

Le point sur l'asthme félin et ses modèles expérimentaux

LEEMANS J.^{1*}, KIRSCHVINK N.², GUSTIN P.¹

- ¹ Service de Pharmacologie, Pharmacothérapie et Toxicologie, Département des Sciences fonctionnelles, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, Bâtiment B41, 4000 Liège, Belgique.
- ² Laboratoire de Physiologie animale, Département de Médecine vétérinaire, Faculté des Sciences, Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix, Rue de Bruxelles, 61, 5000 Namur, Belgique.
- * Titulaire d'une bourse du « Fonds pour la formation à la Recherche dans l'Industrie et l'Agriculture », rue d'Egmont 5, 1000 Bruxelles, Belgique.

Correspondance : Dr Jérôme Leemans Email : Jerome.Leemans@gmail.com

RÉSUMÉ : Le chat est la seule espèce animale qui développe spontanément une entité clinique similaire à bien des égards à l'asthme allergique humain. Communément appelée « asthme félin » par homologie à la maladie humaine, cette entité pathologique est le résultat d'une inflammation persistante des voies respiratoires, associée à des phases aiguës de bronchospasme, une hyperréactivité bronchique à des stimuli divers et dans les stades avancés à des remaniements tissulaires de la paroi bronchique (e.g., érosions épithéliales, hypertrophie de la musculature lisse, hyperplasie glandulaire). Les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la genèse et la pérennisation de cette maladie ne sont pas encore élucidés, bien qu'à l'heure actuelle de plus en plus d'auteurs spéculent sur une étiologie allergique. Des modèles d'asthme félin, obtenus par sensibilisation expérimentale à un allergène, reproduisent la majorité des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et lésionnelles de la maladie naturelle, et tendent à conforter son origine allergique. Ces modèles expérimentaux ont également permis la découverte et la validation de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette synthèse reprend les connaissances actuelles sur l'asthme félin en tant qu'entité clinique et discute de l'apport des modèles expérimentaux dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie, ainsi que dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

I. INTRODUCTION

Les bronchopathies du chat constituent, en médecine respiratoire féline, un motif de consultation de première importance. Elles se manifestent cliniquement par une symptomatologie variable en intensité, allant d'une toux modérée et intermittente jusqu'à des épisodes de dyspnée paroxystique. Sur le plan pathologique, elles se caractérisent par une inflammation des voies respiratoires basses (bronches et bronchioles) sans étiologie évidente. Asthme félin, bronchite allergique, maladie pulmonaire obstructive chronique, bronchite éosinophilique, bronchite chronique... sont autant de termes médicaux souvent utilisés indifféremment pour désigner, dans cette espèce, les maladies inflammatoires chroniques idiopathiques du tractus respiratoire inférieur. Le manque de consensus sur la

nomenclature de ces atteintes bronchiques reflète, outre une méconnaissance scientifique, un tableau clinique souvent peu discriminant, de sorte que chaque auteur développe une approche personnelle de ces pathologies bronchiques sévissant chez le chat. Récemment, certains les ont classées en deux entités cliniques majeures : l'asthme et la bronchite chronique (Kirschvink *et al.*, 2006b ; Reiner *et al.*, 2008c ; Padrid, 2009). L'asthme du chat serait d'origine allergique, causé par une réaction d'hypersensibilité de type I en réponse à l'inhalation d'allergènes environnementaux (Moise et Spaulding, 1981 ; Corcoran *et al.*, 1995 ; Norris Reiner *et al.*, 2004 ; Prost, 2008) et, à ce titre, serait comparable à son homologue humain. Cependant, la pathogénie et les causes sous-jacentes de cette maladie sont encore loin d'être élucidées dans cette espèce, et les approches théra-

peutiques instaurées restent dans une large mesure empiriques et/ou extrapolées de la médecine humaine. Après une description succincte de l'asthme humain, cette revue de littérature rassemblera les connaissances actuelles sur l'asthme félin en se fondant sur des études cliniques rétrospectives. Toutes les études disponibles à ce jour ne se risquant pas à dissocier bronchite chronique et asthme tant dans leurs critères d'inclusion que dans leurs conclusions finales, cette synthèse bibliographique les abordera conjointement. Le point sera fait également sur les acquis scientifiques obtenus à partir des modèles expérimentaux d'asthme félin, en précisant les mécanismes physiopathologiques potentiellement incriminés dans la maladie naturelle et les perspectives thérapeutiques issues de la recherche dans ce domaine.

2. L'ASTHME ATOPIQUE HUMAIN

L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale à produire de manière excessive des immunoglobulines de type E (IgE) à l'encontre d'antigènes normalement inoffensifs, appelés en pareille occurrence allergènes. Les individus atopiques sont prédisposés à développer des allergies, qui par définition, sont les manifestations cliniques d'une réponse immune exagérée impliquant la production d'IgE (Durham et Church, 2001).

L'asthme affecte 300 millions d'individus de par le monde, avec une prévalence dépassant 10 % dans les pays développés, et serait directement responsable de près de 180.000 décès chaque année (Masoli *et al.*, 2004 ; Braman, 2006). C'est une maladie chronique des voies aériennes caractérisée par une inflammation bronchique persistante, par une obstruction bronchique d'intensité variable, réversible soit spontanément soit après traitement, ainsi que par une hyperréactivité bronchique à des stimuli divers (allergènes, bronchoconstricteurs, irritants, air froid et sec, exercice physique...). L'asthme se manifeste cliniquement par des épisodes récurrents de toux, de sifflements et de détresse respiratoire survenant surtout la nuit et tôt le matin (Nadel et Busse, 1998). Bien qu'il existe des asthmes non-allergiques, l'asthme atopique IgE-dépendant serait la forme la plus répandue, selon une récente étude américaine (Arbes *et al.*, 2007). Les allergènes aéroportés (pneumallergènes) les plus souvent incriminés dans l'asthme atopique proviennent de déjections d'acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus*), de phanères animales (chat domestique), de spores fongiques (*Alternaria*, *Cladosporium*) ou encore de pollens de graminées (Sunyer *et al.*, 2004 ; Arbes *et al.*, 2007).

La physiopathologie de l'asthme atopique peut être scindée en trois phases successives. La première, asymptomatique et débutant dès la petite enfance, est une phase de sensibilisation à certains aéroallergènes environnementaux, avec mise en place d'une mémoire immunitaire spécifique. Ce processus requiert la présentation préalable de l'allergène aux lymphocytes T CD4⁺ naïfs (Th0) par de puissantes cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques, et

aboutit à la polarisation des lymphocytes Th0 en cellules effectrices Th2 spécifiques de l'allergène, qui sécrètent préférentiellement de l'interleukine-3 (IL-3), l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-9, l'IL-13 et du GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*). Ces lymphocytes Th2 dressent véritablement les bases de la réaction asthmatique en produisant des cytokines (IL-4, IL-9, IL-13) responsables de la commutation isotypique des lymphocytes B vers la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène. La deuxième phase (phase de réaction précoce), de type humoral, est à son paroxysme 15 à 20 minutes après une réexposition à l'allergène et se résout endéans une à deux heures. Elle est l'expression d'une réaction d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE. Les aéroallergènes interagissent avec les IgE fixées aux récepteurs FcεRI (récepteurs à haute affinité pour les IgE) portés par les mastocytes et les basophiles et induisent l'activation et la dégranulation de ces cellules. Les médiateurs pro-inflammatoires libérés, principalement de l'histamine, des eicosanoïdes et des formes réactives de l'oxygène, provoquent une contraction des muscles lisses respiratoires, une hypersécrétion de mucus et un œdème de la muqueuse bronchique par augmentation de la perméabilité capillaire et extravasation plasmatique. La troisième phase (phase de réaction tardive), de type cellulaire, survient chez 50 % des patients asthmatiques et s'installe quatre à six heures après l'exposition allergénique pour persister pendant environ 12 heures. Elle implique le recrutement et l'activation d'éosinophiles, de lymphocytes T CD4⁺, de basophiles, neutrophiles et macrophages dans les voies aériennes. Cette infiltration cellulaire polymorphe de la paroi bronchique est due à l'activation, lors de la phase de réaction précoce, de cellules résidentes des bronches (cellules épithéliales et endothéliales) et de cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages...), à la sécrétion subséquente de chimioattractants (éotaxine, leucotriène B4 [LTB4], *Monocyte Chemotactic Protein 1-4* [MCP-1-4]...) et de cytokines pro-inflammatoires par ces cellules, ainsi qu'à l'expression de molécules d'adhésion à leur surface (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1* [VCAM-1], *Intercellular Adhesion Molecule-1* [ICAM-1],...). L'arrivée massive des cellules sanguines dans le poumon et la libération par

celles-ci de composés préformés stockés dans des granules (*Major Basic Protein* [MBP], *Eosinophil Cationic Protein* [ECP]...), de médiateurs lipidiques de l'inflammation (eicosanoïdes) et de cytokines pro-inflammatoires (*Tumor Necrosis Factor α* [TNF-α], IL-1β...) entraînent une inflammation aiguë des tissus cibles, responsable d'un second bronchospasme généralement plus long et plus grave que le premier. L'activation des lymphocytes T par l'allergène initie la sécrétion de cytokines de type Th2. Néanmoins, les mécanismes concourant à la production de ces cytokines (transcription, épissage, traduction...) sont incompatibles avec une action de première ligne de ces dernières ; elles ne participeraient donc ni à la phase de réaction précoce, ni à la phase de réaction tardive. Chez l'individu sensibilisé, elles interviendraient non seulement dans la régénération du contingent d'IgE et de mastocytes bronchiques, préparant le terrain pour le déclenchement de la phase de réaction précoce suivante, mais aussi dans le recrutement et l'activation des éosinophiles alors que la phase de réaction tardive est achevée, contribuant ainsi au développement de l'inflammation bronchique chronique qui caractérise l'asthme (Crestani et Aubier M., 1998 ; Holt *et al.*, 1999 ; Bousquet *et al.*, 2000 ; Busse et Lemanske, 2001 ; O'Byrne *et al.*, 2001 ; Tillie-Leblond *et al.*, 2004 ; Bloemen *et al.*, 2007).

En l'absence de contact ultérieur avec l'aéroallergène, le patient entre en rémission mais conserve des signes histologiques et biochimiques d'inflammation pulmonaire ainsi qu'une hyperréactivité à des bronchoconstricteurs tels que la méthacholine. La persistance de la réaction inflammatoire constitue donc l'élément clé de l'asthme, et contribuerait par ailleurs au phénomène de « remodelage des voies aériennes » affectant une partie des sujets asthmatiques. Sur le plan histopathologique, le remodelage bronchique se caractérise par une desquamation de l'épithélium, une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires associée à une hypersécrétion de mucus, et une néovascularisation de la muqueuse. De même, l'épaississement de la *lamina reticularis* ou fibrose sous-épithéliale des voies aériennes, est le fait d'un dépôt d'immunoglobulines, de colлагènes de type I et III, de ténascine

et de fibronectine avec une augmentation du nombre de fibroblastes et myofibroblastes. L'asthme étant par définition un trouble inflammatoire chronique, ces remaniements tissulaires sont le résultat de lésions répétées de la paroi bronchique, suivies de processus mal contrôlés de réparation tissulaire. À terme, et malgré une corticothérapie adaptée et prolongée, ces modifications structurales conduisent chez 5 à 10 % des patients asthmatiques à une obstruction irréversible des voies aériennes, s'accompagnant d'une détérioration progressive et irréversible de leur fonction respiratoire (Busse *et al.*, 1999 ; Bousquet *et al.*, 2000 ; Benayoun et Pretolani, 2003). La sévérité de l'asthme est donc liée à court terme au bronchospasme, à moyen terme à l'inflammation bronchique et, à long terme, au remodelage anormal des voies aériennes (Bousquet *et al.*, 1999).

3. L'ASTHME ALLERGIQUE ET LA BRONCHITE CHRONIQUE CHEZ LE CHAT VUS SOUS L'ANGLE DE LA CLINIQUE

Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'asthme ou de bronchite chronique chez le chat. La conduite du diagnostic repose sur une approche intégrée compilant les données issues de l'anamnèse, de l'examen clinique général puis approfondi de l'appareil respiratoire, de la radiographie thoracique, des tests de laboratoire (hématologie, coprologie...), de l'analyse cytologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire et d'une réponse éventuelle à un traitement de première intention. Cette démarche ne permet pas de poser avec certitude un diagnostic d'asthme ou de bronchite chronique, mais tout au plus d'en établir une forte suspicion par exclusion des autres étiologies possibles (Reinero *et al.*, 2009a). Par ailleurs, le diagnostic différentiel entre l'asthme allergique et la bronchite chronique chez le chat reste subtil. Il n'est toujours pas établi, dans cette espèce, s'il s'agit de deux entités pathologiques distinctes ou de deux expressions cliniques d'une même entité. Toutefois, afin de les différencier, certains auteurs se risquent à avancer certaines pistes diagnostiques qui doivent encore être vérifiées dans des études cliniques systématiques.

3.1. Données épidémiologiques

L'asthme et la bronchite chronique sont parmi les affections respiratoires les plus courantes chez le chat et sont à l'origine d'une morbidité substantielle et d'une mortalité occasionnelle dans cette espèce. Padrid (2009) estime à 1 % la prévalence des maladies du tractus respiratoire inférieur dans la population féline. Néanmoins, ces chiffres ne se basent sur aucune étude véritablement fiable mais davantage sur l'expérience clinique de l'auteur. Une étude rétrospective de prévalence menée dans la métropole de Philadelphie renseigne que, pour 1000 chats reçus en consultation en 2005, 8,64 étaient suspects d'asthme, soit approximativement 1 % des patients (Ranivand et Otto, 2008). Selon cette même étude, la prévalence de la maladie n'a cessé de croître sur les deux dernières décennies, au même titre que l'asthme humain dans les pays industrialisés, bien que chez l'homme une tendance à la stabilisation se soit amorcée au début du 21^e siècle (Redd, 2002 ; Martinez, 2008).

D'après plusieurs études, la race siamoise serait plus fréquemment atteinte (Moise *et al.*, 1989 ; Dye *et al.*, 1996 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004). Tenant compte de la proportion de chats siamois parmi l'ensemble des patients félins suivis pendant la même période d'investigation, deux d'entre elles ont conclu à une prédisposition raciale (Moise *et al.*, 1989 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004). Certains auteurs estiment même à 5 % la prévalence de la maladie dans cette race (Padrid, 2009). Ces observations restent toutefois controversées (Corcoran *et al.*, 1995 ; Foster *et al.*, 2004a). Les mêmes publications ne s'accordent pas sur une prédisposition de sexe, l'asthme félin étant prédominant soit chez les mâles (Dye *et al.*, 1996), soit chez les femelles (Moise *et al.*, 1989), ou encore d'incidence égale dans les deux sexes (Corcoran *et al.*, 1995 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a) selon les études. Avec 4 à 5 ans d'âge médian dans la plupart des études, les animaux affectés sont plutôt jeunes voire d'âge moyen (Corcoran *et al.*, 1995 ; Dye *et al.*, 1996 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004). Une étude de cohorte rétrospective menée sur 1660 chats révèle que les chats stérilisés avant l'âge de 5,5 mois présentent significativement moins de risques d'asthme que des animaux stérilisés à un âge plus avancé

(Spain *et al.*, 2004). Conséquence directe ou hasard statistique, la question reste ouverte.

3.2. Signes cliniques

L'expression clinique de l'asthme ou de la bronchite chronique dépend étroitement du degré d'obstruction des voies aériennes. Les signes cliniques les plus communément observés sont une toux récurrente paroxystique, une dyspnée principalement expiratoire et des sifflements audibles à l'auscultation pulmonaire. Ils constituent la « triade symptomatique ». La toux est le symptôme le plus fréquent (75-91 % des cas), des quintes de toux sèche, gueule ouverte avec proéminence linguale constituant dans bien des cas le seul signe clinique patent. Dans les formes graves, la toux est chronique et entrecoupée de crises aiguës de détresse respiratoire. L'animal, en dyspnée sévère, adopte une position caractéristique en décubitus sternal, tête et cou en extension, respiration gueule ouverte avec étirement latéral des ailes du nez et des commissures labiales. Du fait de l'obstruction des voies respiratoires inférieures, des sifflements sont surtout perceptibles à l'expiration, et la phase expiratoire est prolongée et/ou forcée (dyspnée expiratoire). En effet, la pression intrapleurale requise pour expulser l'air des poumons s'accroît et dépasse la pression dans les voies intrathoraciques qui se collabent, accentuant par là même les efforts expiratoires. Il n'est pas rare d'entendre à l'auscultation des crépitations dues à la présence de mucus et d'exsudat inflammatoire. Certains chats sont asymptomatiques entre les épisodes de bronchoconstriction, l'examen clinique et l'auscultation contribuant, le cas échéant, souvent peu au diagnostic d'asthme ou de bronchite chronique (Moise *et al.*, 1989 ; Corcoran *et al.*, 1995 ; Dye *et al.*, 1996 ; Caron et Carioto, 2003 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a ; Thébault, 2004).

Enfin, la description clinique associée, outre la classique « triade symptomatique », des signes peu spécifiques, notamment des vomissements secondaires à des accès de toux, de la léthargie, de l'inappétence, des éternuements, des écoulements oculaires et nasaux ou encore de l'hyperthermie (Moise *et al.*, 1989 ; Corcoran *et al.*, 1995 ; Dye *et al.*, 1996 ; Foster *et al.*, 2004a). Plusieurs de ces signes pour-

raient être liés à des maladies intercurrentes infectieuses ou à la sélection, dans certaines études rétrospectives, de maladies parfois très divergentes.

3.3. Radiographies thoraciques

En cas de détresse respiratoire aiguë, il convient tout d'abord d'éviter les manipulations stressantes et donc de postposer les examens radiographiques jusqu'à ce que le patient soit médicalement stable (Bay et Johnson, 2004).

Les clichés radiographiques sont dans les limites de la normale pour 17 à 23 % des chats atteints d'affections bronchiques (Corcoran *et al.*, 1995 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004). Cette discordance radio-clinique est d'autant plus évidente qu'il n'existe aucune corrélation significative entre la sévérité des lésions radiologiques et les signes cliniques (Moise *et al.*, 1989 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a), hormis dans une étude (Corcoran *et al.*, 1995).

Les opacifications bronchiques (*pattern* bronchique) sont de loin les lésions radiologiques les plus couramment rencontrées, plus souvent couplées à d'autres anomalies (*pattern* mixte) que détectées isolément (Moise *et al.*, 1989 ; Corcoran *et al.*, 1995 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a ; Gadbois *et al.*, 2009). Elles résultent d'un épaississement de la paroi bronchique et/ou du tissu interstitiel péri-bronchique par fibrose, accumulation de fluides ou infiltration cellulaire. À la radiographie, les images en beignets et rails de chemin de fer représentent respectivement en coupes transversale et longitudinale les bronches épaissies. Seconde lésion en terme de prévalence (Moise *et al.*, 1989 ; Corcoran *et al.*, 1995 ; Gadbois *et al.*, 2009), les opacifications interstitielles diffuses sont objectivées par une augmentation peu structurée de la densité pulmonaire. Les opacifications alvéolaires sont variables en fréquence et en intensité. Du fait de la contiguïté des différentes structures tissulaires du poumon et de critères d'inclusion souvent hétérogènes entre études, les lésions radiologiques chez les chats asthmatiques sont polymorphes et aspécifiques.

Les animaux en déficience respiratoire sévère peuvent présenter des signes

radiologiques compatibles avec une bronchoconstriction tels qu'une atélectasie du lobe médian droit (4-11 % des cas d'asthme), de l'hyperinflation pulmonaire (13-53 % des cas) ou un pneumothorax (Moise *et al.*, 1989 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a ; Gadbois *et al.*, 2009). L'atélectasie du lobe médian droit est identifiable en incidence ventro-dorsale par un déplacement à droite du médiastin et une zone triangulaire de densification pulmonaire estompant les contours du cœur (signe de la silhouette) (Suter et Lord, 1984 ; Lamb, 2007). Elle résulte de la résorption des gaz alvéolaires après occlusion de la bronche desservant ce territoire pulmonaire. La propension du lobe médian droit à l'atélectasie est le fait de l'absence de ventilation collatérale véritablement efficace au sein de ce lobe et du calibre réduit de sa bronche souche, davantage exposée aux bouchons muqueux obstructifs (Suter et Lord, 1984 ; Maï *et al.*, 2008). Les signes radiologiques suggestifs d'une hyperinflation pulmonaire incluent une diminution généralisée de la densité pulmonaire, un aplatissement et un déplacement caudal du diaphragme objectivés par l'augmentation de la distance entre son bord crânial et le cœur (Suter et Lord, 1984). L'hyperinflation pulmonaire est la conséquence directe d'un bronchospasme sévère et persistant conduisant à un rétrécissement du diamètre bronchique, accentué en phase expiratoire par une pression intrapleurale accrue excédant la pression dans les voies aériennes intrathoraciques, qui sont davantage comprimées voire collabées. La fermeture prématurée des bronches lors de l'expiration entraîne un piégeage de l'air et son accumulation à long terme dans les espaces aériens distaux à la bronchiole terminale, lesquels se distendent sans se rompre, c'est l'hyperinflation pulmonaire. Elle est la première étape d'un processus évolutif qui progresse en emphysème pulmonaire par augmentation de la pression dans les alvéoles et rupture des cloisons inter-alvéolaires, pour aboutir dans les cas les plus graves à un pneumothorax (Cooper *et al.*, 2003). Les signes radiologiques du pneumothorax découlent, directement ou non, de l'accroissement de la pression intrapleurale. En incidence latérale, le cœur se soulève par rapport au sternum, les poumons collabés étant d'opacité augmentée et séparés du diaphragme, du sternum et de la

colonne vertébrale par un espace de densité aérique (Thrall, 2007).

La radiographie thoracique permet également d'évaluer les répercussions hémodynamiques des affections bronchiques, à savoir l'hypertension artérielle pulmonaire et ses conséquences fonctionnelles sur le ventricule droit (*cor pulmonale*). Ces troubles cardio-vasculaires d'origine respiratoire sont objectivés par des signes radiologiques de cardiomégalie droite avec dilatation du tronc pulmonaire et des artères pulmonaires, celles-ci pouvant être sinueuses. Ces troubles cardio-vasculaires seraient un facteur de complication chez 12 à 18 % des chats asthmatiques (Moise *et al.*, 1989 ; Gadbois *et al.*, 2009).

3.4 Lavages trachéobronchique et bronchoalvéolaire

3.4.1. Analyse cytologique

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est une technique spécialisée, réalisée sous anesthésie générale et idéalement sous contrôle fibroscopique, qui consiste en un lavage des poumons à l'aide de solutions salines. Il est utilisé pour apprécier la cellularité, détecter des agents pathogènes ou encore doser des marqueurs biochimiques dans le liquide épithélial tapissant la surface des bronches et alvéoles. Chez le chat, l'examen cytologique du liquide de LBA reflète assez bien les modifications histologiques du poumon (Greenlee et Roszel, 1984 ; Hawkins et DeNicola, 1989 ; Padrid *et al.*, 1991).

Chez le chat sain, la population cellulaire totale dans le liquide de LBA n'excède pas 350.000 cellules/mL de liquide recueilli, les macrophages alvéolaires prédominant (61 % à 78 %) sur les autres éléments cellulaires retrouvés, parmi lesquels des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes. Alors qu'ils comptent pour moins de 5 % des cellules totales dans les autres espèces, les éosinophiles sont plus largement représentés chez le chat, avec des proportions relatives de 10 à 23 % pour des animaux sains exempts d'organismes pathogènes spécifiques (SPF) et de 18 à 29 % pour des animaux issus de la clientèle et indemnes de signes respiratoires (McCarthy et Quinn, 1989 ; Padrid *et al.*, 1991 ; Hawkins *et al.*, 1994). La signification biologique de ce contingent d'éosinophiles chez le chat sain

est toujours sujette à hypothèses et dépasse le cadre de cette revue de littérature.

Il ressort de l'analyse cytologique des liquides de lavage trachéobronchique (LTB) et de LBA que les voies respiratoires des chats atteints d'affections bronchiques sont en général le siège d'une inflammation, qui est soit à dominante neutrophilique (33-50 % des cas) ou éosinophilique (13-30 % des cas) soit de composition cellulaire mixte (8-21 % des cas) (Moise *et al.*, 1989 ; Foster *et al.*, 2004a). Aucune corrélation n'est établie entre la cytologie du LBA et le degré de gravité de l'affection bronchique, qu'il soit évalué sur base des signes cliniques ou radiologiques. Une inflammation neutrophilique des voies respiratoires n'est pas spécifique d'asthme ou de bronchite chronique alors que l'inverse a été récemment suggéré pour les inflammations éosinophiliques (> 50 % d'éosinophiles) (Foster *et al.*, 2004b). Selon certains auteurs, l'asthme du chat en tant que pathologie à part entière différerait de la bronchite chronique par son profil inflammatoire, le nombre accru d'éosinophiles étant indicateur d'asthme et le recrutement massif de neutrophiles de bronchite chronique (Kirschvink *et al.*, 2006b ; Reiner *et al.*, 2009a). Néanmoins, la cytologie du LBA n'est pas un outil diagnostique suffisamment discriminant, les inflammations mixtes des voies respiratoires compliquent son interprétation de même que l'abondance d'éosinophiles chez certains individus sains. Dès lors qu'il n'existe aucune valeur critique pour interpréter les taux d'éosinophiles mesurés dans les lavages bronchiques, la plupart des auteurs préconisent de recourir à l'ensemble des examens disponibles avant de poser un diagnostic définitif d'asthme félin.

3.4.2. Culture bactériologique

À partir de sécrétions bronchiques prélevées sur 24 chats sains par brosse protégée perfibroscopique, Padrid et collaborateurs (1991) obtiennent 44 % de cultures aérobies positives, toutes inférieures à 2000 UFC/ml, concluant ainsi que le tractus respiratoire inférieur du chat n'est pas stérile mais est au contraire colonisé par une flore commensale composée de *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli* et *Micrococcus*

spp. D'autres investigateurs confirment par la suite ces observations, en soulignant qu'il importe de tenir compte de la flore résidente des bronches dans l'interprétation des cultures bactériennes de chats suspects de bronchopneumopathies infectieuses (Dye *et al.*, 1996). Sur base d'études rétrospectives menées sur des sujets atteints d'affections bronchiques, il apparaît que les bactéries isolées des voies aériennes profondes, à l'exception de *Mycoplasma spp.*, sont soit des contaminants, soit des souches commensales ou encore des agents opportunistes de faible virulence (Moise *et al.*, 1989 ; Dye *et al.*, 1996 ; Foster *et al.*, 2004a). L'isolement de *Mycoplasma spp.* chez ces patients contraste avec plusieurs études sur chats sains, ces derniers étant indemnes de mycoplasmes du moins à hauteur des voies bronchiques (Padrid *et al.*, 1991 ; Randolph *et al.*, 1993). Les mycoplasmes ont été identifiés comme pathogènes primaires dans plusieurs cas cliniques de pneumonies félines (Foster *et al.*, 1998 ; Chandler et Lappin, 2002), et seraient dans cette espèce la troisième cause en fréquence de pneumonies bactériennes (Bart *et al.*, 2000). En médecine humaine, les exacerbations d'asthme sont étroitement associées aux infections à *Mycoplasma pneumoniae* (Lieberman *et al.*, 2003 ; Sutherland et Martin, 2007). Ces agents sont susceptibles d'induire une inflammation neurogène, avec oedème et constriction du muscle lisse des voies aériennes, en stimulant l'expression protéique de la substance P et de son récepteur (NK-1) ou en modulant l'activité de son inhibiteur enzymatique, l'endopeptidase neutre (Borson *et al.*, 1989 ; Zhang *et al.*, 2009). Les fibres nociceptives synthétisant la substance P étant largement distribuées dans le tractus respiratoire du chat, depuis le pharynx jusqu'aux bronchioles terminales (Lundberg *et al.*, 1984), il semble justifié d'incriminer les infections à mycoplasmes comme facteurs déclenchant ou favorisant la survenue d'un bronchospasme chez le chat asthmatique.

3.5 Hématologie, biochimie et coprologie

Selon les études, une éosinophilie périphérique a été décelée chez 17 à 46 % des patients atteints d'affections bronchiques (Moise *et al.*, 1989 ; Corcoran *et al.*, 1995 ; Dye *et al.*, 1996 ; Adamama-Moraitou *et al.*,

2004). Elle n'est pas prédictive de la population leucocytaire retrouvée dans les lavages bronchiques, mais est, tout au plus, corrélée avec la sévérité clinique de la maladie (Moise *et al.*, 1989 ; Dye *et al.*, 1996). Une éosinophilie périphérique est donc fréquemment décrite, sans être diagnostique, comme l'atteste une étude rétrospective menée sur 312 chats souffrant de pathologies affectant différents systèmes, dont le dénominateur commun est une numération globulaire sanguine rapportant des taux d'éosinophiles circulants anormalement élevés ($\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$). Les chats suspects d'asthme regroupaient 9 % des sujets investigués et étaient la première cause respiratoire d'éosinophilie périphérique loin devant les infections des voies aériennes supérieures, le parasitisme respiratoire (*Aelurostrongylus abstrusus*) et les pneumonies (Center *et al.*, 1990).

Les analyses sanguines indiquent également, dans 14 à 50 % des cas, une hyperprotéïnémie (Moise *et al.*, 1989 ; Dye *et al.*, 1996 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a). Même si Dye et collaborateurs (1996) constatent chez certains sujets une hyperprotéïnémie secondaire à une hypergammaglobulinémie, cette dernière reste anecdotique et n'est pas exclusive aux seuls phénomènes allergiques.

Le dépistage sérologique de la leucose féline (FeLV) et de l'immuno-déficience féline (FIV) est recommandé par certains auteurs, davantage en tant que facteur pronostique que comme facteur de risque potentiel (Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Thébault, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a). Vu que certaines parasitoses respiratoires (*Aelurostrongylus abstrusus*, *Paragonimus kellicotti*, *Capilaria aerophila*) ou cardiaques (*Dirofilaria immitis*) présentent un tableau clinique de toux récurrente et de dyspnée évocateur d'asthme, des examens parasitologiques sur les selles (verminoses respiratoires) et la détection dans le sang d'anticorps anti-*Dirofilaria immitis* permettent d'exclure ces causes infectieuses du diagnostic différentiel (Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Foster *et al.*, 2004a).

La notion de « stress oxydant » désigne un déséquilibre prononcé entre antioxydants et pro-oxydants en faveur de ces derniers (Sies, 1991). Le rôle du stress oxydant pulmonaire dans la genèse et la perpétuation d'un

processus inflammatoire au niveau respiratoire est bien démontré. À cet égard, le stress oxydant pulmonaire et ses effets potentiellement délétères sont aujourd'hui indissociables de la physiopathologie de l'asthme humain (Kirkham et Rahman, 2006). Plus à titre expérimental que diagnostique, Hirt et collaborateurs (2002) ont détecté dans le plasma de chats asthmatiques des niveaux augmentés de TBARS (espèces réactives de l'acide thiobarbiturique utilisées comme marqueurs du stress oxydant), conjointement à une diminution substantielle des antioxydants lipidiques, probablement liée à une utilisation accrue. Outre la mise en évidence d'un stress oxydant chez les chats asthmatiques, ces travaux ouvrent des perspectives de recherche intéressantes pour juger de l'évolution de la maladie ou de l'efficacité thérapeutique de molécules à vertu anti-inflammatoire. Toutefois, ces indicateurs plasmatiques doivent au préalable être validés comme marqueurs d'un stress oxydant pulmonaire et complétés par d'autres plus spécifiques.

3.6 Tests de fonction pulmonaire

L'utilité de ces techniques est de fournir des données quantifiables sur la fonction respiratoire, non seulement pour détecter d'éventuelles dysfonctions pulmonaires mais également pour en assurer le suivi après instauration d'un traitement. Les tests de fonction pulmonaire adaptés à l'espèce féline et appliqués sur patients atteints de troubles bronchiques incluent l'analyse des courbes de débit-volume (*Tidal Breathing Flow-Volume Loops* ((TBFVL)), les mesures de mécanique ventilatoire et la pléthysmographie barométrique corporelle. Leur développement chez les carnivores domestiques est inspiré de la médecine humaine, où une baisse du volume expiratoire forcé en une seconde (FEV1) constitue un des éléments clés du diagnostic d'asthme.

3.6.1. *Tidal Breathing Flow-Volume Loops*

Comme sa dénomination anglaise l'évoque, cette technique évalue la fonction pulmonaire sur plusieurs cycles d'une respiration courante, c'est-à-dire non forcée, car le patient félin est par nature peu coopératif, ce qui exclut toutes les manœuvres d'ex-

piration maximale. Elle est utilisable sur des chats non anesthésiés non tranquillisés, pour peu qu'ils supportent l'application d'un masque facial, lequel est connecté à une résistance à l'écoulement de l'air appelée pneumotachographe et à un capteur différentiel de pression. La chute de pression de part et d'autre du pneumotachographe est proportionnelle au débit de l'air inhalé ou exhalé qui traverse ce dernier. Les débits aériens inspiratoires et expiratoires sont calculés instantanément et les volumes correspondants par intégration temporelle des signaux de débits. En 1993, McKiernan et collaborateurs ont défini, chez des chats sains, des normes physiologiques pour les TBFVL et les ont confrontées aux mesures issues de sujets atteints de bronchite chronique. Parmi les différences observées, il faut noter une diminution significative des débits expiratoires (de pointe, à mi-expiration...) compensée par une augmentation substantielle du rapport entre le temps expiratoire et le temps inspiratoire, comme autant d'indices d'obstruction des voies respiratoires inférieures. Enfin, certains animaux ont été réfractaires au placement du masque facial, indiquant que le degré de tolérance et de compliance du patient constitue le facteur limitant de cette méthode d'investigation.

3.6.2. *Mesures de mécanique ventilatoire*

Les tests de mécanique ventilatoire requièrent une anesthésie générale, la mise en place d'une canule endotrachéale reliée à un pneumotachographe et l'introduction d'une sonde connectée à un transducteur de pression dans l'œsophage thoracique. Situé dans le médiastin postérieur, l'œsophage thoracique est soumis aux fluctuations de pression intra-pleurale. Si la pression œsophagienne n'en permet pas une mesure directe, elle en donne néanmoins une estimation assez précise. À partir des signaux de débit et volume générés par le pneumotachographe et des mesures œsophagiennes de pression intra-pleurale, des paramètres de mécanique ventilatoire sont calculés, les plus communément évalués chez le chat étant la résistance pulmonaire totale (R_L) et la compliance dynamique (C_{dyn}). Selon Dye et collaborateurs (1996), les chats souffrant d'affections bronchiques ont une C_{dyn} diminuée et une R_L accrue, laquelle est signifi-

cativement corrélée avec le degré de l'atteinte clinique. Après nébulisation de doses croissantes de méthacholine (agent bronchoconstricteur) et détermination par interpolation linéaire de la dose inhalée doublant la R_L basale ($EC_{200}R_L$), ces mêmes auteurs ont démontré chez leurs patients une hyperréactivité bronchique non spécifique (plus la $EC_{200}R_L$ est faible, plus l'animal est hyperréactif). Toujours dans la même étude, l'administration intraveineuse d'un bronchodilatateur, la terbutaline (0,01 mg/kg), a entraîné une baisse de la R_L couplée à une augmentation de la C_{dyn} , avec des effets plus marqués chez les animaux modérément ou sévèrement affectés.

3.6.3. *Pléthysmographie barométrique corporelle pour animaux non contraints*

Le chat est placé dans une chambre de mesure (dite de pléthysmographie) dont l'air est renouvelé par un flux d'air constant généré par une pompe aspirante. Afin d'éviter toutes fluctuations artéfactuelles de pression dans la boîte, l'air aspiré de l'extérieur traverse un dispositif de grande résistance appelé pneumotachographe. L'évaluation du pattern respiratoire de l'animal repose sur une analyse dynamique des changements de pression induits dans la boîte de pléthysmographie par la respiration de l'animal. La Penh (*enhanced Pause*) est un paramètre dépourvu d'unité, qui dérive de l'analyse du tracé de pression et semble étroitement corrélé à la résistance pulmonaire totale chez la souris (Hamelmann *et al.*, 1997), le porc (Halloy *et al.*, 2004) et le rat (Kirschvink *et al.*, 2005b) lors de nébulisations de méthacholine ou de carbachol. La pléthysmographie et son index de perméabilité des voies respiratoires, la Penh, ont été validés dans l'espèce féline pour le suivi de la fonction pulmonaire basale ainsi que pour l'évaluation du degré de réactivité bronchique en réponse à l'inhalation d'agents bronchoconstricteurs (Hoffman *et al.*, 1999 ; Kirschvink *et al.*, 2006c). L'exploration fonctionnelle de l'appareil respiratoire par pléthysmographie barométrique permet de s'affranchir des interférences liées à la sédation, à l'anesthésie ou à la contention des animaux étudiés. La pléthysmographie combine donc les principaux avantages des deux techniques décrites précédemment et appa-

raît comme la méthode de choix dans l'investigation répétée et à long terme de la fonction pulmonaire féline.

La pléthysmographie a été appliquée avec succès sur des cas cliniques d'asthme félin, fournissant une approche quantitative objective de l'obstruction bronchique et de sa résolution après initiation d'un traitement bronchodilatateur (Rozanski et Hoffman, 1999 ; Hirt et Dederichs, 2001). Ainsi, l'efficacité thérapeutique d'une nébulisation de terbutaline (1 ml à 0,05 %) ou d'une administration de salbutamol par aérosol-doseur a été démontrée. La preuve d'une hyperréactivité bronchique non spécifique a également été apportée au travers de deux études cliniques couplant la pléthysmographie à des tests de bronchoprovocation au carbachol (Bernaerts *et al.*, 2006 ; Jhuo et Huang, 2009). Avant de préjuger de l'intérêt diagnostique de la pléthysmographie dans le dépistage et la surveillance évolutive de l'hyper-réactivité bronchique chez les chats asthmatiques, il convient de vérifier ces données préliminaires sur de plus grandes cohortes de patients. Enfin, les résultats de réactivité bronchique devraient en théorie être corrigés pour l'âge ainsi que l'attestent les travaux d'Hirt et collaborateurs (2003). Ces derniers ont mesuré sur deux groupes de chats sains d'âges distincts la réactivité bronchique au carbachol, désignée sous l'acronyme C-Penh300 pour concentration de carbachol augmentant la Penh à 300 % de sa valeur basale. La réactivité bronchique diminuerait avec l'âge : en effet, la C-Penh300 chez les animaux d'âge avancé (12-13 ans) est supérieure d'un facteur 10 à celle mesurée chez des sujets plus jeunes (1-2 ans). Une étude longitudinale suivant sur 24 mois des chats sains, tous âgés de 12 mois en début d'évaluation, confirme la relation inverse entre l'âge et la réactivité bronchique, bien que les variations de C-Penh300 y soient moins prononcées du fait d'un intervalle d'âges plus restreint (Kirschvink *et al.*, 2007c).

3.7. Tests cutanés par intradermoréaction et dosage des IgE sériques spécifiques

Par analogie avec l'asthme allergique humain, une étiologie allergique est systématiquement envisagée dans les articles traitant des affections bronchiques du chat. Certains auteurs ont tenté d'identifier une incidence saisonnière

mais sans succès (Moise *et al.*, 1989). D'autres ont relevé de façon anecdotique la coexistence de troubles dermatologiques compatibles avec une maladie allergique cutanée (Halliwell, 1997 ; Moriello *et al.*, 2007). En fonction des études et des méthodes de criblage utilisées (tests cutanés intradermiques et/ou dosages d'IgE sériques), les acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoïdes farinae*, *Dermatophagoïdes pteronyssinus*), les graminées (*Bermuda grass...*) ainsi que certaines moisissures sont parmi les allergènes les plus fréquemment détectés dans les affections respiratoires félines à type d'asthme (Norris Reiner *et al.*, 2004 ; Moriello *et al.*, 2007 ; Prost, 2008). L'hypothèse qu'une bronchoconstriction réflexe soit provoquée chez certains individus par des stimuli non allergéniques tels le stress ou des irritants respiratoires non spécifiques (poussière de litière, fumée de cigarette, aérosols, pollution atmosphérique) n'est pas exclue (Reiner *et al.*, 2008). Plusieurs auteurs relatent les effets bénéfiques de l'éviction allergénique ou de protocoles de désensibilisation aux pneumallergènes, autant d'évidences en faveur d'une étiologie allergique (Corcoran *et al.*, 1995 ; Halliwell, 1997 ; Adamama-Moraitou *et al.*, 2004 ; Prost, 2008). Cependant, leurs conclusions sont dictées par une amélioration des indices cliniques de la maladie et aucunement par la résolution des anomalies pathologiques sous-jacentes (inflammation et hyper-réactivité bronchiques). Sur cette base et d'autres encore, il convient d'éviter toute généralisation abusive. La prévalence de réactions positives à des aéroallergènes environnementaux (plantes herbacées, graminées, arbres, moisissures) a été récemment déterminée chez dix chats sains et dix chats atteints d'affections bronchiques sur base de tests cutanés intradermiques et de dosages d'IgE sériques spécifiques. La prévalence de tests cutanés et sérologiques positifs est significativement plus élevée chez les chats malades, avec 21 % (*versus* 13 %) et 34 % (*versus* 20 %) de réactions positives respectivement pour l'intradermoréaction et le dosage d'IgE (Moriello *et al.*, 2007). Bien que statistiquement significatives, les différences entre les deux groupes d'animaux sont trop faibles pour considérer que l'atopie est un facteur biologique qui sous-tend l'étiologie des affections respiratoires félines à type d'asthme.

Chez les chats atteints d'allergie, la corrélation entre la teneur en IgE spécifiques mesurée dans le sérum par ELISA et les résultats obtenus par intradermoréaction est faible (Gilbert et Halliwell, 1998). Par ailleurs, ces tests paraissent manquer de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic des affections respiratoires à type d'asthme (Moriello *et al.*, 2007). La sensibilité (SE), la spécificité (SP) et les valeurs prédictives positive et négative (VPP, VPN) des tests d'intradermoréaction et des dosages d'IgE sériques (technologie ELISA utilisant la chaîne α des Fc ϵ RI) ont été établies à partir d'un modèle expérimental d'asthme félin basé sur une sensibilisation à des allergènes incriminés dans la maladie naturelle. Les résultats des tests d'intradermoréaction étaient les suivants : SE = 90,9 %, SP = 86,7 %, VPP = 83,3 % et VPN = 92,9 %. La SE des dosages d'IgE sériques par ELISA était de 22,7 %, la SP de 100 %, la VPP de 100 % et la VPN de 63,8 %. Dans ces conditions particulières, où l'allergène est connu et le « diagnostic d'asthme » posé, il s'avère que les tests d'intradermoréaction ont une excellente VPN et sont des tests de choix pour exclure dans un premier temps toute hypersensibilité à l'allergène testé. La VPP des dosages d'IgE sériques étant maximale, celle des tests cutanés acceptable, ces méthodes peuvent être utilisées pour identifier le (les) allergène(s) inducteur(s) à des fins diagnostiques et éventuellement à des fins thérapeutiques pour la mise en place d'un traitement par immunothérapie spécifique (Lee-Fowler *et al.*, 2009b).

3.8. Nécropsie et histopathologie

Après autopsie de chats décédés ou euthanasiés pour cause de « *status asthmaticus* » (crise d'asthme particulièrement sévère répondant peu ou pas aux traitements habituels), plusieurs auteurs ont identifié au niveau des voies bronchiques des débris nécrotiques intraluminaux et un épaississement mural suggestif d'un processus inflammatoire au long cours, ainsi que de l'atélectasie pulmonaire, de l'hyperinflation et de l'emphysème pulmonaire compliqués ou non par un pneumothorax (Moise et Spaulding, 1981 ; Moses et Spaulding, 1985 ; Moise *et al.*, 1989 ; Cooper *et al.*, 2003 ; Foster *et al.*, 2004a). Bien que séparates et fragmentaires, ces données nécropsiques ne sont pas sans rappeler

les signes radiologiques évoqués précédemment. L'examen microscopique de prélèvements nécropsiques effectués sur ces mêmes animaux a mis en évidence un oedème de la muqueuse et sous-muqueuse des bronches et bronchioles, accompagné d'un infiltrat leucocytaire avec prédominance d'éosinophiles. D'autres anomalies histologiques complètent ce tableau lésionnel, incluant l'hypertrophie de la média des artères pulmonaires, l'hypertrophie de la musculature lisse des voies aériennes, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules calciformes et des glandes sous-muqueuses, l'accumulation dans la lumière des bronches d'exsudat inflammatoire composé de mucus, d'éosinophiles intacts ou dégénérés, de neutrophiles et de débris de cellules épithéliales. L'épaississement de la membrane basale des voies aériennes n'est pas unanimement admis (Moise et Spaulding, 1981 ; Moses et Spaulding, 1985). À terme, l'inflammation sous-jacente des voies respiratoires induit donc des remaniements tissulaires réactionnels obstructifs qui se superposent aux phases aiguës de bronchospasme, compromettant sérieusement le pronostic vital des patients à un stade avancé de la maladie.

3.9. Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'asthme ou de bronchite chronique se fait par exclusion des autres causes de dyspnée aiguë et de toux sèche récurrente. Le diagnostic différentiel inclut les bronchopneumopathies infectieuses (bactérienne, virale, fongique et parasitaire), les traumatismes (contusions pulmonaires, hernie diaphragmatique), les maladies cardiovasculaires (cardiomyopathie, thrombo-embolie, dirofilariose), les néoplasmes (carcinomes bronchoalvéolaires, métastases pulmonaires) et les corps étrangers des voies aériennes inférieures. Sur le plan pratique, faire la distinction entre asthme allergique et bronchite chronique n'est pas toujours aisé, ni recherché car les options thérapeutiques actuelles et le pronostic diffèrent peu. Même si les normes de référence pour la cytologie des lavages bronchoalvéolaires sont toujours sujettes à controverse, une inflammation éosinophilique des voies respiratoires est un indicateur pertinent d'asthme félin (surtout si les parasitoses respiratoires ont été écartées) alors qu'une neutrophilie évoque, entre autres choses, une bronchite chroni-

que. Démontrer la levée (au moins partielle) du bronchospasme après la prise de bronchodilatateurs est, selon certains auteurs, fondamental dans le diagnostic de l'asthme félin (Padrid, 2009). Dans cette optique, des mesures directes (R_L) ou indirectes (Penh) de la perméabilité des voies respiratoires s'avèrent indispensables mais elles sont souvent incompatibles avec une utilisation par des généralistes car elles requièrent une expertise et un appareillage spécifiques. Les tests cutanés par intradermoréaction et le dosage d'IgE sériques spécifiques peuvent aider à orienter le diagnostic en révélant un terrain atopique. Des tests de provocation bronchique spécifique par inhalation de l'allergène présumé responsable de l'asthme devraient permettre de confirmer le diagnostic d'asthme allergique et d'en préciser l'étiologie chez les chats affectés mais, à ce jour, aucune étude clinique ne mentionne une telle démarche diagnostique (Reinero, 2009). Enfin, une étude récente, conduite sur des chats atteints d'asthme et de bronchite chronique et diagnostiqués comme tel sur base du profil inflammatoire dans le liquide de LBA, indique que les dosages d'IL-4, d'IFN- γ , de TNF- α et de NO dans le liquide LBA ne permettent pas de distinguer ces deux entités cliniques et encore moins de caractériser les changements immunologiques associés (Reinero *et al.*, 2008c).

4. APPORTS DES MODELES EXPERIMENTAUX D'ASTHME FELIN

C'est vers le milieu des années 90 que le premier modèle félin d'asthme allergique est développé et validé en tant que tel (Padrid *et al.*, 1995a), avec en ligne de mire une meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie humaine et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ce modèle et les suivants (Norris Reinero *et al.*, 2004 ; Kirschvink *et al.*, 2007b) utilisent la voie inhalatoire comme mode de provocation allergénique, favorisant de la sorte une exposition topique à l'allergène et une expression clinique centrée sur la sphère respiratoire. Parmi ceux-ci, citons les modèles de P. Padrid et N. Kirschvink développés par sensibilisation des chats à *Ascaris suum* et le modèle de C. Reinero basé sur des aéroallergènes impliqués dans la maladie naturelle, notamment des allergènes d'intérieur provenant d'acariens de la poussière de maison (*House*

Dust Mite Allergen ; HDMA) et des allergènes de l'environnement extérieur libérés par certaines graminées (*Bermuda Grass Allergen* ; BGA). Cette dernière approche repose sur l'hypothèse qu'un modèle s'inspirant au mieux de la pathogénie de la maladie naturelle en sera plus représentatif et ses conclusions plus solides scientifiquement.

4.1. Vers une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie naturelle

4.1.1. La réponse asthmatique bi-phasique après exposition allergénique

Dès les premières minutes suivant l'exposition allergénique, les chats présentent des signes cliniques compatibles avec un bronchospasme : dyspnée expiratoire modérée à sévère, tachypnée (~70 cycles/min), toux sporadique, bruits augmentés et/ou surajoutés à l'auscultation pulmonaire (sifflements, crépitations) et éventuellement léthargie. Ce bronchospasme se résout dans l'heure et est suivi, chez une partie des sujets, par un second épisode de respiration laborieuse débutant 4 à 8 heures après provocation allergénique et persistant plusieurs heures (Norris Reinero *et al.*, 2004 ; Kirschvink *et al.*, 2007b ; Leemans *et al.*, accepté pour publication). Ces manifestations cliniques sont la conséquence directe d'une résistance accrue au passage de l'air dans les voies respiratoires. Par des mesures de mécanique ventilatoire sur des chats sensibilisés et exposés à *Ascaris suum*, Padrid et collaborateurs (1995a) ont démontré une augmentation bi-phasique de la R_L , avec une première élévation dix minutes après stimulation allergénique, un retour aux valeurs basales endéans les 90 minutes et une seconde élévation 24 heures plus tard. L'obstruction des voies aériennes en phase aiguë est réversible spontanément comme mentionné mais aussi sous l'effet d'un traitement bronchodilatateur à base de terbutaline par voie intraveineuse (Padrid *et al.*, 1995a). La pléthysmographie barométrique rend compte de résultats similaires puisqu'une augmentation significative de la Penh (index de bronchoconstriction) est constatée cinq minutes après inhalation de l'allergène chez des chats sensibilisés à *Ascaris suum* avec un retour aux valeurs basales 80 minutes plus tard

(Leemans *et al.*, accepté pour publication). Utilisant une fenêtre temporelle plus large, Kirschvink et collaborateurs (2007b) ont mis en évidence une élévation transitoire mais significative de la Penh dans les cinq premières minutes suivant l'exposition à *Ascaris suum*, ainsi qu'une seconde élévation débutant quatre heures plus tard et détectable jusqu'au lendemain de l'exposition initiale à l'allergène. Comme le suggère l'évolution bi-phasique des paramètres cliniques et fonctionnels, les modèles félins d'asthme allergique reproduisent assez fidèlement les réactions asthmatiques précoces et tardives bien décrites chez l'homme. Enfin, une bronchoconstriction cliniquement évidente en phase précoce n'est ni systématique ni nécessaire à l'induction de la réponse asthmatique tardive et de l'inflammation bronchique sous-jacente, ce qui dans une perspective clinique soulève l'importance d'éviter tout facteur (allergène, stress...) potentiellement déclencheur d'asthme.

4.1.2. L'hyperréactivité bronchique

Des mesures de mécanique ventilatoire ($EC_{200}R_L$) sur des chats sensibilisés à *Ascaris suum* indiquent une hyperréactivité bronchique à la méthacholine 24 heures après une première épreuve d'inhalation allergénique, ainsi qu'au terme d'un protocole d'exposition chronique (six semaines), une tendance à l'aggravation étant même observée dans ce cas (Padrid *et al.*, 1995a ; Padrid *et al.*, 1996). Toujours chez des sujets sensibilisés à *Ascaris suum* mais sur base de mesures pléthysmographiques (C-Penh300), l'administration d'une dose unique d'allergène entraîne une augmentation significative de la réactivité bronchique au carbachol (Kirschvink *et al.*, 2007c). En outre, les valeurs de C-Penh300 obtenues chez ces animaux sont étroitement corrélées aux pourcentages de granulocytes (éosinophiles et neutrophiles) et d'éosinophiles dans leur liquide de LBA. L'hyperréactivité bronchique résulterait donc d'un afflux de cellules sanguines, en particulier d'éosinophiles, au site inflammatoire, bien qu'à ce stade aucun lien causal ne soit fermement établi. Dans une première étude sur chats sensibilisés et exposés pendant deux semaines à BGA, Norris et collaborateurs (2003a) ont démontré une hausse significative de la réactivité bronchique à la méthacholine ($EC_{200}R_L$) par rapport aux valeurs mesurées avant sensibilisation sur les mêmes animaux. Une seconde étude du même groupe incluant des chats sensibilisés et exposés à BGA ou à HDMA ne permet pas de confirmer l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine (Norris Reinero *et al.*, 2004). Néanmoins, une hyperréactivité bronchique spécifique a été détectée en soumettant ces animaux à des doses répétées d'allergène. Il semblerait que, dans ce modèle, les tests de provocation bronchique spécifique soient plus adaptés pour déceler un état d'hyperréactivité bronchique.

L'hyperréactivité bronchique, caractéristique de l'asthme, résulterait de l'inflammation et du remodelage des petites voies aériennes (Cohn *et al.*, 2004). Chez le chat sensibilisé à *Ascaris suum*, l'hyperréactivité bronchique est décrite dès la première exposition à l'allergène conjointement à une inflammation éosinophilique locale, ainsi qu'en phase chronique, lorsque des lésions de remodelage bronchique sont déjà bien installées (Padrid *et al.*, 1995a). Dans ce modèle, un traitement immunosuppresseur à la cyclosporine A prévient l'inflammation et le remodelage des voies aériennes, en même temps que le développement de l'hyperréactivité bronchique (Padrid *et al.*, 1996). D'un point de vue purement mécanistique, l'hyperréactivité bronchique serait associée à un déséquilibre neuro-végétatif, secondaire à une exacerbation des systèmes bronchoconstricteurs et/ou inversement à une dérégulation des systèmes bronchodilatateurs. Une étude sur tissus isolés de chats sensibilisés à *Ascaris suum* tend à relier l'hyperréactivité bronchique induite *in vivo* à une libération augmentée d'acétylcholine par les fibres parasympathiques, à une activation accrue des récepteurs muscariniques ou encore à une activité réduite de l'acétylcholinestérase (Mitchell *et al.*, 1997). Dans l'espèce féline, la relaxation du muscle lisse bronchique est médiée par le système nerveux sympathique et par le système non adrénérgique non cholinérgique (NANC) inhibiteur (Diamond et O'Donnell, 1980). Ces deux systèmes sont équipotents en termes d'activité bronchodilatatrice, quoique les effets du système NANC inhibiteur soient plus durables (Irvin *et al.*, 1982). Le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) et l'oxyde nitrique sont reconnus chez le chat comme neurotransmetteurs fon-

damentaux du système NANC inhibiteur (Diamond *et al.*, 1983 ; Altieri et Diamond, 1984 ; Aizawa *et al.*, 1997 ; 1999). Chez le chat sensibilisé à *Ascaris suum*, la bronchodilatation induite par stimulation électrique du système NANC inhibiteur ou infusion de VIP est significativement diminuée après inhalation de l'allergène (Miura *et al.*, 1992). Parmi les hypothèses mécanistiques de l'hyperréactivité bronchique, un dysfonctionnement du système NANC inhibiteur n'est pas à exclure.

4.1.3. L'inflammation asthmatique sous l'abord de l'analyse cytotologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire

Après la première épreuve d'inhalation allergénique, la numération cellulaire totale dans le liquide de LBA de chats sensibilisés à *Ascaris suum* est multipliée d'un facteur 3 (781 à 2524 cellules/ μ L), consécutivement à une augmentation encore plus marquée du nombre d'éosinophiles (145 à 1688 cellules/ μ L). Ceux-ci sont de loin les cellules les plus abondantes du liquide de LBA, représentant près de 70 % du contingent cellulaire total (Padrid *et al.*, 1995a). La même étude montre également un pourcentage augmenté d'éosinophiles hypodenses (8 à 32 %), signe d'une activation accrue de ces cellules et de la libération subséquente de médiateurs préformés dans les voies aériennes. À l'issue d'un protocole d'exposition chronique à l'allergène (six semaines), le nombre d'éosinophiles dans le liquide de LBA se maintient au niveau atteint en phase aiguë (1550 cellules/ μ L). En réponse à une exposition aiguë à *Ascaris suum*, d'autres investigateurs notent une augmentation conjointe du taux d'éosinophiles (2 à 34 %) et du taux de neutrophiles (8 à 33 %) dans le liquide de LBA, des taux cellulaires qu'ils retrouvent dans des proportions comparables lorsque les expositions allergéniques sont répétées à intervalles de trois mois (Kirschvink *et al.*, 2007b). Ces comptages cellulaires reviennent cependant à la normale après une période de rémission de six semaines. S'inscrivant dans une approche à plus long terme de l'asthme et de ses conséquences physiopathologiques, les travaux de Norris et collaborateurs (2004) renseignent sur la dynamique des populations cellulaires, en particulier des éosinophiles, pendant

une année d'expositions répétées aux allergènes. Les taux en éosinophiles sont estimés à 7 % avant sensibilisation, à 55 % après sensibilisation et exposition subchronique à l'allergène, à 21 % et 18 % après respectivement 6 et 12 mois d'investigation.

4.1.4. Les lésions radiologiques pulmonaires

Des radiographies du thorax ont été effectuées sur des chats sensibilisés à *Ascaris suum* selon deux incidences, une latérale et une ventro-dorsale. Ces clichés radiographiques ont fait l'objet d'une évaluation semi-quantitative basée sur des scores partiels tenant compte du degré de sévérité des lésions bronchique, interstitielle et alvéolaire ainsi que sur un score radiographique global, représentant la somme arithmétique des précédents. Les premières lésions détectées à l'examen radiographique sont de type bronchique et surviennent dès la 6^e heure après inhalation de l'allergène alors qu'il faut attendre 24 heures pour mettre en évidence des opacifications de type alvéolaire et interstitiel. Ces observations sont appuyées par une augmentation significative des scores radiographiques correspondants et du score global (Kirschvink *et al.*, 2007a). La résolution des signes radiologiques semble débiter 48 heures après provocation allergénique et n'est complète que six semaines plus tard. Plusieurs corrélations significatives entre les scores radiographiques et les leucocytes totaux et différenciés dans le liquide de LBA suggèrent que les lésions radiologiques évoluent parallèlement à l'inflammation bronchique. Répéter les expositions allergéniques, dans des conditions expérimentales bien définies (cinq stimulations à intervalles de trois mois), n'affecte en rien la nature et l'intensité des lésions radiologiques ni leur réversibilité, les scores radiographiques étant revenus à des valeurs basales au plus tard 24 heures avant la stimulation allergénique suivante (Kirschvink *et al.*, 2007a ; 2007b). La réversibilité des lésions radiologiques n'est pas en faveur d'un diagnostic de remodelage bronchique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la technique d'exploration utilisée manquait de sensibilité, ou que la fréquence des expositions allergéniques n'était pas suffisamment soutenue pour induire des changements permanents de la structure des bronches.

4.1.5. Les altérations histologiques de la paroi bronchique : lésions d'inflammation et de remodelage bronchique

Une première étude basée sur une exposition chronique à *Ascaris suum* (six semaines) rend compte de données histopathologiques compatibles avec des lésions d'inflammation et de remodelage bronchique. Citons pour les voies respiratoires distales, la présence d'un infiltrat inflammatoire à dominante éosinophilique s'étendant dans toute l'épaisseur de la muqueuse et de la sous-muqueuse, l'accumulation d'un exsudat intraluminal, l'hyperplasie et l'hypertrophie des cellules calciformes, l'hyperplasie des glandes sous-muqueuses, l'épaississement de la musculature lisse bronchique et enfin des signes de bronchospasme objectivés par l'aspect plissé de la muqueuse. Des zones d'érosion épithéliale complètent ces altérations histologiques mais sont inconstamment observées (Padrid *et al.*, 1995a). Des coupes histologiques ont également été réalisées sur différentes générations de bronches prélevées chez des chats sensibilisés à BGA et exposés à l'allergène pendant un an. L'examen de ces coupes révèle le développement de lésions de remodelage à hauteur des bronchioles terminales et respiratoires (hypertrophie de la musculature lisse, hypertrophie et/ou hyperplasie de l'épithélium avec perte d'adhérence aux structures sous-jacentes), mais sans évidence d'inflammation éosinophilique péri-bronchique (Norris Reinero *et al.*, 2004).

4.1.6. Aperçu des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'asthme induit chez le chat

Les amines biogènes ou vasoactives : histamine et sérotonine

Le contact avec l'allergène déclenche la dégranulation des mastocytes avec libération d'amines vasoactives préformées dont l'histamine, laquelle induit une contraction des fibres lisses bronchiques, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire avec plasmorragie, ou intervient dans la réaction inflammatoire par son pouvoir attractant vis-à-vis d'autres cellules (éosinophiles) (Barnes, 2001). La sérotonine exerce un effet bronchoconstricteur direct dans la plupart des espèces, excepté l'homme. Son

implication dans l'asthme reste encore incertaine.

Les effets de l'histamine sur le muscle lisse respiratoire félin sont sujets à controverse. Chand et Eyre (1977a ; 1977b) rapportent une action relaxante vis-à-vis de fragments trachéaux et bronchiques précontractés au carbachol. D'autres études investiguant différents segments du tractus respiratoire démontrent que l'histamine n'a pas d'effets sur le muscle lisse trachéal ou bronchique au repos (non préalablement stimulé) alors qu'elle provoque la contraction de bandes de parenchyme pulmonaire en interagissant avec les récepteurs histaminiques du sous-type H₁ (Lulich *et al.*, 1976 ; Chand, 1981 ; Blaber et Fryer, 1985). Des bandes de parenchyme pulmonaire isolées de chats sensibilisés à *Ascaris suum* se contractent immédiatement après stimulation antigénique, cette réponse contractile étant abolie par un prétraitement à la mépyramine, un antagoniste sélectif des récepteurs histaminiques H₁ (Lulich *et al.*, 1976). *In vitro*, la réponse anaphylactique à un extrait d'*Ascaris suum* semble donc médiée par la libération d'histamine et par les effets constricteurs de ce médiateur sur les voies respiratoires périphériques. Lorsqu'administrée en intraveineuse ou par aérosol chez des chats sains, l'histamine exerce également un effet constricteur sur les voies respiratoires périphériques, objectivé par une diminution de la C_{dyn}, son action sur les voies centrales n'étant pas aussi clairement établie (Blaber et Fryer, 1985 ; Mohammed *et al.*, 1993). Les taux en histamine mesurés dans le plasma ou dans le liquide de LBA de chats sensibilisés à *Ascaris suum* augmentent significativement après une stimulation allergénique, en parallèle avec la R_L (Miura *et al.*, 1990 ; Mitchell *et al.*, 1998). L'administration préventive de pyralamine, un antagoniste des récepteurs H₁, n'affecterait en rien cette libération d'histamine mais atténuerait l'élévation concomitante de la R_L (Miura *et al.*, 1990). Dans des conditions d'exposition chronique à l'allergène, l'administration de cétirizine (un antagoniste des récepteurs H₁ de seconde génération) à des chats sensibilisés à BGA est inefficace tant sur l'inflammation bronchique que vis-à-vis d'autres variables immunologiques (IgA, IgE, IgG) (Schooley *et al.*, 2007). Pris ensemble, les résultats des études *in vivo* suggèrent que, chez les

chats rendus expérimentalement asthmatiques, la dégranulation des mastocytes et la libération subséquente d'histamine sont responsables, en partie du moins, de la bronchoconstriction aiguë survenant dès les premières minutes suivant l'exposition allergénique. Le rôle de ce médiateur dans l'inflammation asthmatique est en revanche négligeable, probablement parce que la cascade inflammatoire résulte de l'action additive ou synergique de différentes voies de signalisation moléculaire.

In vitro, la sérotonine cause une contraction de la musculature lisse des voies respiratoires félines, avec des différences régionales notables, la réactivité à la sérotonine diminuant de pair avec le calibre des voies aériennes (Chand, 1981). Son action spasmogène sur les fibres lisses respiratoires passerait par l'activation de récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5HT₂ (Chand, 1981). Chez le chat sain, elle induit une augmentation de la R_L ainsi qu'une diminution de la C_{dyn} (Diamond et O'Donnell, 1981). *In vivo* comme *in vitro*, la sérotonine s'avère être un puissant constricteur des voies respiratoires centrales et, dans une moindre mesure, des voies respiratoires périphériques. Deux études sur tissus isolés démontrent que les muscles lisses trachéaux ou bronchiques prélevés à partir de chats sensibilisés et exposés à *Ascaris suum* libèrent de la sérotonine endogène après addition de l'antigène dans le liquide de perfusion (Padrid *et al.*, 1995b ; Mitchell *et al.*, 1998). De plus, lorsque ces préparations tissulaires sont incubées en présence de cyproheptadine, un antagoniste des récepteurs 5HT₂, la réponse contractile initiée par l'allergène est significativement atténuée (Padrid *et al.*, 1995b). Ces données suggèrent que la sérotonine est libérée des granules mastocytaires après contact antigénique et qu'elle serait impliquée *in vivo* dans la bronchoconstriction immédiate induite par l'allergène. L'administration de cyproheptadine (à doses faibles ou élevées) à des chats sensibilisés à BGA et exposés à l'allergène sur une base hebdomadaire est sans effet sur l'éosinophilie bronchique et les taux en IgA, IgE et IgG spécifiques de l'allergène mesurés dans le sérum et/ou le liquide de LBA (Reinero *et al.*, 2005b ; Schooley *et al.*, 2007). À l'instar de l'histamine, la sérotonine ne joue probablement

qu'un rôle marginal dans la genèse de l'inflammation bronchique chez le chat asthmatique.

Les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire

Les avancées récentes relatives aux mécanismes immunologiques prévalant dans l'asthme du chat sont exclusivement attribuables, ou presque, aux multiples travaux de Reinero et collaborateurs. Sans l'avoir encore démontré scientifiquement, ces auteurs revendiquent l'étiologie allergique de l'asthme naturel du chat. Ce postulat est l'essence même de leur approche expérimentale de la maladie puisque les modèles développés recourent à des allergènes identifiés (BGA, HDMA) chez des sujets suspects d'asthme (Norris Reinero *et al.*, 2004). Leur démarche a consisté dans un premier temps à établir l'origine allergique des troubles respiratoires induits expérimentalement par sensibilisation et exposition des chats à BGA ou à HDMA. C'est par intradermoréaction et par la réaction de Prausnitz-Kustner, encore appelée test de transfert passif, que la présence d'IgE spécifiques de l'allergène a été détectée, la première méthode révélant les IgE fixées aux mastocytes cutanés, la seconde les IgE sous forme libre dans le sérum (Norris *et al.*, 2003a ; 2003c ; Norris Reinero *et al.*, 2004). Enfin, le dosage quantitatif des titres en IgE spécifiques dans le sérum a indiqué un accroissement significatif et continu de ces IgE tout au long du protocole de sensibilisation et d'exposition chronique à l'allergène (2-6 mois), validant ainsi ce modèle d'asthme induit chez le chat comme modèle d'asthme atopique (Norris *et al.*, 2003c ; Norris Reinero *et al.*, 2004).

Les IgA sont présentes non seulement dans le sérum, mais surtout dans les sécrétions exocrines où elles exercent d'importants effets protecteurs vis-à-vis des muqueuses. Par leur capacité à neutraliser la pénétration des allergènes et d'éviter ainsi toute interaction avec le système immunitaire, les IgA sécrétoires limitent les risques de sensibilisation allergique (Wines et Hogarth, 2006). À l'inverse, les IgA sont capables de stimuler, *in vitro*, la dégranulation des éosinophiles et contribueraient par ce mécanisme à l'inflammation bronchique qui caractérise l'asthme (Peebles *et al.*, 1998

; Motegi et Kita, 1998). Deux modes d'action opposés sont également associés aux IgG. Certaines sous-classes bloquent l'activation mastocytaire IgE-dépendante en interceptant les allergènes avant qu'ils ne se lient aux IgE fixées aux mastocytes, alors que d'autres possèdent des propriétés anaphylactiques (Van der Zee et Aalberse, 1991). Chez des chats sensibilisés à BGA, les titres en IgA et IgG spécifiques de l'allergène sont significativement augmentés dans le sérum et le liquide de LBA après sensibilisation parentérale des animaux ainsi qu'à l'issue d'un protocole de stimulations allergéniques d'un mois (Norris *et al.*, 2003a). Lorsque ces mêmes animaux sont exposés à l'allergène pendant cinq mois, les IgA et IgG dans le liquide de LBA et les IgG sériques croissent progressivement au cours du temps pour finalement se stabiliser, voire s'infléchir, à partir du 130^e jour. Quant aux IgA sériques, leur élévation semble constante dans le temps (Norris Reinero *et al.*, 2004). Même si à ce stade, la fonction exacte des IgG et IgA dans la pathogénie de l'asthme du chat reste largement inconnue, leur dosage pourrait s'avérer utile pour juger de l'efficacité de nouveaux protocoles d'immunothérapie.

L'immunophénotypage des lymphocytes circulants, par cytométrie de flux sur sang total, révèle un pourcentage accru de lymphocytes CD21⁺ (lymphocytes B) chez les chats sensibilisés et exposés à BGA comparativement aux sujets contrôles (Norris Reinero *et al.*, 2004). Sans toutefois différencier la contribution relative des sous-types Th1 et Th2, cette étude indique également que les taux en lymphocytes T CD4⁺ ne diffèrent nullement entre les deux groupes d'animaux. Des lymphocytes T isolés des nœuds lymphatiques bronchiques et stimulés *in vitro* par BGA ont une réponse proliférative augmentée chez les chats sensibilisés et exposés à cet allergène par rapport aux contrôles sains (Norris Reinero *et al.*, 2004). En plus d'une réponse humorale spécifique, les chats sensibilisés et exposés à BGA développent, du moins à hauteur des bronches, une réponse immune à médiation cellulaire T-dépendante et spécifique de l'allergène.

Suite à une exposition subchronique à l'allergène (deux semaines), une augmentation significative des transcrits codant pour des cytokines de profil Th2 (IL-4, IL-6 et IL-10) est

mise en évidence par PCR quantitative (technologie TaqMan) dans les cellules mononucléées sanguines et les cellules du liquide de LBA de chats sensibilisés à BGA. Pour les cytokines de type Th1 (IFN- γ , IL-12p40), seule une baisse significative de la transcription d'IFN- γ est notée dans le liquide de LBA (Norris Reinero *et al.*, 2004). L'expression accrue de cytokines de type Th2 dans les cellules mononucléées sanguines et dans le liquide de LBA des chats sensibilisés à BGA appuient le concept selon lequel les lymphocytes Th2 sont des effecteurs essentiels de la réponse immunitaire dans l'asthme allergique du chat. Au terme d'une phase d'exposition allergénique longue de deux mois, ces mêmes animaux présentent dans le liquide de LBA une augmentation significative des ARN messagers codant pour la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β et les chimiokines MIP-1 α et RANTES. Néanmoins, la fonction biologique exacte de ces acteurs de la réponse immunitaire (cytokines de type Th2, cytokines pro-inflammatoires et chimiokines) dans l'inflammation, l'hyperréactivité et le remodelage des voies bronchiques restent à déterminer dans ce modèle félin d'asthme allergique.

Les médiateurs lipidiques de l'inflammation asthmatique

Les leucotriènes (LT) sont une famille de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires issus du métabolisme de l'acide arachidonique, dont le rôle dans l'asthme humain n'est plus à démontrer. La cascade de l'acide arachidonique est activée en réponse à divers stimuli biologiques, notamment de nature antigénique (réaction antigène [allergène]-anticorps) (Grimfeld et Just, 2002). Les leucotriènes sont divisés en deux groupes en fonction de la présence d'un résidu cystéine dans leur structure moléculaire : le LTB4 et les leucotriènes cystéinés (LTC4, LTD4 et LTE4) (Duroudier *et al.*, 2009). Le LTB4 est un puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles et les éosinophiles, impliqué tant dans le recrutement de ces cellules au site inflammatoire que dans leur activation ou leur survie (Nagy *et al.*, 1982 ; Sumimoto *et al.*, 1984 ; Hebert *et al.*, 1996 ; Lee *et al.*, 1999 ; Miyahara *et al.*, 2006). Il a été démontré que les leucotriènes cystéinés peuvent induire la constriction du muscle

lisse bronchique (Barnes *et al.*, 1984), la sécrétion de mucus (Marom *et al.*, 1982), une diminution de l'activité ciliaire (Bisgaard et Pedersen, 1987), de l'œdème par vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire (Bisgaard *et al.*, 1985), de l'hyperréactivité bronchique ou encore des lésions de remodelage bronchique (Holgate *et al.*, 2003), autant de troubles physiopathologiques classiquement associés à l'asthme humain. Le dosage du LTE4 urinaire a été validé pour quantifier la production de leucotriènes cystéinés dans les voies respiratoires de patients asthmatiques (Christie *et al.*, 1994).

Chez le chat sain, l'administration par voie intraveineuse de LTD4 cause une augmentation significative de la R_L et une diminution tout aussi marquée de la C_{dyn} , ce qui tend à indiquer que LTD4, dans l'espèce féline, possède une action spasmogénique sur les voies aériennes centrales et périphériques (Graybar *et al.*, 1986). Après une épreuve d'inhalation allergénique, les taux en LTB4 mesurés dans le liquide de LBA de chats sensibilisés à *Ascaris suum* chutent significativement (Leemans *et al.*, 2008a). Des bandes de muscle lisse bronchique ou trachéal prélevées sur des chats sensibilisés et exposés à *Ascaris suum* ont été incubées en présence d'un inhibiteur sélectif de la 5-lipoxygénase (A-64077) avant d'être stimulées *in vitro* par l'allergène. Il s'avère que l'inhibiteur de leucotriènes n'exerce aucun effet protecteur sur la constriction de la musculature lisse respiratoire induite par l'allergène (Padrid *et al.*, 1995b). En six mois d'expositions allergéniques, aucune variation significative des concentrations en leucotriènes cystéinés (LTC4, LTD4 et LTE4) n'est décelée dans les urines de chats sensibilisés à BGA ou à HDMA (Norris *et al.*, 2003b). Les taux en leucotriènes cystéinés dans le liquide de LBA ne sont pas affectés dans les premières 48 heures (1, 4, 6, 8 et 48 heures) suivant une exposition à BGA, et sont significativement plus faibles que ceux d'animaux contrôles investigués selon les mêmes modalités. Cinq types de récepteurs membranaires aux leucotriènes ont été caractérisés chez l'homme : deux récepteurs spécifiques du LTB4 (BLT1 et BLT2) et trois récepteurs spécifiques des leucotriènes cystéinés (CysLT1, CysLT2, CysLT3) (Grimfeld et Just, 2002 ; Duroudier *et al.*, 2009). L'administration d'un

antagoniste des récepteurs CysLT1 (zafirlukast) à des chats exposés sur une base hebdomadaire à BGA, est sans effet sur l'éosinophilie bronchique, l'hyperréactivité bronchique à l'acétylcholine, les taux circulants et/ou locaux d'IgA, d'IgE et d'IgG spécifiques de l'allergène ou encore le profil phénotypique des lymphocytes circulants (Reinero *et al.*, 2005b). Même si les leucotriènes cystéinés sont physiologiquement actifs dans l'espèce féline, il semble que la voie de la 5-lipoxygénase est peu ou pas activée en réponse à une stimulation allergénique. La maladie naturelle rend compte d'observations similaires, les taux en LTE4 urinaire chez des patients félins suspects d'asthme allergique ne différant pas de ceux d'animaux contrôles (Mellema *et al.*, 1999). Qu'il soit induit expérimentalement ou spontané, l'asthme félin n'est de toute évidence pas le modèle animal le plus pertinent pour accroître les connaissances sur les leucotriènes en tant qu'acteurs de l'inflammation asthmatique ou cibles thérapeutiques potentielles chez l'homme.

Les marqueurs du stress oxydant

Le stress oxydant pulmonaire et ses effets potentiellement délétères sont aujourd'hui indissociables de la physiopathologie de l'asthme humain (Kirkham et Rahman, 2006). Parmi les marqueurs du stress oxydant pulmonaire les plus recherchés chez le patient asthmatique figurent le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) dans les exhalations condensées, l'oxyde nitrique (NO) dans l'air exhalé ou encore la 8-iso prostaglandine F₂ α (8-isoPGF₂ α) dans le liquide de LBA (Kirkham et Rahman, 2006).

Les isoprostanes sont des isomères de prostaglandines, générés *in situ* au niveau des membranes phospholipidiques, principalement par la peroxydation spontanée de l'acide arachidonique (Morrow et Roberts, 2002). La concentration en 8-isoPGF₂ α dans le liquide de LBA renseigne sur l'intensité des peroxydations lipidiques consécutives à un stress oxydant pulmonaire (Janssen, 2001 ; Morrow et Roberts, 2002). En réponse à une exposition aiguë à *Ascaris suum*, Kirschvink et collaborateurs (2007b) rapportent une augmentation significative des concentrations en 8-isoPGF₂ α dans le liquide de LBA, celles-ci revenant à la normale après une période de rémis-

sion de six semaines. À noter que les taux en neutrophiles et éosinophiles dans le liquide de LBA évoluent selon un profil similaire, suggérant que le stress oxydant pulmonaire se superpose à l'inflammation bronchique.

Lors d'un stimulus inflammatoire, les cellules phagocytaires (neutrophiles, macrophages, éosinophiles) génèrent, par réduction de l'oxygène, des anions superoxyde (O_2^-), lesquels se transforment en H_2O_2 soit spontanément soit sous l'action catalytique de la superoxyde dismutase (Kharitonov et Barnes, 2001). Le H_2O_2 traverse aisément les membranes biologiques, et peut diffuser à distance de son site de production pour se retrouver dans les fluides corporels, notamment le liquide épithélial tapissant la surface des voies aériennes. Chez le patient asthmatique, le H_2O_2 est classiquement mesuré dans le condensat de l'air exhalé car sa composition reflète celle du film liquidien tapissant les voies respiratoires (Kharitonov et Barnes, 2001 ; Molinier, 2005). En 2004, Sparkes et collaborateurs ont validé chez le chat une technique non-invasive de condensation de l'air exhalé tenant compte du caractère peu coopératif des animaux, ainsi qu'une méthode d'analyse du contenu en H_2O_2 dans les condensats. Le chat est placé sans tranquillisation préalable dans une chambre en plexiglas, l'air exhalé est extrait de la chambre par une pompe aspirante calibrée puis condensé sur les parois d'un tube métallique en U placé dans un bain d'eau glacée, la concentration en H_2O_2 dans les condensats étant finalement déterminée par spectrophotométrie d'absorption. Appliquée à des chats sensibilisés à *Ascaris suum*, cette technique révèle, après challenge allergénique, une augmentation significative des concentrations en H_2O_2 dans les exhalations condensées (Kirschvink *et al.*, 2005a). En outre, une corrélation positive et significative entre les taux en éosinophiles dans le liquide de LBA et les concentrations en H_2O_2 dans les exhalations condensées conduit à émettre l'hypothèse que l'éosinophile est la principale source cellulaire de H_2O_2 chez les chats rendus expérimentalement asthmatiques. Tel que le suggère également cette étude, le dosage du H_2O_2 dans les exhalations condensées est une technique prometteuse chez le chat pour l'investigation répétée et à long terme des processus inflammatoires et/ou oxydatifs des voies respiratoires inférieures.

Les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs tissulaires

Les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (MMPs) constituent une famille d'endopeptidases zinc-dépendantes, qui collectivement sont capables de dégrader l'ensemble des composants matriciels (interstitium, membranes basales). Elles sont synthétisées et sécrétées sous forme de zymogènes inactifs (pro-enzymes) et sont activées dans l'espace péri-cellulaire par clivage protéolytique (Demedts *et al.*, 2005 ; Gueders *et al.*, 2006). Ces enzymes sont regroupées en plusieurs sous-classes sur base d'homologies de structure ou spécificités de substrats : les collagénases, les gélatinases, les stromélysines, les matrilysines et les MMPs de type membranaire (Zinzindohoue *et al.*, 2005). Les MMPs sont impliquées dans la pathogénie de l'asthme humain, et plus particulièrement les gélatinases A (MMP-2) et B (MMP-9). Différentes méthodes de détection témoignent d'une activité et/ou d'une concentration accrue en MMP-2 et -9 dans le sang (Belleguic *et al.*, 2002), le sputum (Cataldo *et al.*, 2000 ; 2002a) et le liquide de LBA (Lemjabbar *et al.*, 1999 ; Kelly *et al.*, 2000) de patients asthmatiques. Plusieurs modèles murins d'asthme indiquent que l'inhibition expérimentale des MMP-2 et -9, par voie pharmacologique ou par invalidation génétique, permet de prévenir le développement de l'inflammation et de l'hyperréactivité bronchiques (Kumagai *et al.*, 1999 ; Cataldo *et al.*, 2002b ; Lee *et al.*, 2004). L'activité *in vivo* des MMPs est finement régulée par des inhibiteurs spécifiques, appelés inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs 1-4) ainsi que par d'autres inhibiteurs endogènes non spécifiques telle l' α_2 -macroglobuline présente dans les fluides extracellulaires (plasma, lymphe) (Gueders *et al.*, 2006). Plus que l'activité protéolytique intrinsèque des MMPs, c'est l'équilibre, ou plutôt le déséquilibre, entre ces protéases et leurs inhibiteurs qui conditionne les phénomènes inflammatoires et les lésions de remodelage bronchique qui caractérisent l'asthme (Mautino *et al.*, 1999 ; Atkinson et Senior, 2003 ; Corbel *et al.*, 2003).

Chez des chats sensibilisés à *Ascaris suum*, le liquide de LBA collecté après inhalation de l'allergène révèle une augmentation significative de l'activité gélatinolytique, strictement associée aux formes latentes des MMP-2 et

MMP-9, ainsi qu'une élévation substantielle des taux en neutrophiles et éosinophiles (Leemans *et al.*, 2007 ; Kirschvink *et al.*, 2007b). Par ailleurs, l'activité de la pro-MMP-9 est étroitement corrélée avec le nombre absolu de neutrophiles et d'éosinophiles. Aucune modification notable n'est décelée pour le TIMP-2. Tenant compte de ces éléments, il semblerait que, dans ce modèle d'asthme expérimental, la réponse inflammatoire allergique implique une digestion enzymatique de la matrice extracellulaire orchestrée notamment par les neutrophiles et les éosinophiles. L'activité pro- et anti-gélatinolytique dans le sérum n'est ni modifiée ni corrélée à celle mesurée dans le liquide de LBA, soulignant que les mesures sériques, moins invasives, ne reflètent pas les phénomènes lytiques sévissant à hauteur des poumons (Leemans *et al.*, 2007). Au terme d'une période de rémission de six semaines, l'activité pro-MMP-9 dans les poumons reste élevée alors que les paramètres de fonction pulmonaire, les images radiographiques et la cytologie du liquide de LBA reviennent à la normale (Kirschvink *et al.*, 2007b). Cette activité MMP-9 résiduelle suppose une agression permanente de la paroi bronchique persistant en dehors de tout contact allergénique et contribuant au développement insidieux du processus de remodelage bronchique.

4.2. Essais thérapeutiques et nouvelles perspectives de traitement

4.2.1. La cyclosporine A

L'intérêt thérapeutique de la cyclosporine A réside dans ses propriétés immunosuppressives, qui sont étroitement liées à sa capacité d'interagir avec des protéines intracytoplasmiques (cyclophilines) impliquées dans l'activation des lymphocytes T $CD4^+$ (Mahieu, 1996). Par ce mécanisme, elle inhibe la transcription des gènes codant pour les cytokines dérivées des cellules T, parmi lesquelles l'IL-2, dont la fonction principale est d'assurer l'expansion clonale des lymphocytes T activés par l'antigène (Murphy *et al.*, 2008).

Des essais de prolifération *in vitro* utilisant de l'IL-2 recombinante féline tendent à démontrer que l'IL-2 chez le chat exerce une action proliférative vis-à-vis des leucocytes sanguins

(Cozzi *et al.*, 1995). Les lymphocytes circulants isolés de chats sensibilisés et exposés à *Ascaris suum* sécrètent des quantités substantielles d'IL-2 après stimulation par la phytohémagglutinine. Lorsque ces conditions opératoires sont appliquées à des chats sensibilisés à *Ascaris suum* et traités à la cyclosporine A, la production *in vitro* d'IL-2 par les lymphocytes devient négligeable (Padrid *et al.*, 1996). Les effets de la cyclosporine A ont également été investigués *in vivo* chez ces chats sensibilisés à *Ascaris suum*, mais davantage pour explorer le rôle des lymphocytes T activés et de leurs produits de sécrétion dans la pathogénie de l'asthme que pour déterminer le bénéfice thérapeutique d'une administration de cyclosporine A chez le chat spontanément asthmatique. Cette démarche expérimentale a conditionné le protocole thérapeutique puisque les chats sensibilisés à *Ascaris suum* ont été traités avec des doses élevées de cyclosporine A (dose initiale de 10 mg/kg PO q12h) durant les deux semaines précédant la première épreuve d'inhalation allergénique, puis quotidiennement tout au long du protocole d'exposition chronique à l'allergène (six semaines). Le prétraitement à la cyclosporine A inhibe l'hyperréactivité bronchique à l'acétylcholine et l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires observées après la première provocation antigénique chez les sujets non traités. Il prévient également le développement de lésions de remodelage bronchique résultant de l'inhalation répétée de l'allergène (augmentation de l'épaisseur du muscle lisse bronchique, infiltration éosinophilique de la muqueuse bronchique, hypertrophie/hyperplasie des cellules calciformes et glandes sous-muqueuses) (Padrid *et al.*, 1996). Ces résultats sont certes encourageants, mais ne peuvent préjuger d'une efficacité comparable chez des sujets déjà malades, en particulier ceux confrontés à un déficit fonctionnel persistant, secondaire à des lésions de remodelage bronchique en général peu réversibles. Par ailleurs, même si son efficacité est avérée dans ce modèle préclinique d'asthme félin, la cyclosporine A n'a pas encore été étudiée sur des cas spontanés. Enfin, l'administration préventive de cyclosporine A chez le chat sensibilisé à *Ascaris suum* n'inhibe ni la libération mastocytaire d'histamine consécutive à l'inhalation de l'allergène ni la bronchocons-

triction aiguë en résultant (Mitchell *et al.*, 1998).

4.2.2. Les corticostéroïdes oraux et inhalés

Actuellement, la prise en charge thérapeutique des affections bronchiques à type d'asthme chez le chat repose essentiellement sur la mise en place d'une corticothérapie. Bien que les patients félins soient plus résistants aux effets secondaires associés à la prise de corticostéroïdes exogènes que leurs homologues canins, tous les chats ne tolèrent pas une corticothérapie systémique, surtout au long cours. Les effets indésirables observés chez le chat avec les voies orale ou parentérale incluent des troubles hépatiques et hémodynamiques, des anomalies de la formule leucocytaire, de la polyurie/polydipsie, de l'hyperadrénocorticisme iatrogénique et des effets suppressifs sur l'immunité à médiation cellulaire (Reinero *et al.*, 2006a ; Lowe *et al.*, 2008). L'aérosolthérapie permet d'accroître les concentrations en corticostéroïdes dans les tissus cibles tout en minimisant leur toxicité systémique. Sur cette base et compte tenu de la place de choix qu'ils occupent en médecine humaine dans le traitement anti-inflammatoire de l'asthme persistant (Rider et Craig, 2006), les corticostéroïdes inhalés ont fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques menés sur des modèles précliniques d'asthme félin. Les données en la matière reposent sur l'utilisation d'un inhalateur pressurisé à valve-doseuse (communément appelé aérosol-doseur), comme méthode d'administration intrapulmonaire. En l'état, ce dispositif ne peut s'appliquer aux carnivores domestiques car il exige une bonne coordination entre la délivrance du produit et l'inspiration. Pour pallier ces difficultés, l'aérosol-doseur est couplé à une chambre d'inhalation pédiatrique, elle-même reliée à un masque facial adapté aux spécificités anatomiques du chat. L'aérosol-doseur libère une dose précise de médicament dans la chambre d'inhalation, l'aérosol étant inhalé dès que l'animal inspire. Chez des chats sensibilisés à BGA et exposés à l'allergène sur une base hebdomadaire, l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires baisse dans des proportions équivalentes après un traitement prolongé à la prednisone orale (5 mg q12 h 2 semaines) ou au flunisolide inhalé (250 µg q12 h

2 semaines), avec un retour vers des valeurs considérées comme normales dans cette espèce (Reinero *et al.*, 2005b). Une étude dose-effet conduite dans des conditions expérimentales similaires indique que le propionate de fluticasone à la dose 44 µg (inhalé q12 h 3 semaines) est aussi efficace que des formulations plus fortement dosées (110 µg, 220 µg q12 h 3 semaines) pour supprimer l'inflammation bronchique (Cohn *et al.*, 2010). À noter qu'aucune des formulations testées n'a provoqué de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans un modèle d'exposition aiguë à *Ascaris suum*, l'inhalation conjointe de propionate de fluticasone (500 µg q12 h) et d'un agoniste β_2 -adrénergique à longue durée d'action, le salmétérol (50 µg q12 h), se traduit par une réduction marquée de l'inflammation bronchique, d'intensité comparable à celle d'une corticothérapie orale à base de prednisolone (1 mg/kg q12 h), alors qu'une monothérapie au propionate de fluticasone ne produit que des effets partiels. Le propionate de fluticasone, seul ou en traitement combiné, inhibe l'hyper-réactivité bronchique consécutive à l'inhalation de l'allergène (Leemans *et al.*, 2008b). Pris ensemble, ces résultats devraient inciter les généralistes à recourir aux corticostéroïdes inhalés pour contrôler l'inflammation et l'hyper-réactivité bronchiques chez les chats atteints d'affections bronchiques spontanées, spécialement ceux intolérants aux corticostéroïdes oraux ou souffrant de pathologies concomitantes (e.g., *diabetes mellitus*, insuffisance cardiaque congestive) pour lesquelles l'absorption systémique de fortes doses de corticostéroïdes oraux serait contre-indiquée. Combiner le salmétérol aux corticostéroïdes inhalés permet de potentialiser leurs effets anti-inflammatoires sans accroître les doses utilisées. Tant que son innocuité et son efficacité ne sont pas démontrées, le salmétérol en monothérapie n'est certainement pas à préconiser.

4.2.3. Les antisérotoninergiques, les antihistaminiques, les inhibiteurs de leucotriènes

La cyproheptadine à dose faible (2 mg PO q12h) ou élevée (5 mg PO q12h), la cétirizine (8 mg PO q12h) et le zafirlukast (10 mg PO q12h) ont été évalués dans des essais thérapeutiques randomisés, contrôlés par un pla-

cebo et menés en cross-over chez des chats sensibilisés et exposés à BGA sur une base hebdomadaire. Dans ces conditions expérimentales, les traitements susmentionnés sont sans effet sur l'hyperréactivité bronchique, l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires et les taux en IgA, IgE et IgG spécifiques de l'allergène mesurés dans le sérum et/ou le liquide de LBA (Reinero *et al.*, 2005b ; Schooley *et al.*, 2007). Ces échecs thérapeutiques soulèvent la question de la signification biologique des voies de signalisation inhibées par ces agents pharmacologiques dans la genèse et la pérennisation de l'inflammation asthmatique chez le chat. Aucun de ces antagonistes n'est donc à conseiller en monothérapie pour le traitement de fond des affections respiratoires félines à type d'asthme. Rappelons, qu'*in vitro*, la réponse anaphylactique à un antigène semble médiée par la libération d'histamine et de sérotonine et par les effets constricteurs de ces médiateurs sur le muscle lisse respiratoire (Lulich *et al.*, 1976 ; Padrid *et al.*, 1995b). Les antisérotinergiques et les antihistaminiques seraient sans doute plus indiqués pour atténuer la bronchoconstriction immédiate induite par l'allergène, mais ces perspectives thérapeutiques doivent encore être testées sur l'animal.

4.2.4. Les bronchodilatateurs par voie inhalée

Les bronchodilatateurs inhalés utilisés pour traiter les chats atteints d'affections bronchiques sont empruntés à la médecine humaine. Les posologies et protocoles thérapeutiques actuellement préconisés relèvent essentiellement de l'expérience de certains cliniciens, et nécessitent d'être validés dans des conditions expérimentales contrôlées. Les premières études dans ce domaine sont maintenant disponibles. Citons tout d'abord les résultats d'une étude pilote évaluant l'intensité et la durée de l'effet bronchoprotecteur de six médications inhalées à l'égard d'un bronchospasme induit par le carbachol chez le chat sain. Aux doses testées, le salbutamol (agoniste β_2 -adrénergique) et l'ipratropium bromide (anticholinergique) délivrés par nébulisation (respectivement 3,75 mg et 62,5 μ g) ou par un aérosol-doseur avec chambre d'inhalation (respectivement 100 μ g et 20 μ g) présentent des effets bronchoprotecteurs d'une durée n'excédant pas quatre à huit heures.

L'utilisation combinée de salbutamol et d'ipratropium bromide en aérosol-doseur aboutit à une synergie d'action et, en monothérapie, ces médications sont au moins aussi efficaces que celles nébulisées. Il ressort également de cette étude que le salmétérol administré par aérosol-doseur à la dose de 25 μ g exerce des effets bronchoprotecteurs soutenus, d'au moins 12 heures, mais d'intensité modérée (Leemans *et al.*, 2009). Cet essai préclinique met en exergue le potentiel thérapeutique des bronchodilatateurs administrés par aérosol-doseur pour la gestion à domicile des troubles respiratoires félines à type d'asthme. Néanmoins, les conditions naturelles sont souvent incompatibles avec une approche anticipative de la crise d'asthme, les traitements instaurés étant davantage à visée curative que prophylactique. À cet égard, une étude récente conduite par les mêmes investigateurs sur des chats sensibilisés à *Ascaris suum* explore les effets bronchodilatateurs du salbutamol (100 μ g aérosol-doseur) et de l'ipratropium bromide (20 μ g aérosol-doseur), administrés seuls ou en traitement combiné, vis-à-vis d'une bronchoconstriction induite par inhalation de l'allergène. Les résultats qui en découlent sont peu concluants, les médications testées étant d'une efficacité limitée pour lever le bronchospasme consécutif au contact allergénique (Leemans *et al.*, admis pour publication). En médecine humaine, les agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action, comme le salmétérol, constituent avec les corticostéroïdes inhalés la pierre angulaire du traitement de fond de l'asthme persistant, modéré à sévère (Rider et Craig, 2006). Chez des chats sensibilisés à *Ascaris suum*, l'inhalation préventive de salmétérol (50 μ g aérosol-doseur) est sans effet sur la survenue et l'intensité du bronchospasme induit par l'allergène (Bernaerts *et al.*, 2008). Néanmoins, il serait prématuré d'exclure les bronchodilatateurs inhalés de l'arsenal thérapeutique félin sur base de ces résultats négatifs. Au contraire, leur efficacité clinique présumée (Rozanski et Hoffman, 1999 ; Hirt et Dederichs, 2001) devrait inciter à élargir les champs d'investigation vers d'autres posologies, molécules et/ou méthodes d'administration.

Le salbutamol est un mélange racémique de deux molécules ayant la même formule chimique mais une disposition spatiale « en miroir » l'une par rapport à l'autre, appelées en pareille occurrence énantiomères. L'énantiomère R du salbutamol est l'énantiomère thérapeuti-

quement actif, responsable de l'activité bronchodilatatrice du mélange racémique. L'énantiomère S n'est pas inerte, au contraire, il serait doté de propriétés pro-inflammatoires et exacerberait l'hyperréactivité bronchique (Gupta et Singh, 2007). L'inhalation régulière des formes S- et racémique du salbutamol entraîne une élévation significative du nombre de neutrophiles dans le liquide de LBA de chats sains. Dans un modèle préclinique d'asthme félin, ces traitements sont associés à une augmentation significative du nombre d'éosinophiles dans le liquide de LBA et de l'activité de TNF- α (Reinero *et al.*, 2009b). Que ce soit dans l'espèce humaine ou chez le chat, le salbutamol, dans sa forme racémique, devrait être proscrit dans le traitement de fond de l'asthme, et son usage réservé à des interventions thérapeutiques ponctuelles telles que la levée d'une bronchoconstriction aiguë.

4.2.5. L'immunothérapie spécifique

Si les corticoïdes et les bronchodilatateurs constituent le traitement de premier choix de l'asthme félin, leur usage dans cette pathologie et les objectifs thérapeutiques poursuivis sont purement palliatifs. La désensibilisation, ou immunothérapie spécifique, représente le seul traitement étiologique et curatif des maladies allergiques, dont l'asthme. Chez le chat asthmatique, cette option thérapeutique est d'autant plus pertinente que dans cette espèce l'éviction allergénique est difficilement applicable en pratique. L'immunothérapie spécifique consiste en l'administration de doses progressivement croissantes d'extraits allergéniques de manière à susciter un état de tolérance immunologique et clinique vis-à-vis d'une exposition naturelle à l'allergène (Rolland *et al.*, 2009). Dans l'espèce féline, l'approche conventionnelle est un traitement au long cours comprenant une phase d'induction (injections hebdomadaires de doses croissantes d'allergènes) et une phase de maintenance (injections mensuelles d'une dose d'entretien) (Prost, 2008). La perte de motivation des propriétaires est un facteur limitant majeur du respect des protocoles d'immunothérapie, compte tenu de leurs longueurs, coûts et éventuels effets indésirables. Pour pallier ces difficultés, plusieurs protocoles standardisés de désensibilisation rapide (« *rush immunotherapy* ») ont été développés ces dernières années à partir des modèles expérimentaux d'asthme félin. La première étude fait état d'une procédure

de désensibilisation accélérée à BGA, par injections de doses croissantes d'allergènes étalées sur 48 heures. Des effets secondaires sont rapportés avec des fréquences variables : gonflement localisé au site d'injection (7/7), hyperthermie (3/7), tachypnée (4/7), tachycardie (2/7), vomissements (3/7), choc anaphylactique non léthal (1/7). L'éosinophilie bronchique chez les chats ayant été soumis au protocole d'immunothérapie diminue significativement avec le temps, alors que les taux circulants d'IgG spécifiques de l'allergène s'élèvent de façon substantielle dès le mois suivant. La réponse proliférative *in vitro* des lymphocytes sanguins à l'allergène et le taux de transcrits codant pour l'IL-2, l'IL-4 et l'IL-5 dans le liquide de LBA tendent à diminuer avec le temps, l'inverse étant décrit pour l'IFN- γ et l'IL-10 (Reinero *et al.*, 2006b). L'immunothérapie spécifique réduit l'inflammation bronchique par des mécanismes immunologiques qui restent hypothétiques et supposent une réorientation de la réponse cytokinique vers un profil de type Th1, une synthèse de cytokines immunosuppressives telles l'IL-10, une anergie lymphocytaire ou encore une production d'IgG spécifiques neutralisant les allergènes et bloquant la dégranulation mastocytaire IgE-dépendante. Une étude ultérieure conduite par le même groupe démontre que l'immunothérapie spécifique stimule la production d'IL-10 par les cellules mononucléées sanguines et confirme l'implication de cette cytokine dans les mécanismes de tolérance immunitaire à l'allergène (Lee-Fowler *et al.*, 2008).

L'ADN bactérien est doté de propriétés immunostimulantes liées à l'existence de séquences non méthylées de type 5' Cytosine-phosphodiester-Guanine 3' (motifs CpG), capables d'induire chez les vertébrés des réponses immunitaires Th1 cytotoxiques. Elles constituent véritablement un signal de « danger », prévenant l'organisme d'une invasion par un pathogène (Carpentier, 2005). L'administration d'oligonucléotides de synthèse portant des motifs CpG à des chats sensibilisés et exposés à BGA réduit l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires sans toutefois atténuer les signes cliniques de bronchospasme consécutifs à l'inhalation de l'allergène (Reinero *et al.*, 2005a). Un second protocole de désensibilisation rapide repose sur l'adjonction d'oligonucléotides contenant des motifs CpG à l'antigène immunisant. Il s'avère que l'inflammation bronchique, objectivée par le taux d'éosinophiles dans le liquide

de LBA, est fortement diminuée chez les chats sous immunothérapie adjuvée avec obtention de valeurs dans les limites de la normale chez 67 % des animaux. Cette procédure semble avoir un meilleur profil de tolérance que la précédente ; aucun choc anaphylactique n'est renseigné et les effets indésirables, lorsqu'ils sont présents, sont de moindre sévérité (Reinero *et al.*, 2008a).

Si l'immunothérapie par voie sous-cutanée a longtemps été considérée comme le traitement de référence des allergies respiratoires chez l'homme (rhinite, asthme), l'immunothérapie sublinguale s'est affirmée ces dernières années comme une alternative efficace et bien tolérée à la voie injectable (Abou Taam *et al.*, 2007). Le troisième protocole de désensibilisation rapide testé chez le chat fait appel à l'immunothérapie locale, mais par voie intranasale. Chez les chats sensibilisés et exposés à BGA, les réactions indésirables notées avec les protocoles d'immunothérapie par voie intranasale et par voie injectable diffèrent peu, de même que les effets supprimeurs sur l'éosinophilie bronchique. La voie injectable semble toutefois plus efficace car, à terme, 100 % des sujets étudiés sont indemnes de tout symptôme respiratoire après inhalation de l'allergène (Lee-Fowler *et al.*, 2009a).

Tous ces protocoles d'immunothérapie restent expérimentaux et doivent encore être validés dans des conditions pathologiques, ce qui requiert l'identification préalable du (des) allergène(s) auquel (auxquels) les chats sont naturellement sensibilisés. En pratique, ce n'est pas toujours possible ni évident (difficulté d'interprétation des tests cutanés, suspension de la corticothérapie en cours...). Cette difficulté majeure serait cependant en voie d'être contournée. Une étude préliminaire menée sur des chats sensibilisés et exposés à HDMA indique qu'une désensibilisation rapide contre un antigène (BGA) différent de l'antigène inducteur diminue l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires, suggérant ainsi la mise en place d'une protection croisée vis-à-vis d'autres allergènes (Reinero *et al.*, 2008b).

Les protocoles d'immunothérapie rapide semblent prometteurs mais doivent encore être validés sur le plan clinique. Une étude récente portant sur 12 cas d'asthme allergique spontané pour lesquels une recherche d'allergènes a été conduite et un protocole d'immunothérapie spécifique (approche conventionnelle) mis en place indique une rémission totale chez huit patients (67 %) six à

neuf mois après initiation du traitement. Néanmoins, tous les chats de cette étude se sont vus prescrire en parallèle une thérapie inhalée à base de bronchodilatateurs et corticoïdes, de sorte que le risque d'une évaluation biaisée de l'impact réel de l'immunothérapie n'est pas négligeable (Prost, 2008).

4.2.6. Les produits nutraceutiques

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série omega-3 (AGPI-LC n-3), tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA ; 20:5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA ; 22:6n-3), sont potentiellement anti-inflammatoires. Ils s'intègrent dans les membranes phospholipidiques aux dépens de l'acide arachidonique, et diminuent ainsi la disponibilité de ce dernier comme substrat pour la production *in situ* d'eicosanoïdes pro-inflammatoires. Outre cet effet de compétition, les AGPI-LC n-3 favorisent la synthèse de médiateurs essentiels à la phase résolutive de l'inflammation comme la résolvine et la protectine et modulent l'expression de gènes impliqués dans la cascade inflammatoire (Calder, 2006). Chez le chat sensibilisé à *Ascaris suum*, l'ingestion quotidienne durant quatre semaines d'huile de poisson, source importante d'AGPI-LC n-3, prévient l'hyperréactivité bronchique consécutive à l'inhalation de l'allergène mais est sans effet sur l'inflammation bronchique (Kirschvink *et al.*, 2006a). Une seconde étude testant, selon des modalités similaires, un complément alimentaire enrichi en AGPI-LC n-3 et en antioxydants (lutéoline) démontre en plus une augmentation significative des taux en lipoxine A4 dans le liquide de LBA (Leemans *et al.*, 2010). Sans établir de lien causal direct, cette étude suggère néanmoins que le complément nutritionnel stimule la synthèse locale de lipoxines, molécules endogènes aux propriétés anti-inflammatoires, dérivées de l'acide arachidonique et formées par l'action combinée de différents types cellulaires et de leur lipoxygénase respective.

4.2.7. Autres approches thérapeutiques : le tripeptide feG-COOH

Les glandes salivaires submandibulaires produisent de nombreux peptides dont les propriétés physiologiques ne sont pas confinées au seul tractus gastro-intestinal. Un dérivé synthétique de ces peptides salivaires, feG-COOH, a

pour effet potentiel de limiter l'hyper-réactivité et l'inflammation bronchiques induites chez des rats par sensibilisation et exposition à l'ovalbumine (Dery *et al.*, 2004).

Chez des chats sensibilisés à BGA, l'administration d'une dose unique de feG-COOH (1 mg/kg PO) avant stimulation allergénique inhibe partiellement le développement d'une inflammation éosinophilique des voies respiratoires, mais n'affecte en rien la production locale de cytokines représentatives de l'équilibre immunitaire Th1/Th2 (IFN- γ pour la réponse lymphocytaire Th1 et IL-4 pour la réponse Th2) (Declue *et al.*, 2009). Dans des conditions d'exposition chronique à BGA, ni l'inflammation éosinophilique sous-jacente des voies respiratoires ni les signes cliniques d'obstruction bronchique associés à l'inhalation de l'allergène ne sont significativement atténués par un traitement prolongé aux feG-COOH (1 mg/kg PO q24h 2 semaines) (Eberhardt *et al.*, 2009). Une étude conduite chez le rat tend à démontrer que les feG-COOH réduisent l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 à la surface des éosinophiles, un récepteur membranaire nécessaire à leur transmigration du compartiment vasculaire vers les voies aériennes (Dery *et al.*, 2004). Cette hypothèse mécanistique semble transposable aux chats sensibilisés à BGA, en particulier au modèle d'exposition aiguë à l'allergène, mais ne s'applique cependant pas au modèle d'exposition chronique, probablement parce que l'inflammation qui en résulte est un phénomène plus complexe rassemblant une multitude de voies de signalisation étroitement intriquées. Inhiber l'une d'elle (e.g., expression d'ICAM-1), et d'autres seront stimulées en retour pour entretenir le processus inflammatoire en cours.

5. CONCLUSIONS

La connaissance du syndrome « asthme du chat » est longtemps restée intimement liée à la maladie humaine. Les modèles expérimentaux d'asthme félin constituent un appoint précieux à la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie naturelle qui affecte le chat et à l'identification de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine. Il n'en demeure pas moins que cette approche de la maladie naturelle est trop souvent réductrice et confine les affections bronchiques idiopathiques du chat à la seule existence de l'asthme

allergique, alors qu'aucune preuve scientifique formelle en faveur d'une étiologie allergique n'est démontrée à ce jour.

Du fait d'une ventilation collatérale bien développée, le chat ne manifeste des signes cliniques d'asthme qu'à un stade avancé de la pathologie, ce qui mène probablement à un diagnostic tardif et à une sous-estimation de son incidence dans la population féline. Les nouveaux moyens d'investigation ouvrent des perspectives intéressantes, dès lors qu'un diagnostic et un traitement précoces, s'avéreront plus efficaces qu'une prise en charge tardive de la maladie.

Une stratégie thérapeutique pleinement adaptée ciblera tant la composante obstructive de la maladie, et les signes cliniques de dyspnée associés, que sa composante inflammatoire sous-jacente. De la pathogénie de l'asthme félin, ressort toute l'importance de dominer l'obstruction récurrente des voies respiratoires. Comme le souligne la formule de Poiseuille ($R = 8 \mu\text{L}/r^4$), toute réduction, même restreinte, du diamètre des conduits aériens accroît considérablement la résistance à l'écoulement de l'air. Inversement, la levée d'un bronchospasme devrait améliorer nettement l'état clinique de l'animal. Dans les modèles précliniques d'asthme félin, les traitements bronchodilatateurs par inhalation ont été peu concluants. Les exclure de l'arsenal thérapeutique félin serait cependant prématuré au vu de leur efficacité clinique présumée et de la nécessité parfois vitale de lever le bronchospasme. Rappelons également que les voies respiratoires des chats atteints d'affections bronchiques à type d'asthme sont le siège d'une inflammation chronique évolutive, que le patient soit symptomatique ou non. À cet égard, les corticostéroïdes inhalés sont des outils de choix car ils possèdent un profil d'efficacité comparable et un profil de tolérance bien supérieur aux stéroïdes oraux.

L'usage des modèles expérimentaux d'asthme félin est peu répandu et souvent restreint à la recherche biomédicale vétérinaire. Ces modèles sont maintenant reconnus comme modèles de l'asthme allergique humain et l'espèce féline comme la seule espèce à développer naturellement une entité pathologique qui s'apparente à l'asthme de l'homme. Le modèle du chat offre également l'avantage d'une investigation simultanée et répétée de la fonction pulmonaire et de l'inflammation bronchique chez le même individu, et permet

d'assurer un suivi précis de la maladie depuis la phase de sensibilisation initiale à l'allergène jusqu'aux lésions évolutives de remodelage bronchique. Ces atouts font de l'asthme induit chez le chat un modèle d'intérêt pour l'étude de la maladie chez l'homme. Néanmoins, garantir un service optimal à la santé humaine nécessite d'appréhender les limites de ce modèle (e.g., voie de la 5-lipoxygénase peu active) et d'en tenir compte dans les choix expérimentaux et dans l'extrapolation des résultats à l'espèce humaine.

New insights in feline asthma SUMMARY

The cat is the only animal species that spontaneously develops a clinical entity closely similar to human allergic asthma and commonly referred to as "feline asthma". Feline asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways characterised by intermittent respiratory distress due to bronchoconstriction, non-specific bronchial hyperresponsiveness and airway remodeling at latter stages (e.g., epithelial erosions, smooth muscle hypertrophy, glandular hyperplasia). The molecular and cellular mechanisms that initiate and sustain naturally occurring feline asthma are not yet elucidated, although there is strong speculation that feline asthma is allergic in origin. Based on experimental sensitisation to allergens, models of feline asthma mimic many clinical, functional and lesional features of the naturally developing condition and provide further support in favour of the allergic hypothesis. Moreover, development and implementation of feline asthma models have greatly facilitated the search for novel therapies. This review resumes the current knowledge about naturally occurring feline asthma and addresses the contribution of experimental models to disease physiopathology, diagnosis and treatment.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOU TAAM R., DE BLIC J., LE BOURGEOIS M., KARILA C., SCHEINMANN P. What's new in respiratory medicine and pediatric allergy. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2007, **47**, 84-88.
- ADAMAMA-MORAITOU K.K., PATSIKAS M.N., KOUTINAS A.F. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, **6**, 227-233.
- AIZAWA H., TANAKA H., SAKAI J., TAKATA S., HARA N., ITO Y. L-NAME-sensitive and -insensitive nonadrenergic noncholinergic relaxation of cat airway in vivo and in vitro. *Eur. Respir. J.*, 1997, **10**, 314-321.
- AIZAWA H., TAKATA S., INOUE H., MATSUMOTO K., KOTO H., HARA N. Role of nitric oxide released from iNANC neurons in airway responsiveness in cats. *Eur. Respir. J.*, 1999, **13**, 775-780.
- ALTIERE R.J., DIAMOND L. Comparison of vasoactive intestinal peptide and isoproterenol relaxant effects in isolated cat airways. *J. Appl. Physiol.*, 1984, **56**, 986-992.
- ARBES S.J., GERGEN P.J., VAUGHN B., ZELDIN D.C. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, **120**, 1139-1145.
- ATKINSON J.J., SENIOR R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2003, **28**, 12-24.
- BARNES N.C., PIPER P.J., COSTELLO J.F. Comparative effects of inhaled leukotriene C4, leukotriene D4, and histamine in normal human subjects. *Thorax*, 1984, **39**, 500-504.
- BARNES P.J. Histamine and serotonin. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2001, **14**, 329-339.
- BART M., GUSCETTI F., ZURBRIGGENA., POSPISCHIL A., SCHILLER I. Feline infectious pneumonia: a short literature review and a retrospective immunohistological study on the involvement of *Chlamydia* spp. and distemper virus. *Vet. J.*, 2000, **159**, 220-230.
- BAY J.D., JOHNSON, L.R. Feline Bronchial Disease/Asthma. In : King L.G. (Eds.), *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. Saunders : Saint-Louis, 2004, 388-396.
- BELLEGUIC C., CORBEL M., GERMAIN N., LENA H., BOICHOT E., DELAVAL P.H., LAGENTE V. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy*, 2002, **32**, 217-223.
- BENAYOUN L., PRETOLANI M. Le remodelage bronchique dans l'asthme: mécanismes et enjeux thérapeutiques. *Méd. Sci.*, 2003, **19**, 319-326.
- BERNAERTS F., MERVEILLE A., BOLOGNIN M., LEEMANS J., GUSTIN P., KIRSCHVINK N., CLERCX C. Investigation of airway reactivity by barometric whole body plethysmography in cats with spontaneous bronchial disease. In : *Proceedings of the 24th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society*, Jena, Germany, 8-10 octobre 2006, 2006, p.63-64.
- BERNAERTS F., LEEMANS J., KIRSCHVINK N., CLERCX C., GUSTIN P. Clinical and functional responses to inhaled salmeterol in experimentally asthmatic cats with allergen-induced bronchospasm. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008, **22**, 1462.
- BISGAARD H., LERCHE A., KRISTENSEN J.K. Leukotriene- and histamine-induced increases in vascular permeability and interstitial transport in the skin. *J. Invest Dermatol.*, 1985, **84**, 427-429.
- BISGAARD H., PEDERSEN M. SRS-A leukotrienes decrease the activity of human respiratory cilia. *Clin. Allergy*, 1987, **17**, 95-103.
- BLABER L.C., FRYER A.D. The response of cat airways to histamine in vivo and in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 1985, **84**, 309-316.
- BLOEMEN K., VERSTRAELEN S., VAN DEN H.R., WITTERS H., NELISSEN I., SCHOETERS G. The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol. Lett.*, 2007, **113**, 6-18.
- BORSON D.B., BROKAW J.J., SEKIZAWA K., MCDONALD D.M., NADEL J.A. Neutral endopeptidase and neurogenic inflammation in rats with respiratory infections. *J. Appl. Physiol.*, 1989, **66**, 2653-2658.
- BOUSQUET J., DEMOLY P., VIGNOLA A.M., GODARD P., MICHEL F.B. New concepts in asthma. *Méd. Sci.*, 1999, **15**, 823-832.
- BOUSQUET J., JEFFERY P.K., BUSSE W.W., JOHNSON M., VIGNOLA A.M. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, **161**, 1720-1745.
- BRAMAN S.S. The global burden of asthma. *Chest*, 2006, **130**, 4S-12S.
- BUSSE W., ELIAS J., SHEPPARD D., BANKS-SCHLEGEL S. Airway remodeling and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, **160**, 1035-1042.
- BUSSE W.W., LEMANSKE R.F. Asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2001, **344**, 350-362.
- CALDER P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2006, **75**, 197-202.
- CARON I., CARIOTO L. L'asthme félin... une maladie à vous couper le souffle! *Can. Vet. J.*, 2003, **44**, 654-656.
- CARPENTIER A.F. Immunothérapie des cancers par oligonucléotides immunostimulants. *Méd. Sci.*, 2005, **21**, 73-77.
- CATALDO D., MUNAUT C., NOELA., FRANKENNE F., BARTSCH P., FOIDART J.M., LOUIS R. MMP-2- and MMP-9-linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2000, **123**, 259-267.

- CATALDO D.D., BETTIOL J., NOEL A., BARTSCH P., FOIDART J.M., LOUIS R. Matrix metalloproteinase-9, but not tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, increases in the sputum from allergic asthmatic patients after allergen challenge. *Chest*, 2002a, **122**, 1553-1559.
- CATALDO D.D., TOURNOY K.G., VERMAELEN K., MUNAUT C., FOIDART J.M., LOUIS R., NOELA., PAUWELS R.A. Matrix metalloproteinase-9 deficiency impairs cellular infiltration and bronchial hyperresponsiveness during allergen-induced airway inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2002b, **161**, 491-498.
- CENTERS A., RANDOLPH J.F., ERB H.N., REITER S. Eosinophilia in the cat: a retrospective study of 312 cases (1975 to 1986). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1990, **26**, 349-358.
- CHAND N., EYRE P. Atypical (relaxant) response to histamine in cat bronchus. *Agents Actions*, 1977a, **7**, 183-190.
- CHAND N., EYRE P. Autacoid and anaphylactic reactivity of pulmonary and hepatic smooth musculature of the cat. *Eur. J. Pharmacol.*, 1977b, **45**, 213-220.
- CHAND N. Reactivity of isolated trachea, bronchus and lung strip of cats of carbachol, 5-hydroxytryptamine and histamine: evidence for the existence of methysergide-sensitive receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 1981, **73**, 853-857.
- CHANDLER J.C., LAPPIN M.R. Mycoplasma respiratory infections in small animals: 17 cases (1988-1999). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2002, **38**, 111-119.
- CHRISTIE P.E., TAGARI P., FORD-HUTCHINSON A.W., BLACK C., MARKENDORF A., SCHMITZ-SCHUMANN M., LEE T.H. Increased urinary LTE4 excretion following inhalation of LTC4 and LTE4 in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.*, 1994, **7**, 907-913.
- COHN L., ELIAS J.A., CHUPP G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004, **22**, 789-815.
- COHN L.A., DECLUE A.E., COHEN R.L., REINERO C.R. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J. Feline Med. Surg.*, 2010, **12**, 91-96.
- COOPER E.S., SYRING R.S., KING L.G. Pneumothorax in cats with a clinical diagnosis of feline asthma: 5 cases (1990-2000). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2003, **13**, 95-101.
- CORBEL M., CAULET-MAUGENDRE S., GERMAIN N., LAGENTE V., BOICHOT E. Enhancement of gelatinase activity during development of subepithelial fibrosis in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, **33**, 696-704.
- CORCORAN B.M., FOSTER D.J., FUENTES V.L. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J. Small Anim. Pract.*, 1995, **36**, 481-488.
- COZZI P.J., PADRID P., TOMPKINS M.B., ALEGRE M.L., TAKEDA J., LEFF A.R. Bioactivity of recombinant feline interleukin-2 on human and feline leukocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1995, **48**, 27-33.
- CRESTANI B., AUBIER M. Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme. *Encycl. Médico-Chir.*, 1998, **6-039-A-45**.
- DECLUE A.E., SCHOOLEY E., NAFE L.A., REINERO C.R. feG-COOH blunts eosinophilic airway inflammation in a feline model of allergic asthma. *Inflamm. Res.*, 2009, **58**, 457-462.
- DEMEDTS I.K., BRUSSELLE G.G., BRACKE K.R., VERMAELEN K.Y., PAUWELS R.A. Matrix metalloproteinases in asthma and COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2005, **5**, 257-263.
- DERY R.E., ULANOVA M., PUTTAGUNTA L., STENTON G.R., JAMES D., MERANI S., MATHISON R., DAVISON J., BEFUS A.D. Frontline: inhibition of allergen-induced pulmonary inflammation by the tripeptide feG: a mimetic of a neuro-endocrine pathway. *Eur. J. Immunol.*, 2004, **34**, 3315-3325.
- DIAMOND L., O'DONNELL M. A nonadrenergic vagal inhibitory pathway to feline airways. *Science*, 1980, **208**, 185-188.
- DIAMOND L., O'DONNELL M. A comparative study of two parasympatholytic bronchodilator agents: ipratropium bromide and diphemanil methylsulfate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1981, **216**, 1-5.
- DIAMOND L., SZAREK J.L., GILLESPIE M.N., ALTIERE R.J. In vivo bronchodilator activity of vasoactive intestinal peptide in the cat. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, **128**, 827-832.
- DURHAM S.R., CHURCH M.K. Principles of allergy diagnosis. In : Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. (Eds.), Allergy. Second Edition. Mosby : London, 2001, 3-16.
- DUROUDIER N.P., TULAH A.S., SAYERS I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy. *Allergy*, 2009, **64**, 823-839.
- DYE J.A., MCKIERNAN B.C., ROZANSKI E.A., HOFFMANN W.E., LOSONSKY J.M., HOMCO L.D., WEISIGER R.M., KAKOMA I. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 1996, **10**, 385-400.
- EBERHARDT J.M., DECLUE A.E., REINERO C.R. Chronic use of the immunomodulating tripeptide feG-COOH in experimental feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2009, **132**, 175-180.
- FOSTER S.F., BARRS V.R., MARTIN P., MALIK R. Pneumonia associated with *Mycoplasma* spp in three cats. *Aust. Vet. J.*, 1998, **76**, 460-464.
- FOSTER S.F., ALLAN G.S., MARTIN P., ROBERTSON I.D., MALIK R. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995-2000). *J. Feline Med. Surg.*, 2004a, **6**, 181-188.
- FOSTER S.F., MARTIN P., BRADDOCK J.A., MALIK R. A retrospective analysis of feline

- bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995-2000). *J. Feline Med. Surg.*, 2004b, **6**, 189-198.
- GADBOIS J., D'ANJOU M.A., DUNN M., ALEXANDER K., BEAUREGARD G., D'ASTOUS J., DE C.M., BRETON L., BEAUCHAMP G. Radiographic abnormalities in cats with feline bronchial disease and intra- and interobserver variability in radiographic interpretation: 40 cases (1999-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2009, **234**, 367-375.
- GILBERT S., HALLIWELL R.E. Feline immunoglobulin E: induction of antigen-specific antibody in normal cats and levels in spontaneously allergic cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998, **63**, 235-252.
- GRAYBAR G.B., HARRINGTON J.K., COWEN K.H., SPANNHAKE E.W., HYMAN A.L., MCNAMARA D.B., KADOWITZ P.J. Cyclooxygenase mediated airway response to leukotriene D4 in the cat. *Prostaglandins*, 1986, **31**, 167-177.
- GREENLEE P.G., ROSZEL J.F. Feline bronchial cytology: histologic/cytologic correlation in 22 cats. *Vet. Pathol.*, 1984, **21**, 308-315.
- GRIMFELD A., JUST J. Anti-leukotrienes and asthma. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2002, **42**, 50-56.
- GUEDERS M.M., FOIDART J.M., NOEL A., CATALDO D.D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, **533**, 133-144.
- GUPTA M.K., SINGH M. Evidence based review on levosalbutamol. *Indian J. Pediatr.*, 2007, **74**, 161-167.
- HALLIWELL R.E.W. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1997, **33**, 282-288.
- HALLOY D.J., KIRSCHVINK N.A., VINCKE G.L., HAMOIR J.N., DELVAUX F.H., GUSTIN P.G. Whole body barometric plethysmography: a screening method to investigate airway reactivity and acute lung injuries in freely moving pigs. *Vet. J.*, 2004, **168**, 276-284.
- HAMELMANN E., SCHWARZE J., TAKEDA K., OSHIBA A., LARSEN G.L., IRVIN C.G., GELFAND E.W. Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, **156**, 766-775.
- HAWKINS E.C., DENICOLA D.B. Collection of bronchoalveolar lavage fluid in cats, using an endotracheal tube. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**, 855-859.
- HAWKINS E.C., KENNEDY-STOSKOPF S., LEVY J., MEUTEN D.J., CULLINS L., DENICOLA D., TOMPKINS W.A., TOMPKINS M.B. Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, **55**, 795-802.
- HEBERT M.J., TAKANO T., HOLTHOFER H., BRADY H.R. Sequential morphologic events during apoptosis of human neutrophils: modulation by lipoxygenase-derived eicosanoids. *J. Immunol.*, 1996, **157**, 3105-3115.
- HIRT R.A., DEDERICHS D. Quantitation of bronchoconstriction and response to nebulized beta2-bronchodilators in spontaneously occurring feline asthma. In : Proceedings of the 7th Annual Meeting of the Federation of European Companion Animal Veterinary Associations, Berlin, Germany, 25-28 octobre 2001, 2001, 41-42.
- HIRT R.A., GUETL A., GILLE L. Oxidant-antioxidant balance and the role of oxidative stress in feline asthma. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 387.
- HIRT R.A., DEDERICHS D., BOEHLER A., HOFFMAN A.M. Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2003, **64**, 26-31.
- HOFFMAN A.M., DHUPA N., CIMETTI L. Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 1487-1492.
- HOLGATE S.T., PETERS-GOLDEN M., PANETTIERI R.A., HENDERSON W.R. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, **111**, S18-S34.
- HOLT P.G., MACAUBAS C., STUMBLES P.A., SLY P.D. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*, 1999, **402**, B12-B17.
- IRVIN C.G., MARTIN R.R., MACKLEM P.T. Nonpurinergic nature and efficacy of nonadrenergic bronchodilation. *J. Appl. Physiol.*, 1982, **52**, 562-569.
- JANSSEN L.J. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2001, **280**, L1067-L1082.
- JHUO Y.A., HUANG H.P. Clinical application of barometric whole-body plethysmography and bronchoprovocation test in feline bronchial disease. In : Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum and Canadian Veterinary Medical Association Convention, Montreal, Canada, 3-6 juin 2009, 2009, p.771.
- KELLY E.A., BUSSE W.W., JARJOUR N.N. Increased matrix metalloproteinase-9 in the airway after allergen challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, **162**, 1157-1161.
- KHARITONOV S.A., BARNES P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, **163**, 1693-1722.
- KIRKHAMPTON, RAHMANI. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol. Ther.*, 2006, **111**, 476-494.
- KIRSCHVINK N., MARLIN D., DELVAUX F., LEEMANS J., CLERCX C., SPARKES A., GUSTIN P. Collection of exhaled breath condensate and analysis of hydrogen peroxide

- as a potential marker of lower airway inflammation in cats. *Vet. J.*, 2005a, **169**, 385-396.
- KIRSCHVINK N., VINCKE G., ONCLINX C., PECK M.J., GUSTIN P. Comparison between pulmonary resistance and Penh in anaesthetised rats with tracheal diameter reduction and after carbachol inhalation. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2005b, **51**, 123-128.
- KIRSCHVINK N., LEEMANS J., DELVAUX F., DE MOFFARTS B., CLERCX C., GUSTIN P. Effect of omega-3 fatty acid supplementation (fish oil) on bronchial reactivity, airway inflammation and oxidative stress markers in a feline model of asthma. In : Proceedings of the 16th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals, Amsterdam, Netherlands, 14-16 septembre 2006, 2006a, p.200-201.
- KIRSCHVINK N., LEEMANS J., DELVAUX F., SNAPS F., JASPART S., EVRARD B., DELATTRE L., CAMBIER C., CLERCX C., GUSTIN P. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2006b, **8**, 45-54.
- KIRSCHVINK N., LEEMANS J., DELVAUX F., SNAPS F., MARLIN D., SPARKES A., CLERCX C., GUSTIN P. Non-invasive assessment of growth, gender and time of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet. J.*, 2006c, **172**, 446-454.
- KIRSCHVINK N., KERSNAK E., LEEMANS J., DELVAUX F., CLERCX C., SNAPS F., GUSTIN P. Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: radiographic and cytologic correlation. *Vet. J.*, 2007a, **174**, 644-651.
- KIRSCHVINK N., LEEMANS J., DELVAUX F., SNAPS F., CLERCX C., GUSTIN P. Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *Vet. J.*, 2007b, **174**, 541-553.
- KIRSCHVINK N., LEEMANS J., DELVAUX F., SNAPS F., CLERCX C., GUSTIN P. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet. J.*, 2007c, **173**, 343-352.
- KUMAGAI K., OHNO I., OKADA S., OHKAWARA Y., SUZUKI K., SHINYA T., NAGASE H., IWATA K., SHIRATO K. Inhibition of matrix metalloproteinases prevents allergen-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *J. Immunol.*, 1999, **162**, 4212-4219.
- LAMB C.R. The canine and feline lung. In : Thrall D.E. (Eds.), Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. Saunders Elsevier : Saint-Louis, 2007, 591-608.
- LEE E., LINDO T., JACKSON N., MENG-CHOONG L., REYNOLDS P., HILL A., HASWELL M., JACKSON S., KILFEATHER S. Reversal of human neutrophil survival by leukotriene B(4) receptor blockade and 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein inhibitors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, **160**, 2079-2085.
- LEE K.S., JIN S.M., KIM S.S., LEE Y.C. Doxycycline reduces airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, **113**, 902-909.
- LEE-FOWLER T.M., DECLUE A.E., REINERO C.R. Interleukin-10 producing cells from cats with experimental asthma receiving allergen-specific immunotherapy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008, **22**, 1461-1462.
- LEE-FOWLER T.M., COHN L.A., DECLUE A.E., SPINKA C.M., REINERO C.R. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2009a, **129**, 49-56.
- LEE-FOWLER T.M., COHN L.A., REINERO C.R. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2009b, **132**, 46-52.
- LEEMANS J., KIRSCHVINK N., CLERCX C., GUSTIN P. Pro- and antigelatinolytic activities in the serum and airways of cats with experimentally-induced asthma. In : Proceedings of the 25th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, Lafayette (IN), USA, 11-13 octobre 2007, 2007.
- LEEMANS J., CAMBIER C., CLERCX C., KIRSCHVINK N., GUSTIN P. Involvement of lipid peroxidation and lipoxygenase pathway in allergen-induced inflammation in cats. *Acta Physiol.*, 2008a, **192** : Suppl **662**, P-09.
- LEEMANS J., KIRSCHVINK N., CAMBIER C., CLERCX C., GUSTIN P. Oral and inhaled corticosteroids decrease eosinophilic airway inflammation and bronchial reactivity in *Ascaris suum*-sensitized and challenged cats. In : Proceedings of the 26th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, Oklahoma City (OK), USA, 29 octobre - 1^{er} novembre 2008, 2008b.
- LEEMANS J., KIRSCHVINK N., BERNAERTS F., CLERCX C., CAMBIER C., GUSTIN P. A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet. J.*, 2009, **180**, 236-245.
- LEEMANS J., KIRSCHVINK N., CLERCX C., CAMBIER C., GUSTIN P. Functional response to inhaled salbutamol and/or ipratropium bromide in *Ascaris suum*-sensitized cats with allergen-induced bronchospasms. *Vet. J.*, accepté pour publication.
- LEEMANS J., CAMBIER C., CHANDLER T., BILLEN F., CLERCX C., KIRSCHVINK N., GUSTIN P. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with

- experimentally-induced asthma. *Vet. J.*, 2010, **184**, 111-114.
- LEMJABBAR H., GOSSET P., LAMBLIN C., TILLIE I., HARTMANN D., WALLAERT B., TONNEL A.B., LAFUMA C. Contribution of 92 kDa gelatinase/type IV collagenase in bronchial inflammation during status asthmaticus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, **159**, 1298-1307.
- LIEBERMAN D., LIEBERMAN D., PRINTZ S., BEN-YAAKOV M., LAZAROVICH Z., OHANA B., FRIEDMAN M.G., DVOSKIN B., LEINONEN M., BOLDUR I. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, **167**, 406-410.
- LOWE A.D., CAMPBELL K.L., GRAVES T. Glucocorticoids in the cat. *Vet. Dermatol.*, 2008, **19**, 340-347.
- LULICH K.M., MITCHELL H.W., SPARROW M.P. The cat lung strip as an in vitro preparation of peripheral airways: a comparison of beta-adrenoceptor agonists, autacoids and anaphylactic challenge on the lung strip and trachea. *Br. J. Pharmacol.*, 1976, **58**, 71-79.
- LUNDBERG J.M., HOKFELT T., MARTLING C.R., SARIA A., CUELLO C. Substance P-immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell Tissue Res.*, 1984, **235**, 251-261.
- MAHIEU P. Cyclosporine A (Sandimmun). *Rev. Méd. Liege*, 1996, **51**, 107-110.
- MAÏ W., O'BRIEN R., SCRIVANI P., PORAT-MOSENCO Y., TOBIN E., SEILER G., MCCONNELL F., SCHWARZ T., ZWINGENBERGER A. The Lung parenchyma. In : Schwarz T., Johnson V. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Thoracic Imaging*. British Small Animal Veterinary Association (BSAVA) : Gloucester (UK), 2008, 242-320.
- MAROM Z., SHELHAMER J.H., BACH M.K., MORTON D.R., KALINER M. Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, **126**, 449-451.
- MARTINEZ F.D. Trends in asthma prevalence, admission rates, and asthma deaths. *Respir. Care*, 2008, **53**, 561-565.
- MASOLI M., FABIAN D., HOLT S., BEASLEY R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004, **59**, 469-478.
- MAUTINO G., CAPONY F., BOUSQUET J., VIGNOLA A.M. Balance in asthma between matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, **104**, 530-533.
- MCCARTHY G.M., QUINN P.J. Bronchoalveolar lavage in the cat: cytological findings. *Can. J. Vet. Res.*, 1989, **53**, 259-263.
- MCKIERNAN B.C., DYE J.A., ROZANSKI E.A. Tidal breathing flow-volume loops in healthy and bronchitic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 1993, **7**, 388-393.
- MELLEMA M.S., GERSHWIN L.J., NORRIS C.R. Urinary leukotriene E4 levels in cats with allergic bronchitis. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, **13**, 259.
- MITCHELL R.W., NDUKWU I.M., LEFF A.R., PADRID P.A. Muscarinic hyperresponsiveness of antigen-sensitized feline airway smooth muscle in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 672-676.
- MITCHELL R.W., COZZI P., NDUKWU I.M., SPAETHE S., LEFF A.R., PADRID P.A. Differential effects of cyclosporine A after acute antigen challenge in sensitized cats in vivo and ex vivo. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, **123**, 1198-1204.
- MIURA M., INOUE H., ICHINOSE M., KIMURA K., KATSUMATA U., TAKISHIMA T. Effect of nonadrenergic noncholinergic inhibitory nerve stimulation on the allergic reaction in cat airways. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, **141**, 29-32.
- MIURA M., ICHINOSE M., KIMURA K., KATSUMATA U., TAKAHASHI T., INOUE H., TAKISHIMA T. Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, **145**, 70-74.
- MIYAHARA N., MIYAHARA S., TAKEDA K., GELFAND E.W. Role of the LTB4/BLT1 pathway in allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. *Allergol. Int.*, 2006, **55**, 91-97.
- MOHAMMED S.P., HIGENBOTTAM T.W., ADCOCK J.J. Effects of aerosol-applied capsaicin, histamine and prostaglandin E2 on airway sensory receptors of anaesthetized cats. *J. Physiol.*, 1993, **469**, 51-66.
- MOISEN.S., SPAULDING G.L. Feline bronchial asthma: pathogenesis, pathophysiology, diagnostics, and therapeutic considerations. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1981, **3**, 1091-1102.
- MOISE N.S., WIEDENKELLER D., YEAGER A.E., BLUE J.T., SCARLETT J. Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194**, 1467-1473.
- MOLINIER O. Current situation in diagnostics: non-invasive explorations in asthma. *Rev. Mal. Respir.*, 2005, **22**, S36-S39.
- MORIELLO K.A., STEPIEN R.L., HENIK R.A., WENHOLZ L.J. Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Vet. Dermatol.*, 2007, **18**, 94-100.
- MORROW J.D., ROBERTS L.J. The isoprostanes: their role as an index of oxidant stress status in human pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, **166**, S25-S30.
- MOSES B.L., SPAULDING G.L. Chronic bronchial disease of the cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1985, **15**, 929-948.
- MOTEGIY., KITA H. Interaction with secretory component stimulates effector functions of human eosinophils but not of neutrophils. *J. Immunol.*, 1998, **161**, 4340-4346.

- MURPHY K., TRAVERS P., WALPORT M. Manipulation of the Immune Response. In : Murphy K., Travers P., Walport M. (Eds.), *Janeway's Immunobiology*. Seventh Edition. Garland Science : New York, 2008, 655-708.
- NADEL J.A., BUSSE W.W. Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, **157**, S130-S138.
- NAGY L., LEE T.H., GOETZL E.J., PICKETT W.C., KAY A.B. Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophils and eosinophils by leukotrienes and other lipoxygenase products. *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, **47**, 541-547.
- NORRIS C.R., BYERLY J.R., DECILE K.C., BERGHAUS R.D., WALBY W.F., SCHELEGLE E.S., HYDE D.M., GERSHWIN L.J. Allergen-specific IgG and IgA in serum and bronchoalveolar lavage fluid in a model of experimental feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2003a, **96**, 119-127.
- NORRIS C.R., DECILE K.C., BERGHAUS L.J., BERGHAUS R.D., WALBY W.F., SCHELEGLE E.S., HYDE D.M., GERSHWIN L.J. Concentrations of cysteinyl leukotrienes in urine and bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma. *Am. J. Vet. Res.*, 2003b, **64**, 1449-1453.
- NORRIS C.R., DECILE K.C., BYERLY J.R., BERGHAUS R.D., SCHELEGLE E.S., HYDE D.M., GERSHWIN L.J. Production of polyclonal antisera against feline immunoglobulin E and its use in an ELISA in cats with experimentally induced asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2003c, **96**, 149-157.
- NORRIS REINERO C.R., DECILE K.C., BERGHAUS R.D., WILLIAMS K.J., LEUTENEGGER C.M., WALBY W.F., SCHELEGLE E.S., HYDE D.M., GERSHWIN L.J. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2004, **135**, 117-131.
- O'BYRNE P.M., PERSSON C.G., CHURCH M.K. Cellular and mediator mechanisms of the early-phase response. In : Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. (Eds.), *Allergy*. Second Edition. Mosby International : London, 2001, 325-336.
- PADRID P.A., FELDMAN B.F., FUNK K., SAMITZ E.M., REIL D., CROSS C.E. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, **52**, 1300-1307.
- PADRID P., SNOOK S., FINUCANE T., SHIUE P., COZZI P., SOLWAY J., LEFF A.R. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995a, **151**, 184-193.
- PADRID P.A., MITCHELL R.W., NDUKWU I.M., SPAETHE S., SHIUE P., COZZI P., LEFF A.R., SHIOU P. Cyproheptadine-induced attenuation of type-I immediate-hypersensitivity reactions of airway smooth muscle from immune-sensitized cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1995b, **56**, 109-115.
- PADRID P.A., COZZI P., LEFF A.R. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, **154**, 1812-1818.
- PADRID P. Chronic bronchitis and asthma in cats. In : Bonagura J.D., Twedt D.C. (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders Elsevier : Saint-Louis, 2009, 650-658.
- PEEBLES R.S., LIU M.C., ADKINSON N.F., LICHTENSTEIN L.M., HAMILTON R.G. Ragweed-specific antibodies in bronchoalveolar lavage fluids and serum before and after segmental lung challenge: IgE and IgA associated with eosinophil degranulation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, **101**, 265-273.
- PROST C. Treatment of feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: Experience with 20 cats. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2008, **48**, 409-413.
- RANDOLPH J.F., MOISE N.S., SCARLETT J.M., SHIN S.J., BLUE J.T., CORBETT J.R. Prevalence of mycoplasmal and ureaplasma recovery from tracheobronchial lavages and of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in cats with or without pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 897-900.
- RANIVAND L., OTTO C.M. Feline asthma trends in Philadelphia, Pennsylvania 1986-2007. In : Proceedings of the 26th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, Oklahoma City (OK), USA, 29 octobre - 1^{er} novembre 2008, 2008.
- REDD S.C. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ. Health Perspect.*, 2002, **110 Suppl 4**, 557-560.
- REINERO C.R. Treatment of feline asthma: what's new? In : Proceedings of the 18th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals, Ghent, Belgium, 4-6 septembre 2008, 2008, p.36-37.
- REINERO C.R. Dispelling the myths about diagnosis and treatment of feline asthma. In : Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum and Canadian Veterinary Medical Association Convention, Montréal, Canada, 3-6 juin 2009, 2009, p. 449-451.
- REINERO C.R., BYERLY J.R., BERGHAUS L.J., HYDE D.M., SCHELEGLE E.S., GERSHWIN L.J. Dissociation between airway inflammation and clinical signs of bronchoconstriction with CpG motifs in experimental feline asthma. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005a, **19**, 404-405.
- REINERO C.R., DECILE K.C., BYERLY J.R., BERGHAUS R.D., WALBY W.F., BERGHAUS L.J., HYDE D.M., SCHELEGLE E.S., GERSHWIN L.J. Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am. J. Vet. Res.*, 2005b, **66**, 1121-1127.

- REINERO C.R., BROWNLEE L., DECILE K.C., SEGUIN B., BERGHAUS R.D., NELSON R.W., GERSHWIN L.J. Inhaled flunisolide suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, but has minimal systemic immune effects in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006a, **20**, 57-64.
- REINERO C.R., BYERLY J.R., BERGHAUS R.D., BERGHAUS L.J., SCHELEGLE E.S., HYDE D.M., GERSHWIN L.J. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2006b, **110**, 141-153.
- REINERO C.R., COHN L.A., DELGADO C., SPINKA C.M., SCHOOLEY E.K., DECLUE A.E. Adjuvanted rush immunotherapy using CpG oligodeoxynucleotides in experimental feline allergic asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008a, **121**, 241-250.
- REINERO C.R., LEE T.M., COHN L.A., COHEN R.L., DECLUE A.E. Bermuda grass allergen immunotherapy exerts cross protection in house dust mite sensitized cats with experimental asthma. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008b, **22**, 706.
- REINERO C.R., NAFE L.A., DECLUE A.E. Bronchoalveolar lavage fluid inflammatory markers in cats with asthma and chronic bronchitis. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008c, **22**, 1461.
- REINERO C.R., DECLUE A.E., RABINOWITZ P. Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environ. Res.*, 2009a, **109**, 634-640.
- REINERO C.R., DELGADO C., SPINKA C., DECLUE A.E., DHAND R. Enantiomer-specific effects of albuterol on airway inflammation in healthy and asthmatic cats. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2009b, **150**, 43-50.
- RIDER N.L., CRAIG T.J. A safety review of long-acting beta2-agonists in patients with asthma. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 2006, **106**, 562-567.
- ROLLAND J.M., GARDNER L.M., O'HEHIR R.E. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol. Ther.*, 2009, **121**, 273-284.
- ROZANSKI E.A., HOFFMAN A.M. Lung function and inhaled albuterol in cats with asthma. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, **13**, 259.
- SCHOOLEY E.K., GEE TURNER J.B., JIJI R.D., SPINKA C.M., REINERO C.R. Effects of cyproheptadine and cetirizine on eosinophilic airway inflammation in cats with experimentally induced asthma. *Am. J. Vet. Res.*, 2007, **68**, 1265-1271.
- SIES H. Oxidative stress: introduction. In : Sies H. (Eds.), *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. Academic Press : London, 1991, 15-22.
- SPAIN C.V., SCARLETT J.M., HOUP K.A. Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004, **224**, 372-379.
- SPARKES A.H., MARDELL E.J., DEATON C., KIRSCHVINK N., MARLIN D. Exhaled breath condensate (EBC) collection in cats--description of a non-invasive technique to investigate airway disease. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, **6**, 335-338.
- SUMIMOTO H., TAKESHIGE K., MINAKAMI S. Superoxide production of human polymorphonuclear leukocytes stimulated by leukotriene B4. *Biochim. Biophys. Acta*, 1984, **803**, 271-277.
- SUNYER J., JARVIS D., PEKKANEN J., CHINN S., JANSON C., LEYNAERT B., LUCZYNSKA C., GARCIA-ESTEBAN R., BURNEY P., ANTO J.M. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, **114**, 1033-1039.
- SUTER P.F., LORD P.F. Lower airway and pulmonary parenchymal diseases. In : Suter P.F. (Eds.), *Thoracic Radiography : a text atlas of thoracic diseases of the dog and cat*. Suter P.F. Wettswil (Switzerland), 1984, 517-682.
- SUTHERLAND E.R., MARTIN R.J. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest*, 2007, **132**, 1962-1966.
- THÉBAULT A. Diagnostic et traitement de l'asthme du chat. *Point Vét.*, 2004, **248**, 26-30.
- THRALL D.E. The Pleural Space. In : Thrall D.E. (Eds), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. Saunders Elsevier : Saint-Louis, 2007, 555-567.
- TILLIE-LEBLOND I., ILIESCU C., DESCHILDRE A. [Physiopathology of inflammatory events in asthma]. *Arch. Pediatr.*, 2004, **11 Suppl 2**, 58s-64s.
- VAN DER ZEE J.S., AALBERSE R.C. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur. Respir. J. Suppl.*, 1991, **13**, 91s-96s.
- WINES B.D., HOGARTH P.M. IgA receptors in health and disease. *Tissue Antigens*, 2006, **68**, 103-114.
- ZHANG Y., HE X., ZHANG Q., LIU Y., LIU Y. *Mycoplasma pneumoniae* Induced the Expression of Substance P and Its Receptor NK-1 in Human Airway Epithelial Cells. *Inflammation*, 2009.
- ZINZINDOHOUE F., LECOMTE T., LAURENT-PUIG P. [Matrix metalloproteinases and gastrointestinal tract cancers]. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2005, **29**, 434-444.