies respiratoires du cheval (Kirschvink et Lekeux, 2005).

Nevalainen et collaborateurs (2002) ont démontré une augmentation dans la production et l'activation des métalloprotéinases de matrice (MMPs) gélatinolytiques, spécialement la proMMP-9 et la MMP-9 active, dans le liquide de LBA chez des chevaux poussifs après stimulation antigénique. Cette étude a révélé une corréla-

tion significative entre les niveaux de MMP-9 détectés et le nombre de neutrophiles dans le liquide de LBA. De plus, les taux les plus élevés de MMP-9 ont été mesurés cinq heures après le début de la stimulation antigénique, ce qui correspond au temps nécessaire à l'apparition de la neutrophilie chez les chevaux poussifs lors d'une exposition à des débris organiques. Cette corrélation pourrait être la conséquence de la sécrétion de MMPs par les neutrophiles activés durant leur recrutement au niveau du poumon (Raulo *et al.*, 2001) mais pourrait aussi refléter le rôle crucial des MMPs gélatinolytiques dans la transmigration des cellules inflammatoires, notamment les neutrophiles, au travers de la membrane basale des poumons (Leppert *et al.*, 1995). MMP-9 est capable de dégrader les matrices extracellulaires et de nombreuses protéines (gélatines, collagènes, élastine) et composants (fibronectine, laminine, entactine) de la membrane basale (Owen et Campbell, 1999). Comme les MMPs contribuent aux dommages de la membrane basale et des tissus connectifs dans plusieurs maladies inflammatoires, notamment des maladies chroniques du poumon (Ohno *et al.*, 1997), il est probable qu'elles jouent un rôle similaire dans la pousse.

L'accumulation de mucus, notamment l'hypersécrétion de mucines particulières et leur glycosylation, chez les chevaux poussifs pourraient également être régulée par certains gènes spécifiques. Gerber et collaborateurs (2003) ont étudié les productions de gènes codants pour des mucines eqMUC2 et eqMUC5AC. Ils n'ont trouvé aucune preuve de l'implication de eqMUC2 dans la pousse mais la découverte d'ARNm de eqMUC5AC dans les échantillons pulmonaires de chevaux poussifs suggère l'implication de eqMUC5AC dans cette maladie. Ainsi l'augmentation des productions de eqMUC5AC, en particulier dans les voies respiratoires profondes, serait un mécanisme responsable de l'hypersécrétion de mucus dans la pousse.

SYNDROME D'OBSTRUCTION PULMONAIRE ASSOCIÉ AU PÂTURAGE EN ÉTÉ

Tableau clinique

La SPAOPD est un syndrome similaire à la pousse, à cette exception près qu'il atteint des chevaux au pré par temps chaud et humide. Ce syndrome est caractérisé par la récurrence des signes cliniques depuis la fin du printemps jusqu'au début de l'automne (Costa *et al.*, 2000) et n'est pas distinguable cliniquement de la pousse (Seahorn *et al.*, 1996) (Tableau I). En effet, la SPAOPD est également une maladie obstructive récurrente et réversible des voies respiratoires inférieures. L'inflammation bronchique s'accompagne d'une augmentation de la production de mucus dans les voies respiratoires et de l'apparition de bronchospasmes (Beadle *et al.*, 2002). La toux et une dyspnée expiratoire avec contraction exagérée des muscles abdominaux durant l'expiration sont les signes cliniques les plus fréquents. Les chevaux peuvent également présenter du jetage mucoïde ou mucopurulent et l'auscultation révèle fréquemment des sifflements et/ou des crépitements au niveau des poumons (Mair, 1996). L'analyse cytologique du liquide de LBA et de l'aspiration trachéale révèle la présence d'une neutrophilie et l'absence d'éosinophilie (Mair, 1996 ; Costa *et al.*, 2000). Les signes cliniques sont donc similaires à ceux de la pousse mais sont exacerbés lorsque les chevaux sont en pâture et que la température et l'humidité augmentent. Les différentes conditions dans lesquelles apparaissent les signes cliniques suggèrent des étiologies différentes pour ces deux maladies.

Etiologie

Ce syndrome serait le résultat de l'inhalation de débris organiques dans les prés par temps chaud et humide (Robinson, 2001). La récurrence de cette maladie pendant le printemps et l'été suggère qu'elle pourrait être causée par une hypersensibilité aux pollens (Mair, 1996). Cependant, aucune augmentation des IgE n'a été signalée jusqu'à présent dans cette pathologie.

Mécanismes inflammatoires

Les interrogations concernant l'origine de l'inflammation lors de la pousse d'été sont identiques à celles pour la pousse.

Dans l'étude de Beadle et collaborateurs (2002), l'absence d'ARNm codant pour l'IL-5 dans le liquide de LBA des chevaux malades est en accord avec l'absence d'éosinophilie dans cette maladie. Les taux plus importants d'IL-4 dans les échantillons de liquide de LBA et de sang durant l'été par rapport à l'hiver semblent confirmer l'hypothèse que les chevaux réagiraient à un ou plusieurs allergènes qui seraient présents dans l'environnement en été mais pas ou à des niveaux faibles en hiver. Ces allergènes stimuleraient des lymphocytes Th2 à produire l'IL-4. Cependant, la SPAOPD ne déclencherait pas une réponse Th2 classique puisque cette étude ne révèle pas la présence d'IL-5. De plus, simultanément à l'augmentation d'IL-4 entre l'été et l'hiver, les échantillons bronchiques montrent également une augmentation de l'ARNm codant pour l'INF- γ , cytokine de type Th1. Il semblerait donc qu'il y ait simultanément une polarisation de type Th1 et Th2 de la population lymphocytaire.

MALADIE INFLAMMATOIRE DES VOIES RESPIRATOIRES

Un autre syndrome que la pousse, caractérisé par la présence d'une inflammation des voies respiratoires chez des jeunes chevaux à l'entraînement, est couramment rencontré. Il a été difficile de définir précisément ce syndrome mais il est rapporté comme étant une maladie inflammatoire des voies respiratoires atteignant les jeunes chevaux de sport et n'ayant pas une étiologie clairement définie (pour revue voir Hodgson et Hodgson, 2002).

Tableau clinique

L'IAD est une maladie des jeunes chevaux en stabulation. Elle est caractérisée par une augmentation de mucus

dans la trachée et des neutrophiles dans le liquide de LBA (Tableau I). Généralement, l'évaluation cytologique du liquide bronchique des chevaux souffrant d'IAD révèle une augmentation du nombre total de leucocytes, avec une légère neutrophilie, une lymphocytose et une monocytose. Cependant, la sévérité de la neutrophilie n'est pas aussi importante que chez les chevaux poussifs (Moore *et al.*, 1995). De plus, Couëtil et collaborateurs (2001) rapportent que les chevaux souffrant d'IAD présentent un nombre significativement plus élevé de lymphocytes dans le liquide de LBA que les chevaux sains et les chevaux poussifs en crise. La pousse et l'IAD possèderaient donc une pathogénie différente.

L'IAD présente un profil inflammatoire mixte. Certains auteurs décrivent l'existence de trois types de profils cytologiques chez les chevaux atteints d'IAD: 1) une inflammation mixte avec un nombre total de leucocytes élevé, une légère neutrophilie (15 % des cellules totales), une lymphocytose et une monocytose ; 2) une inflammation caractérisée par l'augmentation des cellules métachromatiques (mastocytes ≥ 2 % des cellules totales) ; 3) une inflammation éosinophilique (5 à 40 % des cellules totales) (Rush, 2003).

Selon la plupart des auteurs, la durée moyenne de la maladie varie entre 7 et 9 semaines. Un des signes cliniques les plus couramment rapporté est l'intolérance à l'exercice ou la diminution des performances avec ou sans signes de détresse respiratoire (Couëtil *et al.*, 2001). Cliniquement, l'IAD peut être similaire à d'autres maladies respiratoires mais souvent les signes cliniques sont tellement subtils qu'ils peuvent ne pas être perçus par le propriétaire, l'entraîneur voire le vétérinaire. Même l'auscultation pulmonaire révèle rarement des anomalies (Moore *et al.*, 1995).

La toux et le jetage nasal sont des signes cliniques couramment présents. La toux peut être aiguë ou chronique et elle est souvent observée pendant les repas ou au début de l'exercice. La toux pendant l'exercice est considérée comme l'un des indicateurs les plus utiles des maladies des voies res-

piratoires inférieures mais elle n'est pas spécifique de l'IAD et elle n'est d'ailleurs présente que chez 38 à 50 % des chevaux atteints par ce syndrome. Cependant, si de la toux et du jetage non associés à d'autres signes sont détectés endéans 30 jours chez un jeune cheval à l'entraînement, il y a de fortes chances que l'IAD soit présente.

Une légère contraction des muscles abdominaux à l'expiration et une augmentation moyenne de la fréquence respiratoire peuvent être observées. Mais l'absence d'un intense bronchospasme associé à une dyspnée expiratoire claire permet la distinction entre la pousse et l'IAD. Cependant, les animaux atteints présentent une résistance pulmonaire significativement supérieure à celle des animaux sains, ce qui suggère l'existence d'un certain degré d'obstruction (Couëtil *et al.*, 2001).

Occasionnellement, les chevaux souffrant d'IAD peuvent présenter des signes cliniques plus sévères tels que de la fièvre, des signes de dépression et de l'anorexie (Hodgson et Hodgson, 2002).

Etiologie

Il y a actuellement un débat sur les agents étiologiques qui contribuent au développement de l'IAD. Ce syndrome regroupe des inflammations caractérisées par des populations cellulaires différentes (neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, ...). Il est donc peu probable qu'un seul facteur soit impliqué dans le développement de cette maladie.

En général, on divise les agents étiologiques en 2 catégories : les infectieux et les non infectieux. Le rôle de ces différents agents dans la pathogénie de l'IAD n'est pas encore défini avec certitude.

Virus respiratoires

Certaines infections des voies respiratoires d'origine virale sont des causes établies d'inflammation des voies respiratoires. Les chevaux atteints d'IAD et présentant une inflammation à prédominance neutrophilique ont souvent présenté un épisode d'infection virale

avant de déclarer l'IAD (Rush, 2003). De plus, la présence d'une large population de cellules tueuses naturelles et de lymphocytes dans le fluide bronchique indique qu'une infection virale serait une cause potentielle de l'IAD (Moore *et al.*, 1995).

Les virus généralement mis en cause sont les virus influenza équin, les herpès virus 4 et 1 et les virus A (aphtovirus) et B (erbovirus) de la rhinite du cheval.

Les herpès virus sont fréquemment associés à des maladies affectant uniquement les voies respiratoires supérieures, mais des extensions à la partie distale de l'arbre pulmonaire ont parfois été rapportées. Les infections à herpès virus peuvent également prédisposer l'animal à des infections par des bactéries opportunistes de par les dommages qu'elles causent au niveau de la muqueuse respiratoire.

L'influenza est responsable de la grippe équine dont les principaux signes cliniques sont de la fièvre, de la toux, du jetage mucopurulent et de l'abattement. Ce virus induit couramment des sévères affections du tractus respiratoire et est souvent accompagné d'infections bactériennes des voies respiratoires inférieures (Townsend, 2003).

Les infections virales pourraient augmenter la sensibilité des voies respiratoires aux moisissures, pollens et autres irritants par la réduction de la clairance mucociliaire et l'inhibition de l'activité des macrophages alvéolaires qu'elles engendrent. Cependant, les études récentes ont montré que les virus équins ne jouaient pas un rôle substantiel dans l'étiologie ou la pathogénie de l'IAD (Burrell *et al.*, 1996 ; Chrisley *et al.*, 2001).

Bactéries

Le rôle des bactéries dans l'étiologie de l'IAD reste controversé. Il est probable que les bactéries détectées dans les liquides bronchiques soient, dans certains cas, le résultat d'une contamination des voies respiratoires inférieures par l'endoscopie (Newton *et al.*, 2003). Cependant, des études récentes ont montré que des infections bactériennes cliniques ou subcliniques joueraient un rôle important dans le développement de l'IAD chez les

jeunes chevaux. Une étude menée en Grande-Bretagne a en effet démontré que l'IAD était significativement associée à des infections des voies respiratoires inférieures par un nombre limité d'espèces bactériennes. Les espèces concernées étaient *Streptococcus zooepidemicus*, *Actinobacillus*, *Pasteurella spp* et *Streptococcus pneumoniae* (Newton *et al.*, 2003). Cependant, la relation de causalité entre l'augmentation des bactéries et l'inflammation respiratoire chez des chevaux souffrant d'IAD n'est pas démontrée. Le nombre accru de bactéries pourrait être le résultat d'une mauvaise clairance pulmonaire plutôt que la cause de la maladie.

Agents environnementaux

L'inhalation d'agents non infectieux rencontrés dans l'environnement du cheval a été proposée comme cause potentielle de l'IAD. Parmi ces agents on retrouve des moisissures, des débris d'acariens, des endotoxines, des β -glucanes et des débris inorganiques. Ces composés aérogènes ont le potentiel d'induire une inflammation des voies respiratoires (Hodgson et Hodgson, 2002) et pourraient ainsi contribuer à l'induction et/ou à la persistance de l'IAD chez les chevaux au box. Mais investiguer le rôle des débris organiques dans le développement de la maladie est très compliqué à cause des effets additifs voire synergiques possibles lors d'une co-exposition avec d'autres agents pro-inflammatoires. De plus, comme l'IAD est souvent observée chez des chevaux à l'entraînement, le stress oxydatif pulmonaire associé à l'exercice augmente probablement la réponse pulmonaire à ces agents aérogènes (McGorum et Pirie, 2003).

D'autres facteurs environnementaux tels que des gaz nocifs (ammoniac, sulfure d'hydrogène), d'autres polluants (SO_2 , NO_2 , CO) ou des particules ultra-fines de carbone ou de métaux pourraient contribuer au développement de la maladie (Donaldson et MacNee, 2001 ; Davis et Foster, 2002).

Autres facteurs de risque

Certains facteurs, sans être initiateurs de l'inflammation, favorisent fortement son développement.

L'exercice, en dilatant les alvéoles pulmonaires et en augmentant la fréquence respiratoire, augmente le dépôt de particules irritantes dans les voies respiratoires basses. Il augmente également la concentration sérique en cortisol qui, par ses propriétés immunosuppressives, prédispose l'animal à des infections.

L'inhalation d'air très froid provoque un réflexe de bronchoconstriction et une atteinte des muqueuses qui peuvent engendrer l'inflammation des voies respiratoires.

L'hémorragie pulmonaire induite par l'exercice pourrait également constituer un facteur de risque pour le développement de l'IAD. En effet, la présence de sang dans les alvéoles pulmonaires pourrait initier une réponse inflammatoire qui résulterait en une fragilité accrue des voies respiratoires et la possibilité de développer de la fibrose. Ces deux effets pourraient alors prédisposer l'animal à répéter des épisodes d'hémorragies pulmonaires. Il y aurait création d'un cercle vicieux induisant la répétition de cycles d'inflammation des voies respiratoires inférieures et d'hémorragies pulmonaires (Erickson et Poole, 2002).

Il est possible que plusieurs de ces agents agissent simultanément dans le développement de l'IAD. L'étiologie de cette maladie est probablement multifactorielle et résulterait de nombreuses interactions entre l'hôte (immunodépression liée au stress du transport, de l'entraînement, ...), les micro-organismes et l'environnement (inhalation de poussières, promiscuité, ...).

Mécanismes inflammatoires

Certains auteurs considèrent l'IAD comme une forme précoce de la pousse, mais les résultats des analyses cytologiques des liquides de LBA des chevaux souffrant des deux maladies indiquent que l'IAD est différente de l'inflammation neutrophilique caractéristique de la pousse. En effet, dans la pousse seul le nombre de neutrophiles est augmenté alors que l'IAD se traduit par différents profils cytologiques dans lesquels le nombre

de neutrophiles mais aussi de lymphocytes, monocytes, éosinophiles et mastocytes peut être élevé. La variété des profils cytologiques reflète probablement des étiologies et des réponses immunes différentes. L'IAD doit donc plutôt être vue comme un syndrome résultant de diverses causes et il est alors très difficile de déterminer un mécanisme inflammatoire unique.

Certains cas d'IAD se résolvent spontanément ou suite à un traitement antibiotique mais une certaine proportion de chevaux atteints présentent une inflammation persistante dont on ne connaît pas le mécanisme. Il pourrait être intéressant de vérifier si, comme dans la pousse, le maintien de l'inflammation provient ou est corrélé à une activation exagérée de NF-κB et/ou à une augmentation de la survie des granulocytes dans les poumons. Les connaissances actuelles ne permettent pas de répondre à cette question mais il semblerait que l'IAD soit liée à une réaction inflammatoire exagérée. Cependant, les divers types de profils cytologiques suggèrent différents types d'hypersensibilités possibles. Ainsi, l'augmentation des mastocytes dans le liquide de LBA pourrait être le signe d'une hypersensibilité de type I et l'augmentation des éosinophiles, cellules spécifiques de l'hypersensibilité de type IV (Th2), dans certains profils cytokiniques pourrait confirmer l'hypothèse d'une réaction allergique. Ces deux profils reflèteraient alors des stades différents de la maladie. Cependant, une inflammation à neutrophiles est également rapportée dans l'IAD. Or, les neutrophiles sont les cellules majoritaires dans l'hypersensibilité de type III. La mise en évidence de taux d'IgG dans le liquide de LBA de chevaux atteints d'IAD supérieur à ceux de chevaux sains (Moore *et al.*, 1997) pourrait également coïncider avec une hypersensibilité de type III. Mais pour justifier ces hypothèses, il reste de nombreux points à éclaircir. La détermination des immunoglobulines et des cytokines présentes dans le liquide bronchoalvéolaire constituerait par exemple une indication intéressante pour déterminer les mécanismes inflammatoires intervenants dans cette maladie.

Pharyngite folliculaire

La pharyngite folliculaire, également dénommée hyperplasie lymphoïde pharyngée, est une affection du pharynx fréquemment rencontrée chez les jeunes chevaux à l'entraînement. Il s'agit d'un développement anormal du tissu lymphoïde qui se traduit par l'apparition de follicules de couleur et de taille variable essentiellement situés sur le plafond et les parois latérales du nasopharynx (Cook, 1974). Cette maladie peut être gradée selon un système établi par Raker et Boles (1978) basé sur le nombre, la taille, l'apparence des follicules et leur aire de distribution dans le pharynx (Tableau II). Les chevaux les plus touchés ont un âge inférieur à cinq ans avec un pic d'incidence chez les poulains de deux ans (Raker et Boles, 1978 ; Raphel, 1982). Certains auteurs considèrent d'ailleurs normale la présence d'un grade 2 chez des chevaux de cet âge (Holcombe, 2005). La prévalence de cette maladie est inversement proportionnelle à l'âge et les lésions ont tendance à régresser après quatre ans (Raphel, 1982 ; Auer *et al.*, 1985).

Tableau clinique

Les formes les plus faibles (grade 1 et 2) ne sont généralement pas accom-

pagnées de signes cliniques. A l'endoscopie, la muqueuse apparaît épaissie et rugueuse avec plusieurs petits nodules blancs ou occasionnellement roses sur les parois latérales et dorsales du nasopharynx. Dans les cas plus sévères, les lésions sont plus larges avec de nombreux follicules rouges et oedémateux, suggérant une réaction inflammatoire aiguë. Le principal signe clinique associé est généralement une diminution de la tolérance à l'effort (Tableau I). Des bruits de cor-nage à l'inspiration et à l'expiration peuvent être entendus et de la toux et de l'épistaxis sont rapportés (Auer *et al.*, 1985). Les lésions de grade 3 sont fréquemment rencontrées en association avec d'autres anomalies des voies respiratoires supérieures telles que la flaccidité épiglottique et le déplacement dorsal du voile du palais. Il semblerait donc que cette inflammation du pharynx prédispose les individus à développer des maladies obstructives des voies respiratoires supérieures (Holcombe, 2005).

Etiologie

L'étiologie et la pathogénie de la pharyngite folliculaire restent encore actuellement discutées. La localisation du nasopharynx à l'entrée des voies respiratoires expose ce dernier à de multiples allergènes, particules irritantes et agents biologiques pouvant

Tableau II : Système de gradation de la pharyngite folliculaire (d'après Raker et Boles, 1978)

Grade	Description des lésions
1	Peu de petits follicules blancs et inactifs localisés sur le plafond du nasopharynx
2	Follicules blancs plus nombreux et plus largement répartis avec d'occasionnels follicules rosés sur les parois dorsales et latérales du pharynx.
3	Nombreux follicules, plus larges, rosés à rouges, proches les uns des autres, recouvrant entièrement les parois dorsales et latérales du pharynx et pouvant être également présents sur le palais mou.
4	Très nombreux follicules larges, rouges et oedémateux présents sur l'entièreté du pharynx, le palais mou et éventuellement l'épiglotte et les poches gutturales. Ils sont fréquemment accompagnés de polypes.

déclencher une réponse immune et donc le développement du tissu lymphoïde. Comme les jeunes chevaux débutent leur entraînement et changent d'environnement, ils sont exposés à de nombreux nouveaux antigènes ce qui pourrait expliquer la fréquence des pharyngites dans le jeune âge.

En vieillissant, les chevaux développeraient une immunité expliquant la diminution de la prévalence de la maladie (Holcombe, 2005). Raker et Boles (1978) suggèrent que la pharyngite folliculaire résulterait d'épisodes répétés d'infections du tractus respiratoire qui engendreraient une réponse immune de la muqueuse du pharynx. En effet, ils ont remarqué que les signes cliniques apparaissaient souvent après des maladies infectieuses du tractus respiratoire. Shoemaker et Haynes (1992) émettent d'ailleurs l'hypothèse selon laquelle l'extension de la pharyngite folliculaire serait réduite par l'utilisation fréquente de vaccins contre les virus respiratoires (Virus influenza et herpès virus équin). Selon cette hypothèse, ces virus interviendraient donc dans la pathogenèse de la maladie. Cependant, dans des pays comme l'Australie où le virus influenza équin est absent, on retrouve la même prévalence de pharyngite folliculaire (Auer *et al.*, 1985). Les virus respiratoires ne peuvent donc pas à eux seuls expliquer le développement de cette affection. De plus, il semblerait que les signes cliniques soient plus importants en hiver que pendant les autres saisons. Il est donc probable que l'environnement joue un rôle important dans la genèse de la maladie.

Mécanismes inflammatoires

Aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux mécanismes inflammatoires qui régissent la pharyngite folliculaire. Comme pour les autres maladies, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette hyperplasie pharyngée permettrait d'améliorer les traitements et la prévention vis-à-vis de cette maladie.

CONCLUSION

Malgré les informations recueillies dans les diverses études actuellement disponibles, on ne peut toujours pas conclure sur le type d'hypersensibilité sous-tendant la pousse. Antérieurement utilisée en tant que modèle animal de l'asthme, il semblerait pourtant que la pousse se rapproche plus d'une hypersensibilité de type III que de type IV. Il faudrait donc approfondir les études concernant les profils de cytokines inflammatoires pour apporter des preuves réelles de la pathogenèse de la maladie. L'IAD pose un problème encore plus complexe vu que les auteurs ne sont pas tous d'accords quant à la définition même de la maladie. Les études devraient s'attarder à définir une entité clinique précise avant de pouvoir en déterminer la cause et les mécanismes. Il reste donc d'importantes découvertes à faire en ce qui concerne la pousse et l'IAD. Il en va de même pour la pharyngite folliculaire. Les connaissances actuelles sur l'étiologie et la physiopathologie de cette maladie restent très limitées voire quasi inexistantes. Pourtant la compréhension des processus inflammatoires intervenants dans ces maladies permettrait d'instaurer des traitements efficaces et éventuellement

de pouvoir les prévenir. La prochaine disponibilité d'outils moléculaires spécifiques au cheval, eg microdarmiers d'expression, devrait permettre de progresser dans la compréhension et la maîtrise de ces maladies.

REMERCIEMENT

Les auteurs remercient Mme Leblond pour son assistance à la rédaction.

SUMMARY

Clinical signs and physiopathological mechanisms of the main chronic inflammatory airway diseases of the horse

The respiratory tract of the horse can be the seat of several chronic inflammatory diseases whose principal ones are the recurrent airway obstruction, the inflammatory airway disease, the summer pasture-associated obstructive pulmonary disease and the follicular pharyngitis. These diseases can have an important impact on horses' health and on their sports performances. A good knowledge of their aetiologies and their physiopathological mechanisms would allow a better control of these affections. However, even if many studies were made on this subject, there are currently very few certainties as for the inflammatory mechanisms governing these diseases. This article aims to make an inventory of knowledge and deficiencies concerning these four chronic inflammatory diseases.

BIBLIOGRAPHIE

AINSWORTH D.M., GRÜNIG G., MATYCHAK M.B., YOUNG J., WAGNER B., ERB H.N., ANTCZAK D.F. Recurrent airway obstruction in horses is characterized by IFN- γ and IL-8 production in bronchoalveolar lavage cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2003, **96**, 83-91.

ART T., KIRSCHVINK N., SMITH N., LEKEUX P. Indices of oxidative stress in blood and pulmonary epithelium lining fluid in horses suffering from recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.*, 1999a, **31**, 397-401.

ART T., KIRSCHVINK N., SMITH N., VOTION D., LEKEUX P.

Cardiorespiratory measurements and indices of oxidative stress in exercising COPD horses. *Equine Vet. J.*, 1999b, **30**, 83-87.

ART T., FRANCK T., LEKEUX P., DE MOFFARTS B., COUËTIL L., BECKER M., KOHNEN S., DEBY-DUPONT G., SERTEYN D. Myeloperoxidase concentra-

- tion in bronchoalveolar lavage fluid from healthy horses and those with recurrent airway obstruction. *Can. J. Vet. Res.*, 2006, **70**, 291-296.
- AUER D.E., WILSON R.G., GROENENDYK S. Pharyngeal lymphoid hyperplasia in thoroughbred racehorses in training. *Aust. Vet. J.*, 1985, **62**, 124-126.
- BAICHWAL V.R., BAEUERLE P.A. Activate NF-kappa B or die ? *Curr. Biol.*, 1997, **7**, R94-R96.
- BAILEY C.J., REID S.W., HODGSON D.R., ROSE R.J. Impact of injuries and disease on a cohort of two- and three-year-old Thoroughbreds in training. *Vet. Rec.*, 1999, **145**, 487-493.
- BARNES P.J. Pathophysiology of asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, **42**, 3-10.
- BARNES P.J., CHUNG K.F., PAGE C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol. Rev.*, 1998, **50**, 515-596.
- BAYLY W. Lung function: limitations of current methods. In: International workshop on equine chronic airway disease, Michigan State University, 16-17 June 2000. *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 5-19.
- BEADLE R.E., HOROHOV D.W., GAUNT S.D. Interleukin-4 and interferon-gamma gene expression in summer pasture-associated obstructive pulmonary disease affected horses. *Equine Vet. J.*, 2002, **34**, 389-394.
- BONSIGNORE M.R. Inflammatory consequences of exercise. In Proceedings : 3rd World Equine Airways Symposium, Ithaca, USA, 2005, 44-45.
- BOUSQUET J., JEFFERY P.K., BUSSE W.W., JOHNSON M., VIGNOLA A.M. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, **161**, 1720-1745.
- BUREAU F., BONIZZI G., KIRSCHVINK N., DELHALLE S., DESMECHT D., MERVILLE M.P., BOURS V., LEKEUX P. Correlation between nuclear factor-kB activity in bronchial brushing samples and lung dysfunction in an animal model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000a, **161**, 1314-1321.
- BUREAU F., DELHALLE S., BONIZZI G., FIÉVEZ L., DOGNÉ S., KIRSCHVINK N., DESMECHT D., MERVILLE M.P., BOURS V., LEKEUX P. An autocrine mechanism maintains persistent NF-kB activation in the bronchi of an animal model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000b, **160**, 1035-1042.
- BURRELL M.H., WOOD J.L., WHITWELL K.E., CHANTER N., MACKINTOSH M.E., MUMFORD J.A. Respiratory disease in thoroughbred horses in training: the relationships between disease viruses, bacteria and environment. *Vet. Rec.*, 1996, **139**, 308-313.
- CHRISTLEY R.M., HODGSON D.R., ROSE R.J., WOOD J.L., REIDS S.W., WHITEARK G., HODGSON J.L. A case-control study of respiratory disease in Thoroughbred racehorses in Sydney, Australia. *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 256-264.
- COOK W.R. Some observations on diseases of the ear, nose and throat in the horse, and endoscopy using a flexible fiberoptic endoscope. *Vet. Rec.*, 1974, **94**, 533-541.
- CORDEAU M.E., JOUBERT P., DEWACHI O., HAMID Q., LAVOIE J.P. IL-4, IL-5 and IFN- γ mRNA expression in pulmonary lymphocytes in equine heaves. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2004, **97**, 87-96.
- COSTA L.R., SEAHORNT L., MOORE R.M., TAYLOR H.W., GAUNT S.D., BEADLE R.E. Correlation of clinical score, intrapleural pressure, cytologic findings of bronchoalveolar fluid, and histopathologic lesions of pulmonary tissue in horses with summer pastured-associated obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 167-173.
- COUËTIL L.L., DENICOLA D.B., CHILCOAT C.D. Clinical signs, evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and assessment of pulmonary function in horses with inflammatory respiratory disease. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 538-546.
- DAVIS M.S., FOSTER W.P. Inhalation toxicology in the equine respiratory tract. In: Lekeux P. (Eds.), *Equine Respiratory Diseases*. Ithaca : International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2002.
- DIXON P.M., RAILTON D.I., MCGORUM B.C. Equine pulmonary disease : a case control study of 300 referred cases. Part 3 : Ancillary diagnostic findings. *Equine Vet. J.*, 1995, **27**, 428-435.
- DONALDSON K., MACNEE W. Ultrafine particle, oxidative stress and lung inflammation. In: Proceedings of the 2nd World Equine Airways Symposium, Edinburgh, Scotland, 2001 [en ligne] (juillet 2001) Adresse URL: <http://www.ivis.org/proceedings/WEAS/2001/toc.asp> consulté le 27/03/07.
- ERICKSON H.H., POOLE D.C. Exercise-induced pulmonary haemorrhage. In: *Equine Respiratory Diseases*, Lekeux P. (Ed.), Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2002.
- FINKELMAN F.D., KATONA I.M., URBAN J.F. JR, HOLMES J., OHARA J., TUNG A.S., SAMPLE J.V., PAUL W.E. IL-4 is required to generate and sustain *in vivo* IgE responses. *J. Immunol.*, 1988, **141**, 2335-2341.
- GERBER V., KING M., SCHNEIDER D.A., ROBINSON N.E. Mucus viscoelasticity and clearability during environmental challenge in horses with recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.*, 2000, **32**, 411-418.
- GERBER V., ROBINSON N.E., VENTA P.J., RAWSON J., JEFCOAT A.M., HOTCHKISS J.A. Mucin genes in horse airways: MUC5AC, but not MUC2, may play a role in recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.*, 2003, **35**, 252-257.
- GIGUERE S., VIEL L., LEE E., MACRAY R.J., HERNANDEZ J., FRANCHINI M. Cytokine induction in pulmonary airways of horses with heaves and effect of therapy with inhaled fluticasone propionate. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2002, **85**, 147-158.

- HALLIWELL R.E., MCGORUM B.C., IRVING P, DIXON P.M. Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1993, **38**, 201-215.
- HODGSON J.L., HODGSON D.R. Inflammatory airway disease. In: Lekeux P. (Eds.), *Equine Respiratory Diseases*. Ithaca : International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2002.
- HOLCOMBE S.J. Epidemiology of airway inflammation and mucus in horses. In: AAEP Proceedings, Seattle, USA, Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca, NY (www.ivis.org), 2005.
- JANEWAY C.A., TRAVERS P., WALPORT M., COPRA J.D. Immunobiology: the immune system in health and disease. 4th edition. Current Biology Publications : London, 1999, 635 p.
- KIRSCHVINK N., LEKEUX P. Oxidants and airway inflammation. In *Proceedings : 3rd World Equine Airways Symposium*, Ithaca, USA, 2005, 35-37.
- KLEBANOFF S.J. Myeloperoxidase: friend and foe. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, **77**, 598-625.
- LAVOIE J.P., MAGHNI K., DESNOYERS M., TAHA R., MARTIN J.G., HAMID Q.A. Neutrophilic airway inflammation in horses with heaves is characterised by a Th2-type cytokine profile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, **164**, 1410-1413.
- LAVOIE J.P., LEGUILLETTE R., PASLOSKE K., CHARRETTE L., SAWYER N., GUAY D., MURPHY T., HICKEY G. 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.*, 2002, **63**, 579-585.
- LEGUILLETTE R. Recurrent airway obstruction-heaves. *Vet. Clin. Equine Pract.*, 2003, **19**, 63-86.
- LEPPERT D., WAUBANT E., GALARDY R., BUNETT N.W., HAUSER S.L. T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration *in vitro*. *J. Immunol.*, 1995, **154**, 4379-4389.
- MAIR T.S. Obstructive pulmonary disease in 18 horses at summer pasture. *Vet. Rec.*, 1996, **138**, 89-91.
- MARTI E., OHNESORGE B. Genetic basis of respiratory disorders. In: *Equine Respiratory Diseases*, Lekeux P. (Eds.), Ithaca : International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2002.
- MATSUKURA S., STELLATO C., PLITT J.R., BICKEL C., MIURA K., GEORAS S.N., CASOLARO V., SCHLEIMER R.P. Activation of eotaxin gene transcription by NF-kappa B and STAT6 in human airway epithelial cells. *J. Immunol.*, 1999, **163**, 6876-6883.
- MCGORUM B.C., DIXON P.M., HALLIWELL R.E.W. Quantification of histamine in plasma and pulmonary fluids from horses with chronic obstructive pulmonary disease, before and after "natural (hay and straw)" challenges. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1993, **36**, 223-237.
- MCGORUM B.C. Environmental factors as aetiological agents. In: *International Workshop on Equine Chronic Airway Disease*, Michigan State University, 16-17 June 2000. *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 5-19.
- MCGORUM B.C., PIRIE R.S. Aetiological agents: indoor environment and endotoxin. In: *Havemeyer Foundation Monograph Series 9. Proceedings of a Workshop on Inflammatory Airway Disease: defining the syndrome*. R&W Publications, Newmarket, 2003, 27-28.
- MOORE B.R., KRAKOWKA S., ROBERTSON J.T., CUMMINS J.M. Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid obtained from standardbred racehorses with inflammatory airway disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**, 562-566.
- MOORE B.R., KRAKOWKA S., McVEY D.S., CUMMINS J.M., ROBERTSON J.T. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid of standardbred racehorses with inflammatory airway disease: response to interferon-alpha. *Equine Vet. J.*, 1997, **29**, 142-147.
- NEVALAINEN M., RAULO S.M., BRAZIL T.J., PIRIE R.S., SORSA T., MCGORUM B.C., MAISI P. Inhalation of organic dusts and lipopolysaccharide increases gelatinolytic matrix metalloproteinases (MMPs) in the lungs of heaves horses. *Equine Vet. J.*, 2002, **34**, 150-155.
- NEWTON J.R., WOOD J.L.N., SMITH K.C., MARLIN D.J., CHANTER N. Aetiological agents: bacteria. In: *Havemeyer Foundation Monograph Series 9. Proceedings of a Workshop on Inflammatory Airway Disease: defining the syndrome*. R&W Publications : Newmarket, 2003, 40-44.
- O'BYRNE P.M., PERSSON C.G.A., CHURCH M.K. Cellular and mediator mechanisms of the early-phase response. In: *Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. (Eds.), Allergy, 2nd Edn*. Mosby : London, 2001, 325-336.
- OHNO I., OHTANI H., NITTA Y., SUZUKI J., HOSHI H., HONMA M., ISOYAMA S., TANNO Y., TAMURA G., YAMAUCHI K., NAGURA H., SHIRATO K. Eosinophils as a source of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1997, **16**, 212-219.
- OWEN C.A., CAMPBELL J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J. Leukocyt. Biol.*, 1999, **65**, 137-150.
- PIRIE R.S., COLLIE D.D.S., DIXON P.S., MCGORUM B.C. Evaluation of nebulised hay dust suspension (HDS) for the diagnosis and investigation of heaves. 2. Effects of inhaled HDS on control and heaves horses. *Equine Vet. J.*, 2002, **34**, 337-342.
- RAPHEL C.F. Endoscopic findings in the upper respiratory tract of 479 horses. *J. Am. Vet. Assoc.*, 1982, **181**, 470-473.

- RAKER C.W., BOLES C.L. Pharyngeal lymphoid hyperplasia in the horse. *J. Equine Med. Surg.*, 1978, **2**, 202-207.
- RAULO S.M., SORSA T., TERVAHARTIALA T., PIRILÄ E., MAISI P. MMP-9 as a marker of inflammation in tracheal epithelial lining fluid (TELF) and in bronchoalveolar fluid (BALF) of COPD horses. *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 128-136.
- ROBINSON D., HAMID Q., BENTLEY A., YING S., KAY A.B., DURHAM S.R. Activation of CD4+ T cells, increased TH2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patients with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, **92**, 313-324.
- ROBINSON N.E., DERKSEN F.J., OLSZEWSKI M., BUECHNER-MAXWELL V.A. The pathogenesis of obstructive pulmonary disease of horses. *Br. Vet. J.*, 1996, **152**, 283-306.
- ROBINSON N.E. Recurrent airway obstruction. In: *Equine Respiratory Diseases*, Lekeux P. (Ed.), Ithaca : International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2001.
- ROSSDALE P.D., HOPES R., DIGBY N.J., OFFORD K. Epidemiological study of wastage among race-horses 1982 and 1983. *Vet. Rec.*, 1985, **116**, 66-69.
- RUSH B.R. Inflammatory airway disease: a clinician's view from North America. In: *Havemeyer Foundation Monograph Series 9. Proceedings of a Workshop on Inflammatory Airway Disease: defining the syndrome*. R&W Publications, Newmarket, 2003, 3-6.
- SASSE H. Clinician's perspective of equine airway disease ("heaves") In: *International Workshop on Equine Chronic Airway Disease*, Michigan State University, 16-17 June 2000. *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 5-19.
- SEAHORN T.L., GROVES M.G., HARRINGTON K.S., BEADLE R.E. Chronic obstructive pulmonary disease in horses in Louisiana. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, **208**, 248-251.
- SHOEMAKER R.S., HAYNES P.F. Pharyngeal lymphoid hyperplasia and pharyngeal stricture. In: *Robinson N.E. (Eds.), Current therapy in equine medicine*. Saunders W.B. : Philadelphia, 1992, 282-283.
- SLOCOMBE R. Pathology of the airways In: *International Workshop on Equine Chronic Airway Disease*, Michigan State University, 16-17 June 2000. *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 5-19.
- TOWNSEND H.G.G. Natural history of equine influenza. In: *Havemeyer Foundation Monograph Series 9. Proceedings of a Workshop on Inflammatory Airway Disease: defining the syndrome*. R&W Publications, Newmarket, 2003, 37-39.
- TURLEJ R.K., FIEVEZ L., SANDERSEN C.F., DOGNE S., KIRSCHVINK N., LEKEUX P., BUREAU F. Enhanced survival of lung granulocytes in an animal model of asthma: evidence for a role of GM-CSF activated STAT5 signalling pathway. *Thorax*, 2001, **56**, 696-702.
- WATSON E.D., SWEENEY C.R., STEENSMA K.A. Arachidonate metabolites in bronchoalveolar lavage fluid from horses with and without COPD. *Equine Vet. J.*, 1992, **24**, 379-381.