

Année 2009



**NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES  
DANS L'ASTHME DU CHAT**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

**Victoria VANNEPH**

Née le 9 Juin 1979 à Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine)

JURY

**Président : M.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

**Membres**

**Directeur : Monsieur Pouchelon**

**Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**

**Assesseur : Monsieur Tissier**

**Maitre de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**

## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard  
Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, LE BARS Henri, MILHAUD Guy,  
ROZIER Jacques,

### DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

**Chef du département : Mme COMBRISSON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences**

<p><b>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b> Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b> Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b> Mme COMBRISSON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b> Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b> M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p><b>- DISCIPLINE : ANGLAIS</b> Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p>	<p><b>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE VIROLOGIE</b> M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES</b> M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p><b>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</b> M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE BIOCHIMIE</b> M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</b> M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
---	---

### DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

**Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Maître de conférences**

<p><b>- UNITE DE MEDECINE</b> M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b> M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b> Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p> <p><b>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</b> Mme Françoise ROUX, Maître de conférences contractuel</p>	<p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b> M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. JARDEL Nicolas, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</b> Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p><b>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</b> Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b> M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences Mme HALOS Lénaïg, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier</p> <p><b>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</b> M. PARAGON Bernard, Professeur M. GRANDJEAN Dominique, Professeur</p>
--	--

### DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

**Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences**

<p><b>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b> M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b> M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : BIostatistiques</b> M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p><b>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b> M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b> M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences*</p>
--	--

\* Responsable de l'Unité

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur .....

Professeur à la faculté de médecine de Créteil

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

A Monsieur POUCHELON,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,

Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance.

A Monsieur TISSIER,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Qui a bien voulu participer à notre jury de thèse,

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	5
<b>PREMIERE PARTIE :</b> .....	7
<b>PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME</b> .....	7
I. Etiologie de l'asthme.....	9
A) Asthme allergique et asthme non-allergique.....	9
B) Asthme et atopie.....	9
C) Histoire de l'asthme félin .....	10
D) Asthme naturel et asthme allergique induit.....	11
II. L'appareil respiratoire du chat .....	13
A) Anatomie et histologie .....	13
a. Introduction, rappels anatomiques .....	13
b. Epithélium et muqueuse .....	15
c. Cartilage et tissu conjonctif.....	16
d. Fibres musculaires.....	16
B) Particularités anatomiques de l'appareil respiratoire du chat.....	18
C) Les systèmes de défense de l'appareil respiratoire .....	20
D) Flux ventilatoires et résistances.....	21
E) Contrôle neurovégétatif des voies respiratoires (23, 110, 121).....	23
a. Innervation excitatrice.....	23
1. Rôle du système parasympathique .....	23
2. Rôle du système sympathique .....	25
3. La substance P .....	25
b. Innervation inhibitrice .....	26
1. Le système sympathique .....	26
2. Le peptide vasoactif-intestinal (VIP) .....	26
III. Physiopathologie de l'asthme.....	29
A) Introduction.....	29

B)	Phase de reconnaissance de l'allergène.....	29
C)	Phase immédiate de la réaction allergique .....	32
a.	Médiateurs préformés.....	33
1.	Histamine .....	33
2.	Sérotonine.....	33
b.	Médiateurs néo-synthétisés .....	34
1.	Activation de la voie arachidonique.....	34
2.	Interleukines .....	35
D)	Phase tardive .....	37
a.	Entretien de la production d'IgE .....	37
b.	Entretien et potentialisation de la phase précoce .....	38
c.	Activation des éosinophiles.....	38
d.	Autres cellules effectrices activées .....	39
e.	Aggravation neuro-immune .....	40
E)	Triade lésionnelle caractéristique de l'asthme .....	41
a.	Inflammation des voies respiratoires.....	41
b.	Remodelage des voies respiratoires .....	42
c.	Hyperréactivité bronchique .....	43
d.	Obstruction bronchique .....	44
F)	Conséquences de l'obstruction bronchique.....	45
	<b>DEUXIEME PARTIE :</b> .....	47
	<b>DIAGNOSTIC DE L'ASTHME DU CHAT</b> .....	47
I.	Epidémiologie .....	49
II.	Diagnostic clinique.....	52
III.	Diagnostic différentiel.....	55
V.	Diagnostic biologique .....	58
A)	Recherche d'une éosinophilie sanguine .....	58
B)	Dosage des IgE sériques.....	58
VI.	Diagnostic d'exclusion.....	60
VII.	Diagnostic par imagerie .....	60
VIII.	Diagnostic par lavage broncho-alvéolaire (LBA) .....	63
A)	Interprétation de la présence d'éosinophiles .....	63
B)	Interprétation de la présence de neutrophiles.....	64

C)	Culture bactériologique .....	64
X.	Conclusion sur le diagnostic de l'asthme du chat .....	65
	<b>TROISIEME PARTIE :</b> .....	67
	<b>TRAITEMENT DE L'ASTHME</b> .....	67
I.	Traitement d'éviction .....	69
II.	Traitement par immunothérapie .....	71
III.	Traitement médical classique .....	73
A)	Introduction .....	73
B)	Bronchodilatateurs .....	74
a.	Méthylxanthines .....	74
1.	Mode d'action .....	74
2.	Effets secondaires .....	75
3.	Voie d'administration .....	76
b.	Béta2 agonistes .....	77
1.	Mode d'action .....	77
2.	Effets secondaires .....	78
3.	Voies d'administration .....	79
C)	Les glucocorticoïdes .....	81
a.	Mode d'action .....	81
b.	Choix du mode d'administration .....	83
1.	En fonction des effets secondaires .....	83
2.	En fonction de la facilité d'administration .....	85
3.	En fonction de l'intérêt thérapeutique .....	85
D)	Approche pratique en cas de recours à l'aérosolthérapie .....	86
a.	Aérosolthérapie par nébulisation .....	86
b.	Aérosolthérapie par spray-doseur .....	87
E)	Stratégie thérapeutique .....	90
IV.	Thérapie alternative/adjuvante .....	92
A)	Introduction .....	92
B)	Immunomodulateurs .....	92
a.	Ciclosporine .....	92
1.	Mode d'action .....	92
2.	Effets secondaires .....	93

3.	Stratégie thérapeutique .....	93
b.	Autres immunomodulateurs .....	93
C)	Anti-allergiques généraux .....	94
a.	Antagonistes de la sérotonine.....	94
1.	Mode d'action .....	94
2.	Effets secondaires.....	94
b.	Anti-histaminiques .....	94
c.	Cromones .....	95
D)	Les thérapies ciblées.....	95
a.	Les anti-leucotriènes .....	95
1.	Mode d'action .....	95
2.	Effets secondaires.....	96
b.	Les anti-interleukines .....	97
1.	Mode d'action .....	97
E)	Les antibiotiques .....	97
F)	Autres médicaments .....	99
a.	Alpha-bloquants .....	99
b.	Les anticholinergiques de synthèse.....	99
c.	Magnésium.....	100
G)	Médicaments contre-indiqués .....	101
a.	Atropine.....	101
b.	Bétabloquants et $\alpha$ -agonistes.....	101
c.	Les mucolytiques.....	101
d.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	102
H)	Traitement particulier du <i>status asthmaticus</i> .....	102
I)	Les grades de l'asthme .....	105
J)	Pronostic de l'asthme du chat.....	110
	<b>CONCLUSION</b> .....	113
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	117
	<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	133
	<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	135

# INTRODUCTION

Outre l'Homme, les félins représentent la seule espèce chez laquelle on a pu mettre en évidence l'existence d'une hyperréactivité respiratoire spontanée. Cette particularité explique certainement le fait que la forme la plus fréquente d'affection respiratoire chronique profonde chez le chat soit un syndrome asthmatiforme cliniquement proche de l'asthme humain, et dont la prévalence est estimée autour de 1%.

Son expression clinique, décrite dès le début du XXème siècle, se traduit par des signes d'irritation trachéobronchique (toux), d'hypersécrétion de mucus (crépitements) et d'obstruction (perte d'harmonie des mouvements respiratoires, détresse respiratoire, sifflements). Ces symptômes, à l'image de l'asthme humain, sont en théorie réversibles spontanément ou à l'aide de bronchodilatateurs.

Les risques encourus par le chat asthmatique se situent aussi bien à court terme (risques liés à l'hypoxémie lors de crise aiguë) qu'à long-terme (surinfections, remodelage des voies respiratoires, cardiopathie secondaire...).

Des travaux strictement centrés sur les chats asthmatiques, auxquels viennent s'ajouter de simples déductions par analogie issues de l'avancée des connaissances sur l'asthme humain, ont permis ces dernières années de mieux caractériser cette affection. Et bien que de nombreuses zones d'ombres persistent, les mécanismes immuns en jeu dans la réaction asthmatique semblent de mieux en mieux déchiffrés.

Nous verrons dans quelle mesure les données provenant de la recherche humaine sont transférables sur l'espèce féline, comment l'approfondissement de la physiopathologie de l'asthme du chat peut contribuer à l'amélioration de son diagnostic et à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Nous démontrerons l'importance de la prise en compte du remodelage progressif des voies respiratoires dans le traitement des chats asthmatiques et nous exposerons les nouveaux principes actifs disponibles ainsi que les voies d'administration préconisées afin de garantir le minimum d'effets secondaires...



**PREMIERE PARTIE :**  
**PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME**



# **I. Etiologie de l'asthme**

## **A) Asthme allergique et asthme non-allergique**

L'asthme humain concerne 7% de la population adulte en France, et entre 1 à 10% de la population mondiale. La forme la plus courante, notamment chez les jeunes adultes, est l'asthme extrinsèque ou asthme « allergique ». Il se caractérise par une production excessive d'immunoglobulines E (IgE) par la muqueuse bronchique en réponse à une stimulation antigénique spécifique. De plus en plus d'études mettent en évidence la prédisposition génétique de certains individus à développer cette forme d'asthme (103).

Moins fréquent et moins bien étudié, l'asthme intrinsèque ou « non allergique » est quant à lui provoqué par divers stimuli comme une infection nasale ou broncho-pulmonaire, virale ou bactérienne, l'inhalation de substances irritantes, l'émotion, un air trop chaud ou trop froid... Il ne semble ni s'accompagner d'une élévation des IgE sériques, ni posséder une origine génétique (73).

Chez le chat, aucune classification de ce type n'a été mise au point à ce jour. Dans la littérature, l'asthme du chat n'est décrit que sous une forme allergique proche de celle rencontrée chez l'Homme. D'ailleurs, les modèles d'asthme induit chez le chat sont à notre connaissance tous fondés sur la sensibilisation allergique à un antigène... (40, 53, 71, 70, 83, 84, 91, 94). Cependant, rien ne permet d'affirmer qu'il n'existe aucun cas d'asthme non-allergique chez le chat.

## **B) Asthme et atopie**

L'atopie est actuellement définie comme une prédisposition héréditaire à développer des anticorps réagins dirigés contre les allergènes de l'environnement, à l'origine d'une maladie allergique (38). C'est une affection bien connue dans les espèces canine et humaine, qui peut être identifiée lors de l'examen clinique et confirmée entre autres par des tests cutanés d'intradermoréaction (40).

Pour certains auteurs, le terme d'atopie peut également s'appliquer au chat. Son expression clinique serait majoritairement cutanée (dermatite prurigineuse, complexe granulome éosinophilique félin...), l'asthme du chat et la conjonctivite chronique représentant en fait les seules manifestations non-cutanées de l'atopie féline (38, 115). Cette thèse est étayée par les observations suivantes :

- on assiste de manière troublante chez certains chats à la coexistence de lésions cutanées et de lésions pulmonaires typiques de l'asthme,
- les cas dits de « dermatite atopique féline » et les cas d'asthme félin ont une pathogénie similaire (hypersensibilité de type I) et répondent dans les deux cas à l'immunothérapie.

Malgré tout, il convient d'émettre certaines réserves face à cette théorie :

- à ce jour, aucune étude n'a démontré l'existence d'une prédisposition génétique à l'allergie chez le chat (qu'il s'agisse d'allergie à expression cutanée ou respiratoire),
- l'asthme du chat – ainsi que les symptômes cutanés décrits ci-dessus, ne serait pas exclusivement provoqué par des allergènes de l'environnement, mais dans de rares cas par des allergènes alimentaires (90), rendant ainsi le terme d' « atopie » trop restrictif.

Au-delà du débat sémantique, force est de constater qu'il existe très certainement un lien entre les manifestations cutanées allergiques et l'asthme chez le chat, que l'on désigne cela par « atopie » ou non. Cette relation probable ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement de cas mixtes dermatite allergique-asthme, pour lesquels à la fois diagnostic et traitement pourraient être facilités.

### **C) Histoire de l'asthme félin**

L'asthme du chat est connu depuis 1911, lorsque Hill a décrit dans cette espèce un syndrome caractérisé par une élévation de la production de mucus dans l'appareil respiratoire et par des signes cliniques tels que des sifflements et de la toux. (78). Mais les réelles avancées dans la compréhension de ce syndrome ont lieu à partir de 1993, grâce aux travaux réalisés par Dye *et*

*al.*, à la faculté de médecine vétérinaire de Chicago : ils prouvent l'existence, chez des chats montrant des signes de bronchite chronique, d'un bronchospasme réversible à l'aide de  $\beta_2$  agonistes et d'un état d'hyperréactivité des voies respiratoires (96).

Depuis, les travaux de Philip Padrid dans cette même faculté ont conforté ces découvertes. Ils sont allés plus loin en ouvrant de nouveaux champs d'investigation sur l'asthme du chat, notamment grâce à ses recherches sur une possible prédisposition génétique à cette affection (96), sur la connaissance des mécanismes immuns en jeu au niveau moléculaire (93), et sur le développement de nouveaux protocoles thérapeutiques (91, 96, 99)...

#### **D) Asthme naturel et asthme allergique induit**

Dans l'état actuel des connaissances, peu d'espèces peuvent naturellement développer une affection respiratoire caractérisée par une dyspnée accompagnée de toux. En dehors de l'Homme et du chat, on trouve :

- le cheval, affecté par la « pousse » (« heaves » en anglais) ; celle-ci se manifeste dans un premier temps par une hypersensibilité de type I, puis par une hypersensibilité de type III à l'origine de lésions chroniques de pneumonie interstitielle et de péribronchiolite qui la rapprochent plus de la maladie pulmonaire obstructive humaine que de l'asthme.
- le chien : dans cette espèce, les phénomènes allergiques s'expriment généralement sous une forme cutanée. Toutefois, il peut exister des formes respiratoires, dont la plus fréquente est la rhinite allergique. Dans de très rares cas, l'allergie peut également provoquer une dyspnée accompagnée de toux, dont la pathogénie est à ce jour mal connue.
- d'autres représentants de l'espèce féline: on a ainsi retrouvé chez quelques lions africains en captivité des symptômes respiratoires et des analyses histopathologiques totalement compatibles avec ceux que l'on rencontre chez des chats asthmatiques, à la seule différence que l'on n'a pas constaté chez eux de bronchoconstriction spontanée (78).

Chez d'autres mammifères, l'asthme, bien qu'absent naturellement, peut être provoqué artificiellement par stimulation antigénique : c'est ce qu'on appelle l'« asthme allergique

induit ». Ce phénomène, déclenchable chez la souris, le rat, le cochon d'inde, le furet, le lapin, le porc, le mouton et les primates, a permis d'élaborer différents modèles expérimentaux de l'asthme humain. L'ironie réside dans le fait que plus les connaissances avancent sur les caractéristiques de chacun de ces modèles, plus on constate de différences cliniques et pathogéniques avec l'asthme humain, rendant ainsi leur fonction de modèle beaucoup moins pertinente...

## **II. L'appareil respiratoire du chat**

### **A) Anatomie et histologie**

#### **a. Introduction, rappels anatomiques**

La connaissance de l'anatomie et de la physiologie normales de l'appareil respiratoire est indispensable pour comprendre la pathogénie de l'asthme du chat.

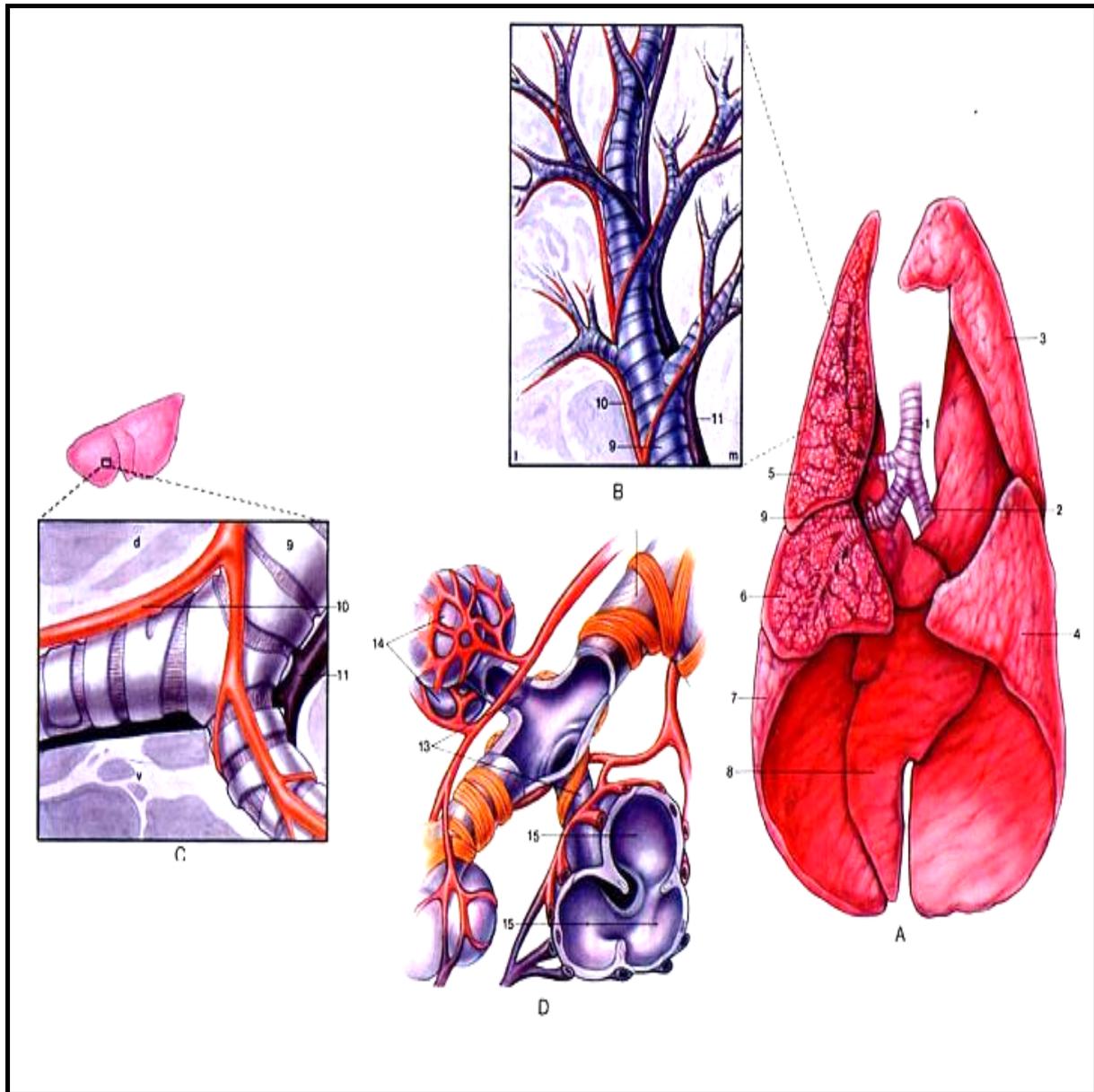
L'appareil respiratoire est constitué anatomiquement par :

- les voies respiratoires supérieures situées en avant du larynx et qui comprennent : les cavités nasales, les sinus qui y sont annexés, le nasopharynx, le pharynx et le larynx,
- l'appareil respiratoire profond situé en arrière du larynx, comprenant : la trachée, les bronches souches et les deux poumons,
- la plèvre, dont les deux feuillets pariétal et viscéral constituent avec les poumons un ensemble anatomique et fonctionnel indissociable.

Sur le plan fonctionnel, il est constitué par des voies aérophores (cavités nasales, nasopharynx, pharynx, larynx, trachée, bronches et bronchioles) qui conduisent l'air jusqu'aux structures pulmonaires responsables des échanges des gaz respiratoires avec le sang : les alvéoles pulmonaires.

La figure 1 illustre l'anatomie de l'appareil respiratoire du chat.

**Figure 1 : Anatomie de l'appareil respiratoire du chat (59, 108).**



**Légendes :** *A Bronches et Poumons, vue ventrale B Orientation schématique des artères, veines et bronches, vue ventrale C Orientation schématique des artères, veines et bronches, vue latérale D Illustration schématique des voies aérophores terminales*

*1 Trachée 2 Bronches principales 3,4 Poumon Gauche 3 Lobe crânial gauche 4 Lobe caudal gauche 5-8 Poumon droit 5 Lobe crânial droit 6 Lobe moyen droit 7 Lobe caudal droit 8 Lobe accessoire 9 Bronche lobaire 10 Artère pulmonaire 11 Veine pulmonaire 12 Bronchiole 13 Conduit alvéolaire 14 Sac alvéolaire 15 Alvéole l Latéral m Médial d Dorsal v Ventral*

## **b. Épithélium et muqueuse**

L'arbre trachéobronchique, qui comporte une vingtaine de divisions successives, est tapissé par un épithélium cilié de type sécrétoire. Au niveau des bronches et de la trachée, des glandes sous-muqueuses participent également aux sécrétions trachéobronchiques.

Le type de revêtement épithélial se modifie tout au long de l'arbre respiratoire.

Dans la trachée, l'épithélium est de type cylindrique pseudostratifié, et comporte :

- des cellules basales, de renouvellement,
- des cellules ciliées, qui participent à la constitution de l'appareil muco-ciliaire,
- des cellules mucipares caliciforme, qui sécrètent le mucus respiratoire,
- des cellules à bordure en brosse : cellules non ciliées, à microvillosités apicales. Considérées par certains comme des cellules ciliées en voie de différenciation, elles possèderaient aussi une fonction sensorielle,
- des cellules argentaffines neuro-endocrines appartenant au système A.P.U.D, sécrétant des substances bronchomotrices et vasomotrices.

L'épithélium bronchique, cilié et mucipare, est assez proche de l'épithélium trachéal.

L'épithélium des bronchioles, en revanche, n'est plus de type stratifié mais de type cubique simple. Les cellules caliciformes y sont normalement absentes mais peuvent s'y développer dans des circonstances pathologiques. On n'y trouve donc que :

- des cellules ciliées,
- des cellules de Clara produisant des sécrétions glycoprotéiques, présentes surtout dans les bronchioles les plus distales.

L'épithélium alvéolaire est pavimenteux, constitué de :

- pneumocytes membraneux, ou pneumocytes de type I, impliqués dans les échanges gazeux,

- pneumocytes granuleux, ou pneumocytes de grade II, qui élaborent des grains de sécrétion phospholipidiques libérés ensuite dans la lumière alvéolaire afin de former le surfactant pulmonaire. Grâce à ses propriétés tensio-actives, le surfactant permet un déploiement normal des alvéoles.

### **c. Cartilage et tissu conjonctif**

Les voies respiratoires les plus grosses, en particulier trachée et bronches, sont soutenues par des cartilages et sont munies de glandes sécrétoires bronchiques. A l'exception de la trachée et des quelques premiers centimètres des bronches souches, les bronches occupent une position intrapulmonaire et sont enveloppées d'une gaine de tissus conjonctifs lâches (ou faisceau broncho-vasculaire), qui contient également les principaux vaisseaux sanguins, des canaux lymphatiques et des nerfs. Les bronchioles sont dépourvues de soutien cartilagineux et d'enveloppe conjonctive.

Les alvéoles sont répartis autour des voies aériennes intrapulmonaires ; les septums alvéolaires sont en relation avec les couches externes du faisceau broncho-vasculaire et la paroi des bronchioles. La paroi des alvéoles est fine afin de faciliter les transferts passifs des gaz. A l'exception de la période prénatale où le poumon ne contient pas d'air, les septums alvéolaires sont toujours sous tension et exercent une traction radiale sur les voies respiratoires, ce qui assure le maintien de leur béance.

### **d. Fibres musculaires**

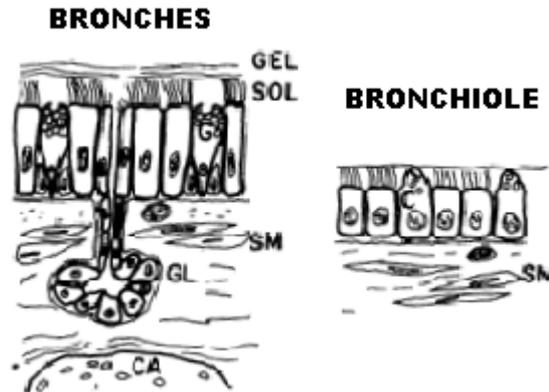
Des fibres musculaires lisses sont présentes dans la paroi des voies respiratoires, de la trachée jusqu'à l'entrée des alvéoles. Elles forment, sur la partie dorsale de la trachée, un ruban qui unit l'extrémité des cartilages trachéaux.

Lorsqu'on se déplace de la trachée vers les bronchioles, la proportion de cartilage diminue alors que le muscle lisse se développe et entoure progressivement les voies respiratoires.

Ainsi il forme, au niveau des bronchioles, un manchon complet. Sa contraction détermine une obstruction des voies respiratoires, avec rétrécissement de la lumière et augmentation des résistances (forces de friction qui s'opposent au courant d'air).

La figure 2 illustre l'anatomie de la paroi des bronches et des bronchioles.

**Figure 2 : Anatomie de la paroi des bronches et des bronchioles, d'après Robinson (110).**



*Les bronches possèdent un épithélium cilié pseudostratifié en colonnes contenant des cellules caliciformes (G) recouvertes d'une couche de mucus. Le mucus est aussi sécrété par des glandes sous-muqueuses (GL) qui s'hypertrophient en présence d'une stimulation chronique. Le muscle lisse (SM) peut se contracter et rendre plus étroites les voies respiratoires. La présence de cartilage (CA) renforce les voies aérophores en empêchant leur effondrement. Les bronchioles sont recouvertes d'un épithélium cilié cuboïdal (C) ne contenant normalement pas de cellules caliciformes. Elles sont encerclées par un muscle lisse.*

## **B) Particularités anatomiques de l'appareil respiratoire du chat**

Chez le chat, le tissu musculaire lisse est présent jusqu'au fond des voies aériennes : il existe encore un muscle lisse à l'extrémité de chaque paroi alvéolaire.

De plus, les récepteurs sensoriels sont très nombreux et présents tout le long de l'épithélium respiratoire, jusque dans la paroi des alvéoles. Ils sont capables de réagir par bronchospasmes à toutes stimulations (mécaniques, chimiques, anaphylactiques...).

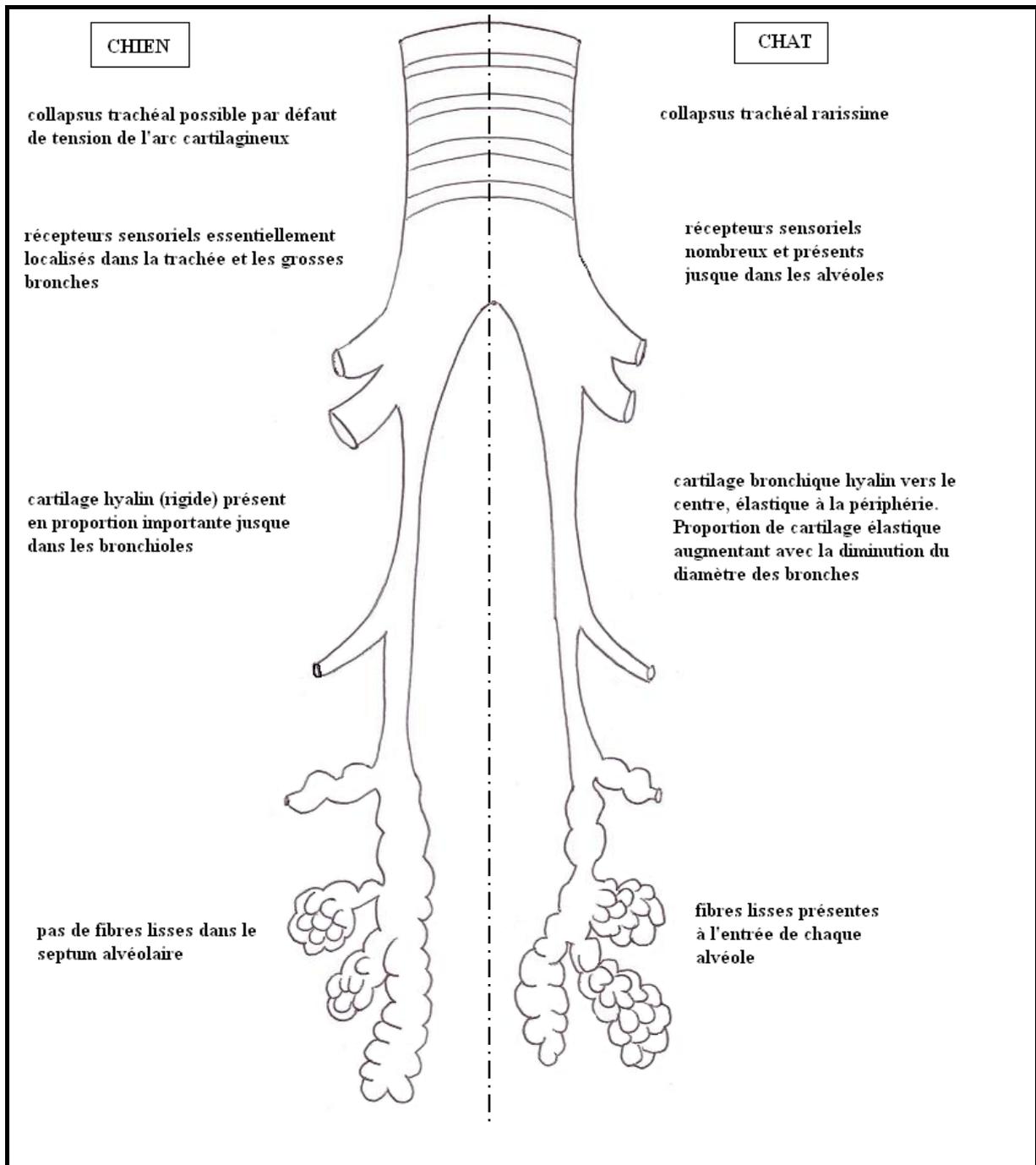
Enfin, le cartilage bronchique est, chez le chat, hyalin vers la lumière, et élastique vers la périphérie des bronches. La proportion de cartilage élastique augmente avec la diminution de diamètre des bronches, jusqu'aux bronchioles et canaux alvéolaires où il est seul présent.

Chez le chien, le système musculaire lisse bronchique diminue rapidement avec le diamètre des bronchioles. Il ne reste plus que quelques rares fibres lisses au niveau des canaux alvéolaires, et il n'y en a plus du tout à l'étage alvéolaire. Les récepteurs sensoriels sont essentiellement situés dans la trachée et les grosses bronches. Le cartilage hyalin (rigide), est présent en proportion importante jusque dans les bronchioles.

Ces particularités expliquent au moins partiellement la plus grande réactivité du poumon du chat et la plus grande fréquence des accès de bronchospasme dans cette espèce.

La figure 3 récapitule les différences existant entre l'arbre trachéobronchique du chat et du chien.

**Figure 3 : Comparaison anatomique et histologique de l'arbre trachéobronchique du chat et du chien, d'après Le Bobinnec (57).**



## C) Les systèmes de défense de l'appareil respiratoire

L'épuration et la stérilité de l'arbre trachéobronchique sont assurées par deux systèmes de défense, un système non spécifique et un système spécifique.

Le système de défense non-spécifique fait intervenir :

- l'escalator muco-ciliaire : dans la trachée et les bronches, le mucus forme deux couches. L'une, superficielle, est constituée par un mucus visqueux et collant élaboré par les cellules mucipares caliciformes ; l'autre, au contact de l'épithélium, est fluide et sécrété par les glandes sous-muqueuses trachéales et bronchiques. Les cils des cellules ciliées battent de façon rythmique et synchrone dans ce mucus fluide, réalisant une succession d'ondes qui font remonter la couche de mucus visqueux sur laquelle les particules se sont agglutinées. D'où le nom imagé d'escalator muco-ciliaire.

- la sécrétion de lysozyme par les cellules de Clara, capable de dégrader la paroi des bactéries GRAM+,

- les macrophages, notamment les macrophages alvéolaires qui développent un métabolisme aérobie très actif. Ils phagocytent les particules puis les expulsent dans la lumière bronchique,

Le système de défense spécifique fait lui intervenir les cellules lymphoïdes (lymphocytes et plasmocytes) très nombreux dans le chorion des voies aérophores. Les formations du B.A.L.T. (« tissu lymphoïde associé aux bronches »), associant follicules et tissu lymphoïde diffus, sont situées à cheval sur la muqueuse et la sous-muqueuse. L'épithélium qui les recouvre comporte des cellules membraneuses (cellules M), comparables à celles observées dans l'intestin, qui jouent un rôle dans la présentation d'antigènes aux cellules lymphoïdes.

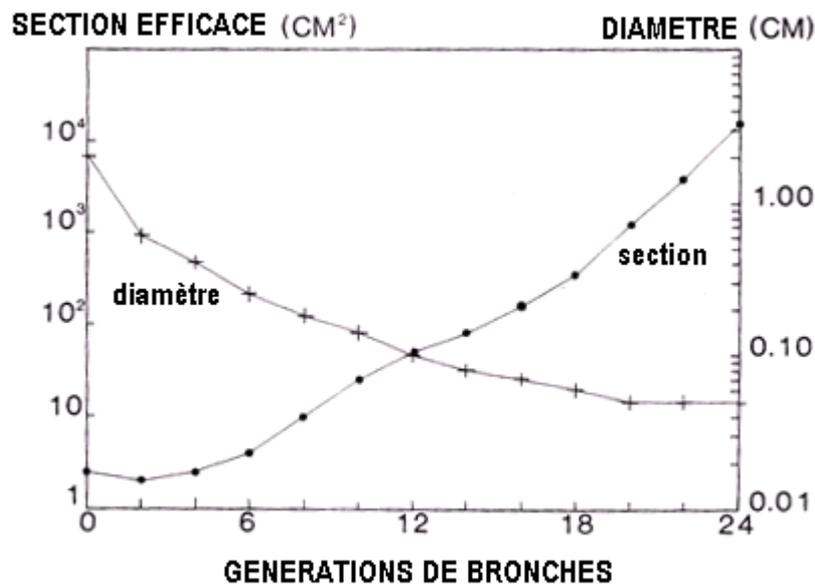
Ces cellules M jouent notamment un rôle important dans la synthèse d'immunoglobulines A (IgA) par des lymphocytes du B.A.L.T. Ces IgA vont alors piéger certains antigènes dans les sécrétions du tractus respiratoire...

## D) Flux ventilatoires et résistances

Le poumon du chat et du chien se subdivise en six lobes, tous desservis par une bronche lobaire qui donne naissance à des bronches « filles ». Lorsque les bronches se subdivisent, les diamètres de bronches « filles » sont inégaux. L'une des voies respiratoires « filles » a un diamètre beaucoup plus petit que celui de la voie respiratoire d'origine alors que l'autre a un diamètre semblable. Ce système de ramification inégale s'observe au moins pendant les six premières générations de bronches. Au niveau des bronchioles, les diamètres des bronchioles d'origine et des bronchioles « filles » sont les mêmes.

La conséquence de ce mode de ramification particulier est que la section totale de l'arbre trachéobronchique augmente assez peu de la trachée jusqu'aux quatre premières générations de bronches, puis s'accroît énormément jusqu'aux zones périphériques du poumon, comme l'illustre la figure 4 ci-dessous.

**Figure 4 : Diamètre des voies respiratoires et section efficace totale en fonction des générations de bronches, d'après Robinson (110).**



*La génération zéro représente la trachée ; les bronchioles commencent environ à la huitième génération. Bien que le diamètre décroisse au fur et à mesure des générations de bronches, ce décroissement ralentit dans les voies respiratoires distales. Ainsi, la section totale de chaque génération augmente progressivement depuis les bronches jusqu'aux bronchioles.*

Une autre conséquence est que la vitesse du courant aérien diminue progressivement de la trachée vers les bronchioles. Les sons perçus à l'auscultation chez l'animal normal résultent de l'écoulement rapide et turbulent de l'air dans la trachée et les bronches. L'écoulement lent et laminaire de l'air dans les bronchioles n'est à l'origine d'aucun son.

Enfin, la dernière conséquence de la ramification de l'arbre trachéobronchique est la répartition particulière des résistances au sein du tractus respiratoire. Des forces de friction, résultant de l'interaction entre les molécules de gaz et les parois des conduits aériens, s'opposent au flux ventilatoire en constituant ainsi une « résistance ». Une bronchiole unique possède une résistance très élevée puisque son diamètre est petit.

Or, du fait de la ramification de l'arbre trachéobronchique, des milliers de bronchioles sont disposées en parallèle, la vitesse de l'air s'en trouve considérablement ralentie, et l'ensemble ne représente alors qu'une faible résistance. Ainsi, les voies respiratoires dont le diamètre excède deux à cinq millimètres (c'est-à-dire la trachée et les bronches), représentent 60 à 80% des résistances trachéobronchiques alors que les bronchioles ne sont responsables que des 20 à 40% restants.

On peut en déduire que seules des obstructions bronchiolaires massives permettront d'observer une augmentation mesurable de la résistance. C'est justement le cas de l'asthme du chat.

## **E) Contrôle neurovégétatif des voies respiratoires (23, 110, 121)**

### **a. Innervation excitatrice**

#### **1. Rôle du système parasympathique**

Le système parasympathique représente l'innervation motrice majeure du muscle lisse respiratoire. Il se distribue au poumon par l'intermédiaire du nerf vague et de ganglions localisés dans la paroi des voies respiratoires. Les courtes fibres postganglionnaires libèrent de l'acétylcholine (Ach), qui se fixe sur des récepteurs muscariniques de type M3. Elle provoque la contraction du muscle lisse des voies respiratoires et donc leur rétrécissement, et accroît l'activité des glandes muqueuses.

Bien que les récepteurs muscariniques soient répartis tout le long de l'arbre trachéobronchique, l'innervation parasympathique se distribue surtout aux voies respiratoires de grand calibre. Ainsi, la stimulation du nerf vague provoque surtout la constriction des bronches de taille moyenne.

Chez le chien et le chat, l'administration d'atropine diminue la résistance, ce qui montre qu'il existe une contraction tonique permanente du muscle lisse bronchique d'origine parasympathique. Le système parasympathique peut cependant être mis en jeu en particulier lorsque des récepteurs sensoriels localisés dans l'épithélium des voies respiratoires sont stimulés par des substances irritantes comme des poussières ainsi que certains gaz.

Des médiateurs de l'inflammation, en particulier l'histamine, peuvent aussi stimuler ces récepteurs sensoriels et ainsi induire un bronchospasme d'origine parasympathique. De ce fait, l'atropine, ainsi que d'autres parasympatholytiques (cholinergiques) peuvent être utilisés comme bronchodilatateurs pour lutter contre les bronchospasmes liés à des réactions allergiques ou encore à l'inflammation des voies respiratoires (4, 70, 73).

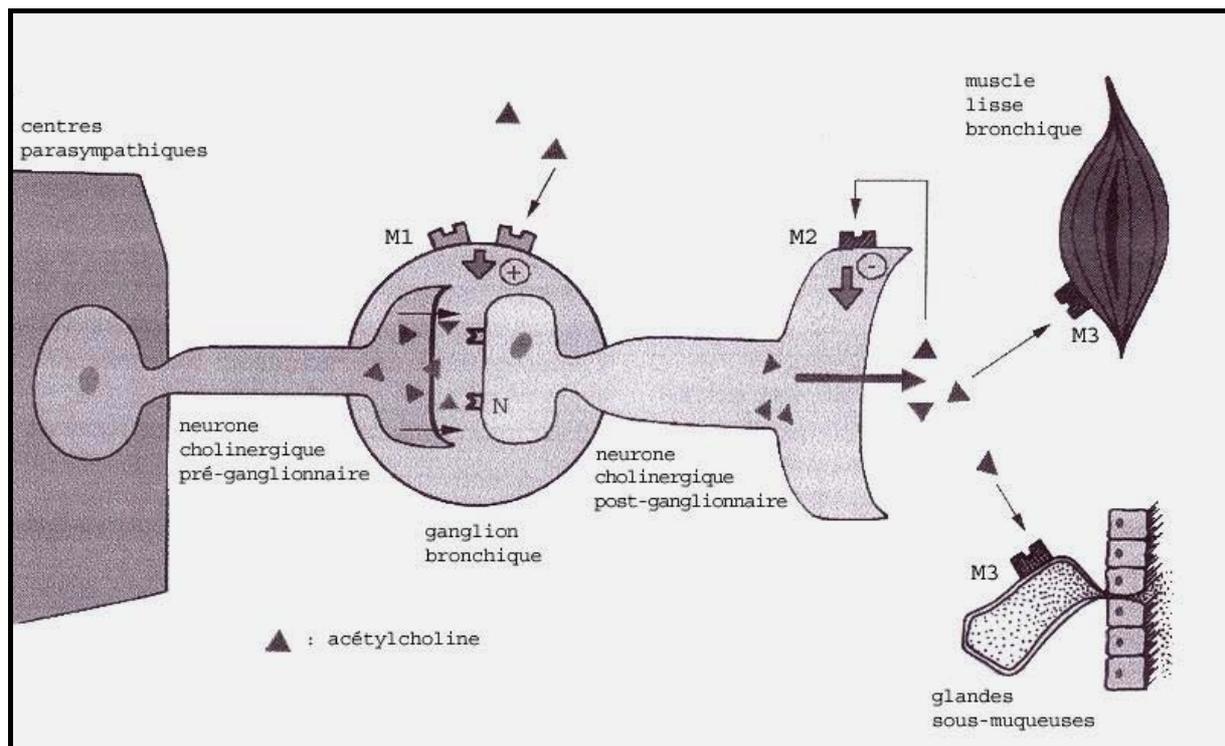
La libération de l'Ach à partir des terminaisons nerveuses parasympathiques est sous la dépendance de nombreux facteurs.

L'Ach semble en effet capable d'inhiber sa propre libération, en particulier grâce à l'existence de récepteurs muscariniques présynaptiques M2 situés sur les terminaisons nerveuses parasympathiques. Certains virus sont capables de détruire ces récepteurs M2 présynaptiques

et ainsi de supprimer la rétroaction inhibitrice, ce qui aboutit à une hypersensibilité et à des réponses excessives du muscle lisse respiratoire à la stimulation parasympathique. Les catécholamines peuvent également inhiber la libération d'Ach.

La figure 5 illustre l'innervation parasympathique des voies respiratoires.

**Figure 5: Innervation parasympathique des voies respiratoires et sous-types de récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3), d'après Thiébault (121).**



La fixation d'Ach sur ces récepteurs a des effets spécifiques :

- M1 : facilitation de la transmission synaptique ganglionnaire (augmentation du tonus cholinergique) ;
- M2 : inhibition de la libération d'Ach au niveau des effecteurs ;
- M3 : stimulation de l'activité des effecteurs (muscle lisse bronchique : contraction, glandes sous-muqueuses : sécrétions de mucus).

N : récepteurs nicotiniques ganglionnaires.

## 2. Rôle du système sympathique

Le système sympathique peut s'opposer aux effets du système parasympathique, en particulier grâce à la fixation de son médiateur, la noradrénaline, sur des récepteurs de type  $\beta_1$  ou  $\alpha_2$ .

Ainsi, des  $\alpha_2$  agonistes comme la xylazine ou la détomidine, qu'on utilise par ailleurs pour leurs propriétés sédatives, peuvent également être à l'origine d'actions bronchodilatatrices par fixation sur les récepteurs  $\alpha_2$ . La prostaglandine E2, normalement produite de façon importante par l'épithélium des voies respiratoires, est un puissant inhibiteur de la libération d'Ach. D'ailleurs, chez le chien, l'administration expérimentale prolongée d'un inhibiteur des cyclo-oxygénases comme l'indométacine provoque l'apparition d'une hypersensibilité des voies respiratoires.

## 3. La substance P

Plus récemment, on a mis en évidence chez le chat un autre système, non adrénérgique et non cholinérgique, et surtout excitateur : **le système NANC**.

Le NANC synthétise divers peptides : le peptide vasoactif-intestinal (VIP), dont nous détaillerons le rôle dans le paragraphe suivant, et des tachykinines telles que la substance P.

Ces tachykinines sont libérées localement par le biais de réflexes d'axone lorsque les récepteurs sensitifs sont stimulés par des irritants, et sont à l'origine d'un bronchospasme prolongé et d'un œdème de la paroi des voies respiratoires. Elles peuvent également accroître la libération d'Ach.

En général, ces substances sont métabolisées et inactivées par des protéases localisées dans l'épithélium respiratoire. La destruction de cet épithélium par des virus ou des polluants industriels peut aboutir à la prolongation de l'action des tachykinines en retardant le moment de leur destruction. A l'heure actuelle, aucun antagoniste des tachykinines n'est encore disponible sur le marché.

## **b. Innervation inhibitrice**

Deux systèmes inhibiteurs innervent les voies respiratoires : le système sympathique et une partie du système non-adrénergique non-cholinergique (NANC).

### 1. Le système sympathique

L'épithélium et le muscle lisse des voies respiratoires sont richement pourvus en récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (principalement  $\beta_2$ ). Ces récepteurs sont stimulés par la noradrénaline libérée par les terminaisons nerveuses sympathiques ou encore par les catécholamines circulantes déversées par les médullo-surrénales.

Chez le chien comme chez le chat, et contrairement à l'Homme, il existe une innervation sympathique directe du muscle lisse bronchique. En revanche, le muscle lisse trachéal reçoit une innervation sympathique chez le chat mais pas chez le chien. Lors de réaction de stress, la fixation des catécholamines circulantes sur les récepteurs  $\beta$  provoque l'abolition du tonus résiduel du muscle lisse respiratoire.

On sait également que le blocage des récepteurs  $\beta$  adrénergiques (utilisation de  $\beta$  bloquants) est à l'origine d'un accroissement des phénomènes obstructifs chez l'homme ou l'animal souffrant de maladie des voies respiratoires, ce qui semble indiquer que les taux circulants physiologiques de catécholamines suffisent à activer les récepteurs  $\beta$  des voies respiratoires. On peut mettre à profit la large distribution des récepteurs  $\beta_2$  au niveau des voies respiratoires par l'utilisation d'agonistes spécifiques ( $\beta$  mimétiques) dans le traitement du bronchospasme.

### 2. Le peptide vasoactif-intestinal (VIP)

Les fibres du système inhibiteur NANC font partie du nerf vague.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le NANC synthétise, outre des tachykinines, un médiateur appelé peptide vasoactif-intestinal (VIP). Il peut être libéré au niveau des terminaisons synaptiques, de façon conjointe avec l'Ach.

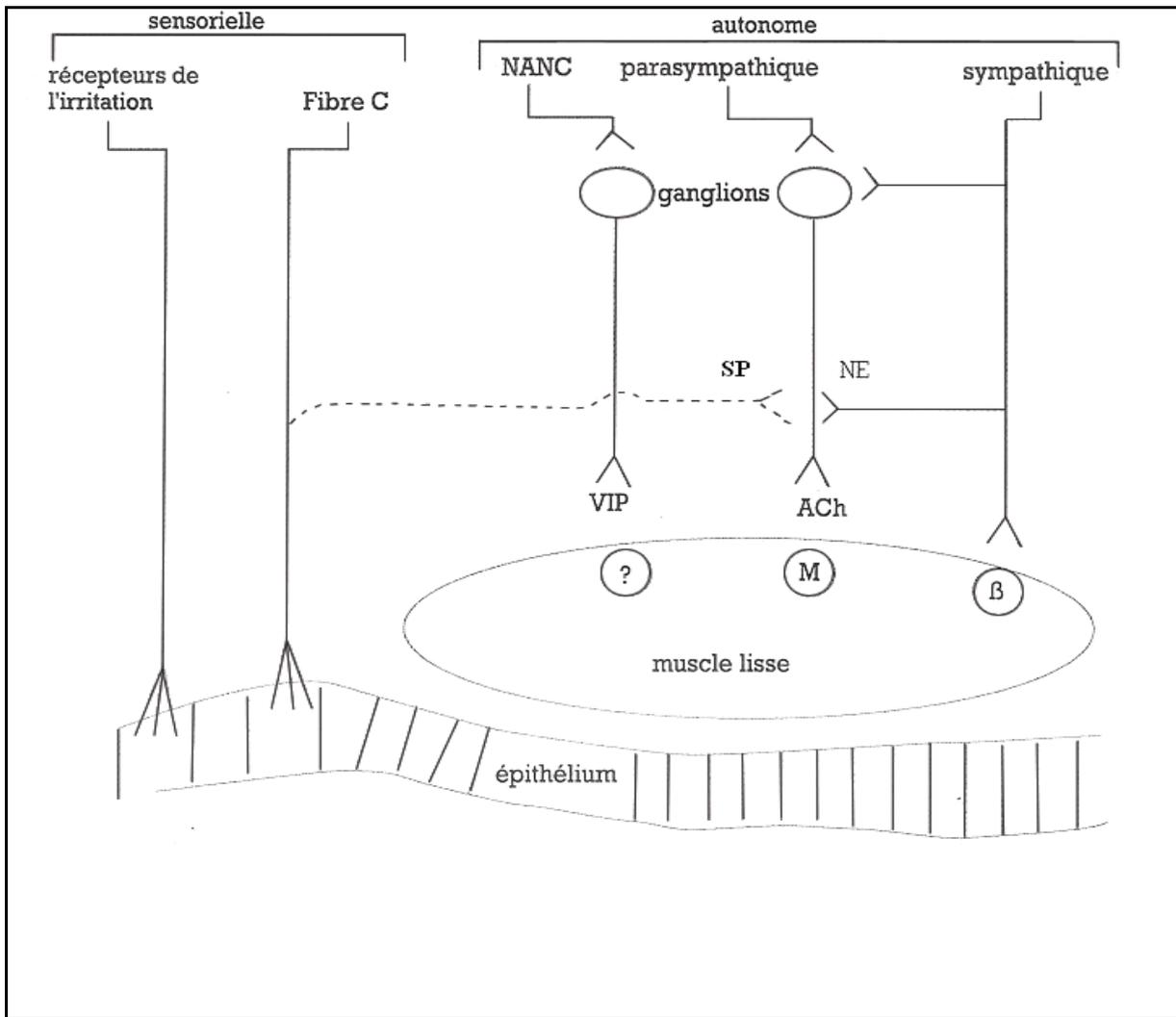
Ce médiateur d'origine peptidique peut être très facilement détruit par des protéases, en particulier par celles libérées par des mastocytes et d'autres cellules caractéristiques de la réponse inflammatoire. L'inflammation des voies respiratoires peut donc aboutir à l'inactivation du système NANC. Les stimuli susceptibles de mettre en jeu le système NANC n'ont pas encore été véritablement bien définis.

La figure 6 ainsi que le tableau 1 présentent les trois différents systèmes innervant le muscle lisse respiratoire et leurs récepteurs respectifs.

**Tableau 1 : Récepteurs intervenant dans le contrôle de la bronchomotricité et leurs effets, d'après Thiébault (121).**

	<b>TYPE DE RECEPTEURS</b>	<b>LOCALISATION</b>	<b>ACTION D'UN AGONISTE</b>
<b>SYSTEME PARASYMPATHIQUE</b>	M1	Ganglion du système parasympathique	Bronchoconstriction
	M2	Neurones postganglionnaires	Bronchodilatation
	M3	Muscle lisse bronchique	Bronchoconstriction
<b>SYSTEME SYMPATHIQUE</b>	$\beta$ 2	Muscle lisse bronchique	Bronchodilatation
	$\alpha$ 2	Muscle lisse bronchique	Bronchoconstriction
<b>SYSTEME NANC</b>	VIP	Muscle lisse bronchique	Bronchodilatation
	NK1 (récepteur de la substance P)	Muscle lisse bronchique	Bronchoconstriction

**Figure 6 : Représentation schématique de l'innervation sensorielle et autonome (motrice) du muscle lisse respiratoire, d'après Robinson (110).**



*ACh* : acétylcholine ; *M* : récepteur muscarinique ; *NANC* : système nerveux non adrénergique non cholinergique ; *NE* : noradrénaline ; *SP* : substance P ; *VIP* : peptide vaso-actif intestinal ; *β* : récepteur  $\beta$ -adrénergique.

### **III. Physiopathologie de l'asthme**

#### **A) Introduction**

Bien que les signes cliniques de l'asthme soient francs, la classification de cette maladie n'est évidente ni en médecine humaine ni en médecine vétérinaire...

Les similitudes entre ces deux espèces concernent notamment l'expression clinique et les lésions que l'on retrouve au niveau respiratoire. L'intérêt de ces ressemblances est double :

- intérêt pour la médecine humaine : le chat peut servir de modèle expérimental animal valable, et aider ainsi à tester des substances thérapeutiques innovantes,
- intérêt pour la médecine vétérinaire : les études expérimentales sur l'asthme humain s'appuyant sur le modèle du chat participent à l'approfondissement des connaissances de la maladie féline, et, en fonctionnant par analogie, permettent de combler les lacunes qui existent encore notamment quant à sa physiopathologie.

Nous envisagerons tout d'abord la physiopathologie de l'asthme du chat sous un ordre chronologique afin d'en faciliter la compréhension. Ceci permettra de dégager les conséquences histologiques caractéristiques de cette réaction allergique puis d'en présenter les répercussions respiratoires et cliniques.

#### **B) Phase de reconnaissance de l'allergène**

L'asthme résulte d'une combinaison complexe de nombreux facteurs. Il faut en premier lieu qu'il y ait eu un contact avec un allergène donné, c'est la phase de « sensibilisation ».

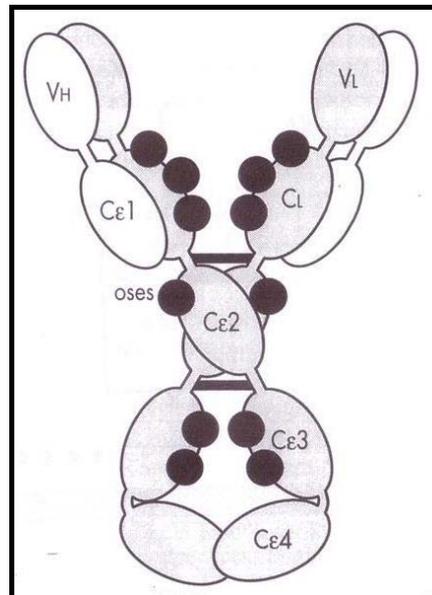
Au cours de ce premier contact, une mémoire immunologique se constitue : l'allergène pénètre dans la quasi-totalité des cas par voie respiratoire, est transporté par des cellules dendritiques (cellules du système immunitaire histologiquement proches des macrophages) jusqu'aux nœuds lymphatiques médiastinaux où il est présenté à des lymphocytes B et T sous l'influence de certaines cytokines.

Il se produit alors deux événements déterminants :

1. dans la population des lymphocytes B : il y a maturation de certains de ces lymphocytes en plasmocytes, cellules capables de produire des immunoglobulines (« Ig »). Dans ces plasmocytes, l'isotype Ig est commuté en IgE puis libéré dans la circulation lymphatique, avant de se fixer sur des récepteurs spécifiques à haute affinité situés à la surface des mastocytes tissulaires et des basophiles sanguins.

L'IgE, comme toutes les immunoglobulines, se compose de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Les chaînes lourdes d'IgE comportent cinq domaines (un variable  $V_H$  et 4 constantes  $C\epsilon$  1 à 4), cf figure 7.

**Figure 7 : Structure schématique d'une immunoglobuline E (IgE),  
d'après Gilberts & al. (38).**



2. dans la population des lymphocytes T : on assiste à une stimulation sélective de lymphocytes T spécifiques de cet allergène et à leur migration vers les follicules lymphoïdes de la muqueuse respiratoire. De plus, ces lymphocytes spécifiques activés vont participer à la commutation de l'isotype Ig en IgE au sein des plasmocytes et ainsi encourager la production massive d'IgE spécifiques de l'allergène (14).

C'est seulement après réexposition à l'allergène que la réaction asthmatique apparaît réellement. On distingue d'ailleurs chez l'Homme et chez le chat :

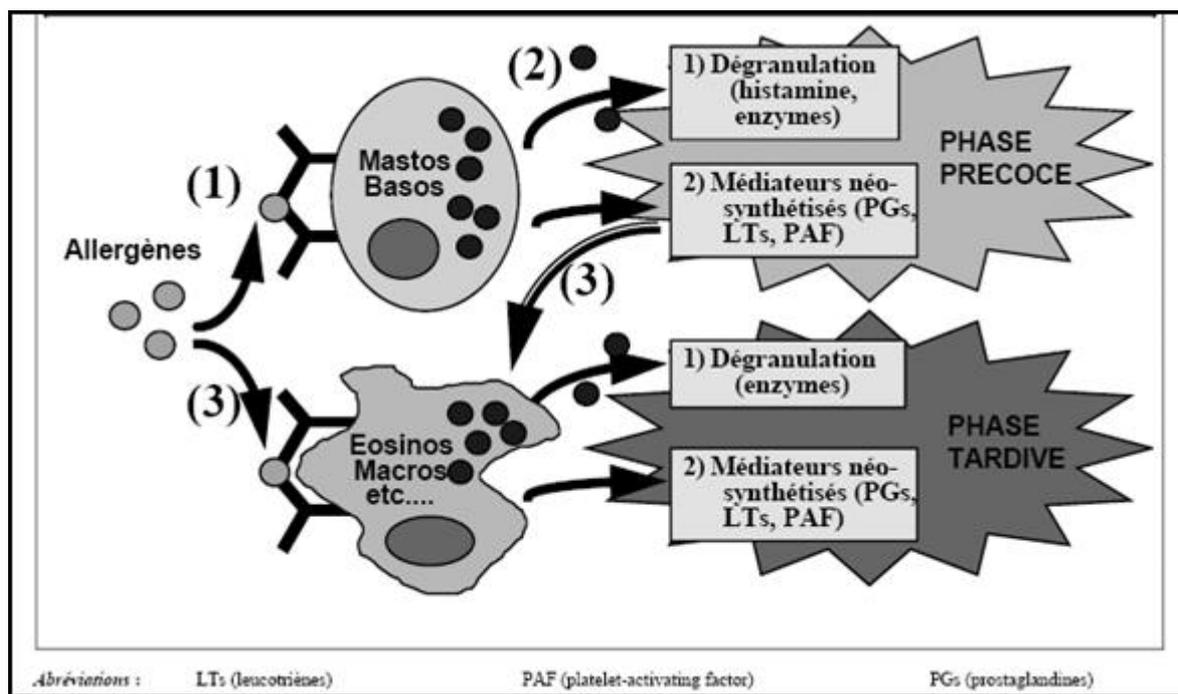
- une phase asthmatique immédiate, qui intervient dans les premières minutes à une heure suivant la pénétration de l'allergène, médiée par les IgE.

- une phase asthmatique tardive, qui apparaît dans les trois à vingt-quatre heures. Celle-ci est en grande partie responsable de l'expression clinique de l'asthme. Médiée par des lymphocytes T, elle est donc dite « à médiation cellulaire ».

L'ensemble de ces deux phases correspond, selon la classification de Gell et Coombs, à une réaction d'hypersensibilité de type I.

Ces différentes étapes sont schématisées dans la figure 8.

**Figure 8 : Conception classique de la réaction allergique de type 1, d'après Ponvert (102).**

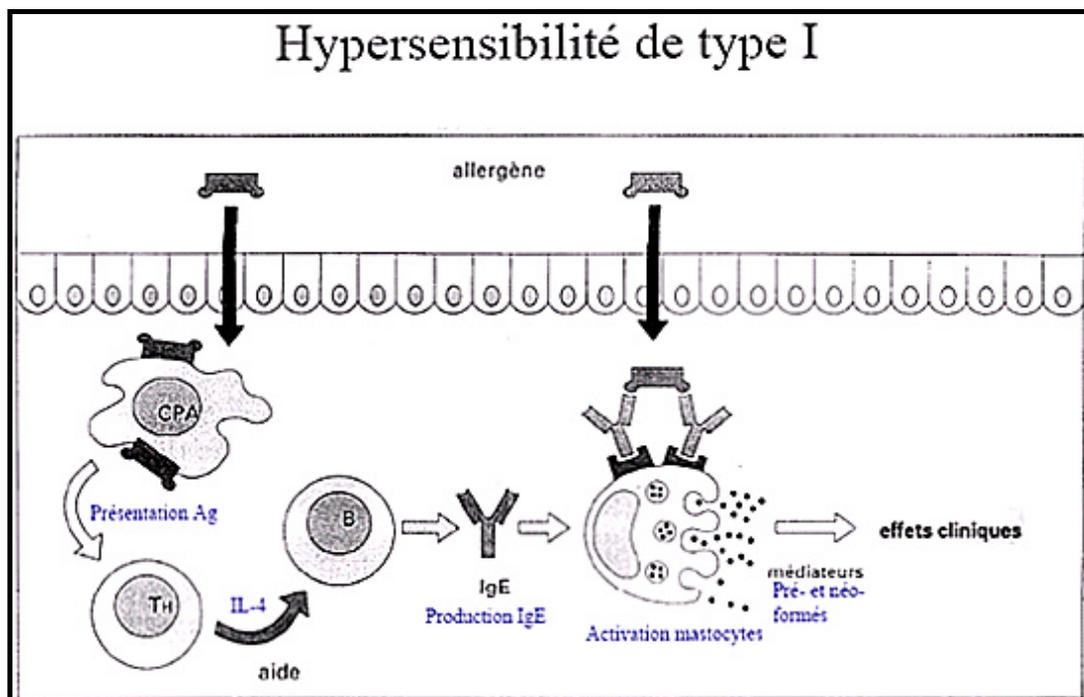


### C) Phase immédiate de la réaction allergique

Elle commence lorsque l'individu sensibilisé rentre à nouveau en contact avec l'allergène après une période de latence. L'allergène se fixe sur les IgE des mastocytes et des basophiles, induisant ainsi leur dégranulation et la libération de médiateurs préformés et de médiateurs néo-synthétisés dont nous ne détaillerons que les plus importants.

La figure 9 décrit la phase immédiate de la réaction allergique.

*Figure 9 : Phase immédiate de la réaction d'hypersensibilité de type I, d'après Roitt & al. (113,114).*



## a. Médiateurs préformés

### 1. Histamine

L'histamine est le médiateur essentiel de la réaction inflammatoire lors de l'asthme chez l'Homme, chez qui cette amine vaso-active provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire et une bronchoconstriction.

Néanmoins, le rôle de l'histamine dans l'asthme du chat n'a pas été clairement défini. Des études in vivo et in vitro ont montré qu'elle pouvait avoir un effet modéré et inconstant sur la contraction bronchique, alors qu'elle peut exercer parallèlement un effet dilatateur sur la trachée... L'explication qui a été avancée dans la littérature est la suivante : secondairement à l'activation de réflexes vagues, à l'irritation des voies respiratoires et/ou à la stimulation de récepteurs H1, l'histamine provoquerait une bronchoconstriction ; mais elle induirait également une libération d'adrénaline par la médullo-surrénale, qui, en se fixant sur des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques serait à l'origine d'une bronchodilatation.

### 2. Sérotonine

Comme nous l'avons vu, l'histamine joue un rôle prépondérant dans la bronchoconstriction chez l'Homme. Chez le chat, c'est la sérotonine qui provoque de tels effets. Cette molécule est également issue de la dégranulation des mastocytes et entraîne la contraction du muscle lisse bronchique. On ne trouve ce médiateur ni chez l'Homme, ni chez le chien ou le cheval.

## **b. Médiateurs néo-synthétisés**

### 1. Activation de la voie arachidonique

Les leucotriènes sont des métabolites de l'acide arachidonique, synthétisés à partir des phospholipides des membranes cellulaires par l'intermédiaire d'une enzyme : la phospholipase A2. Le plus anciennement connu était le SRS-A (Slow Reactive Substance) rebaptisé LTE4.

D'autres leucotriènes, tels que LTC4, LTD4 et LTE4, augmentent la perméabilité vasculaire et sont bronchoconstricteurs, alors que LTB4 est chimiotactique pour les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

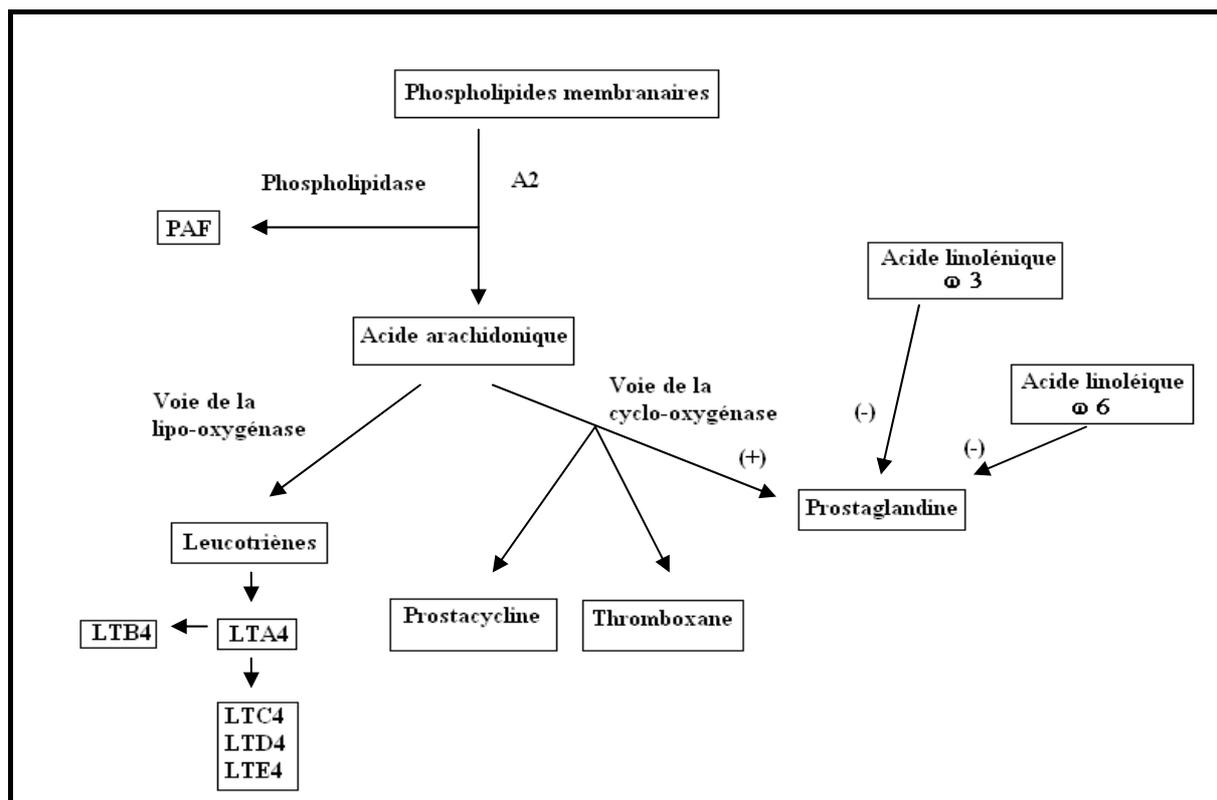
Chez le chat, leur rôle n'est que supposé, puisque seuls les effets de LTD4 ont été explorés chez le chat sain : il possède une action bronchoconstrictrice sur les voies aériennes centrales et périphériques. (39). D'autres études relativisent toutefois le rôle des leucotriènes dans la physiopathologie de l'asthme féline :

- Mellema (68) n'a trouvé aucune différence de concentration urinaire en métabolites de LTD4 entre des chats sains et des chats asthmatiques,
- Norris (86) n'a pu mettre en évidence aucune augmentation significative des LTC4, D4 et E4 dans l'urine ou le fluide de lavage broncho-alvéolaire chez des chats souffrant d'asthme induit.

Les corticoïdes inhibent la phosphodiesterase A2, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la lipo-oxygénase.

L'activation de la voie arachidonique donne aussi naissance à des prostaglandines et des thromboxanes bronchostrictrices (cf figure 10).

Figure 10 : Métabolisme de la voie arachidonique, d'après Dautzenberg (20).



La libération d’histamine, de sérotonine, de leucotriènes, de prostaglandines et de thromboxanes est à l’origine d’une contraction soutenue et prolongée du muscle lisse bronchique : c’est le bronchospasme. Nous verrons par la suite que de nombreux mécanismes intervenant au cours de la phase tardive visent à prolonger cette bronchoconstriction intense.

## 2. Interleukines

Une fois activés, les acteurs primaires de la réaction d’hypersensibilité (mastocytes et basophiles) produisent également, mais avec un certain retard, certaines molécules dites « cytokines ». Les plus importantes sont les interleukines (notamment l’interleukine 5, IL5), qui concourent à recruter et à pré-activer les cellules effectrices présentes sur le site de la réaction allergique : mastocytes, basophiles, lymphocytes T, éosinophiles, macrophages etc.

Le tableau 2 illustre notamment le rôle de certaines interleukines dans la maturation et la différenciation des basophiles et des mastocytes.

En réalité, la plupart des cellules effectrices activées seront à leur tour capable de produire des cytokines pro-inflammatoires au cours de la phase tardive de la réaction allergique.

**Tableau 2 : Caractéristiques respectives des basophiles et des mastocytes séreux et muqueux chez l'homme, d'après Ponvert (102).**

<b>Caractéristiques</b>	<b>BASOPHILES</b>	<b>MASTOCYTES MUQUEUX</b>	<b>MASTOCYTES SEREUX</b>
<b>Localisation</b>	essentiellement sanguine	muqueuses digestive et respiratoire	tissu conjonctif, sous-muqueuse respiratoire et digestive, péritoine
<b>Origine</b>	précurseurs médullaires de la lignée granulocytaire	précurseurs myéloïdes mononucléés localisés dans la moelle osseuse, les tissus périphériques (organes lymphoïdes notamment), et le sang	
<b>Maturation et différenciation</b>	<b>T-dépendante (IL-3)</b>	<b>T-dépendante (IL-3, IL-4, IL-10)</b>	<b>Facteurs micro-environnementaux (SCF)</b>
<b>Médiateurs néoformés prédominants</b>	LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> PAF	LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> PAF	prostaglandines (PGD <sub>2</sub> )

*Abréviations :*

**IL-3, 4, 10** : interleukines 3, 4, 10 ; **LTB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>** : leucotriènes B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> ;

**PAF**: platelet-activating factor; **PGD<sub>2</sub>**: prostaglandine D<sub>2</sub>; **SCF**: stem cell factor

## D) Phase tardive

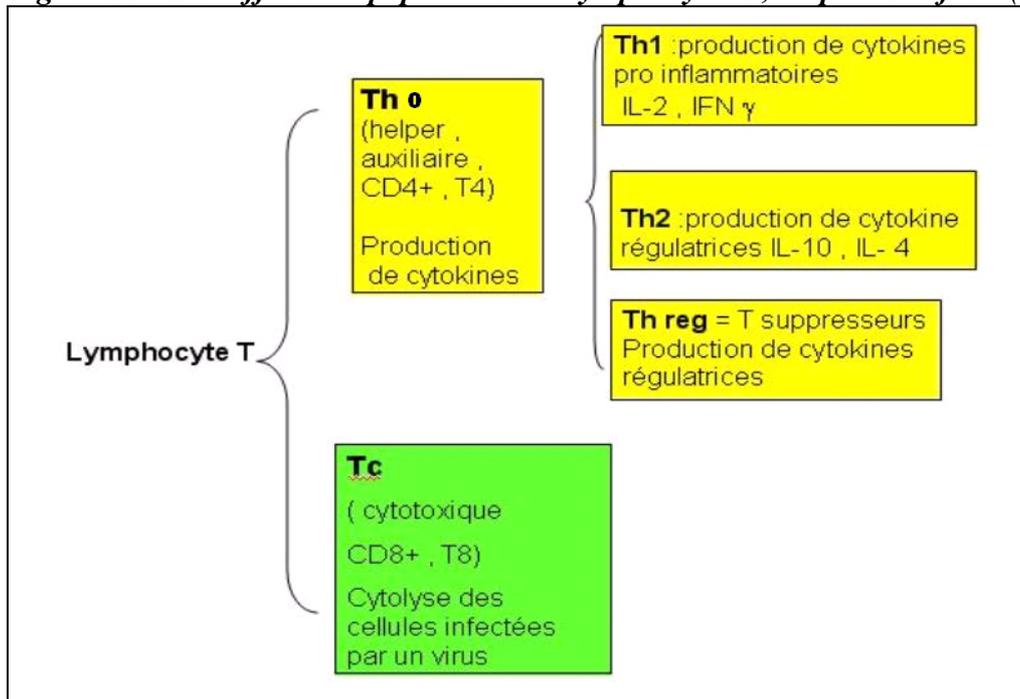
Une fois que les mastocytes et les basophiles ont joué leur rôle de « starter » en déclenchant un bronchospasme et la production de nombreuses cytokines, une phase tardive se met en place. Elle se caractérise à la fois par l'entretien des mécanismes en jeu lors de la phase précoce et par l'activation de cellules effectrices à l'origine d'une forte et délétère réaction inflammatoire.

### a. Entretien de la production d'IgE

Deux phénomènes en sont responsables :

- Les cellules T auxiliaires, ou « T Helper » (Th), habituellement caractérisées par l'expression d'un récepteur CD4, sont impliquées dans la régulation de la production d'IgE et peuvent être, en fonction du profil de cytokines qu'elles produisent, subdivisées en Th1, Th2 et Th0 (cf figure 11).

**Figure 11 : Les différentes populations de lymphocytes T, d'après Fanfano (33).**



Les lymphocytes T sont constitués de différentes populations: les T cytotoxiques (encore appelés T8, TCD8+) et les T helpers (désignés T auxiliaires ou TCD4+). Parmi ces derniers on distingue 3 grands types : les Th1, les Th2 et les Th régulateurs (encore désignés Treg ou Th3). Les Th0 sont des T helpers en cours de différenciation Th1 ou Th2.

Au cours de la phase tardive, les cellules dendritiques exposées à des allergènes subissent une maturation intempestive, ce qui provoque une polarisation des lymphocytes Th0 vers le phénotype Th2.

L'IL4 et l'IL13, toutes deux produites par les Th2, stimulent la génération et l'activation des Th2 eux-mêmes ainsi que la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE, et, par voie de conséquence, la production des IgE.

La déviation immunitaire vers le profil Th2 est un mécanisme plausible mais encore hypothétique chez le chat.

- Les résultats d'études récentes chez l'Homme montrent que les mastocytes peuvent présenter les antigènes allergiques aux lymphocytes T, voire aux lymphocytes B, et ainsi entretenir la production d'IgE induite par les allergènes.

#### **b. Entretien et potentialisation de la phase précoce**

En plus d'entretenir la production d'IgE, les Th2 encouragent aussi, par l'intermédiaire des cytokines qu'ils synthétisent, l'infiltration de la muqueuse respiratoire par des mastocytes et des basophiles, amplifiant ainsi les réactions présentes au cours de la phase précoce.

#### **c. Activation des éosinophiles**

La polarisation de la maturation des Th0 vers le phénotype Th2 entraîne enfin chez l'Homme un surcroît de production de cytokines interleukines telles qu'IL4, IL9, IL13 et surtout IL5. Cette dernière, également produite -comme nous l'avons vu précédemment- par les mastocytes activés, va promouvoir l'éosinophilopoïèse ainsi que l'activation, le recrutement et la survie des éosinophiles dans les voies respiratoires.

La migration des éosinophiles du sang vers les tissus s'effectue par diapédèse entre les cellules de l'endothélium vasculaire ; leur recrutement local est favorisé par l'IL3 et l'IL6, qui

exercent des effets chimiotactiques, et par l'IL4, qui stimule l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire sur les cellules endothéliales.

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) contiennent :

- un certain nombre d'enzymes, libérées dans le micro-environnement et le sang par les éosinophiles activés. Toutes ces enzymes exercent, à des degrés divers, des effets cytotoxiques (lésion de l'épithélium muqueux, des cils vibratiles), pro-inflammatoires (chimiotactisme et activation des mastocytes, des basophiles, et des autres cellules effectrices), et neurotoxiques (activation des terminaisons nerveuses parasympathiques, à l'origine de l'hyperréactivité bronchique).
- des médiateurs divers : Platelet Activating Factor (PAF), leucotriènes (LTC4 et LTD4 principalement), et prostaglandines. Néanmoins, chez le chat sain ou asthmatique, le rôle du PAF n'a pas été exploré et celui des prostaglandines est controversé.
- des molécules cytotoxiques induisant la dégranulation non-spécifique des mastocytes.
- des neuropeptides pro-inflammatoires, histaminolibérateurs et constricteurs des fibres musculaires lisses, comme la substance P.

Cependant, les lavages broncho-alvéolaires (LBA) réalisés sur les chats asthmatiques ne révèlent pas toujours une éosinophilie locale contrairement à l'Homme asthmatique, il faut donc être prudent quant à l'extrapolation systématique depuis l'espèce humaine.

#### **d. Autres cellules effectrices activées**

Chez l'Homme, la cascade inflammatoire recrute aussi localement des monocytes, macrophages, neutrophiles et plaquettes ainsi qu'une population mineure de Th1.

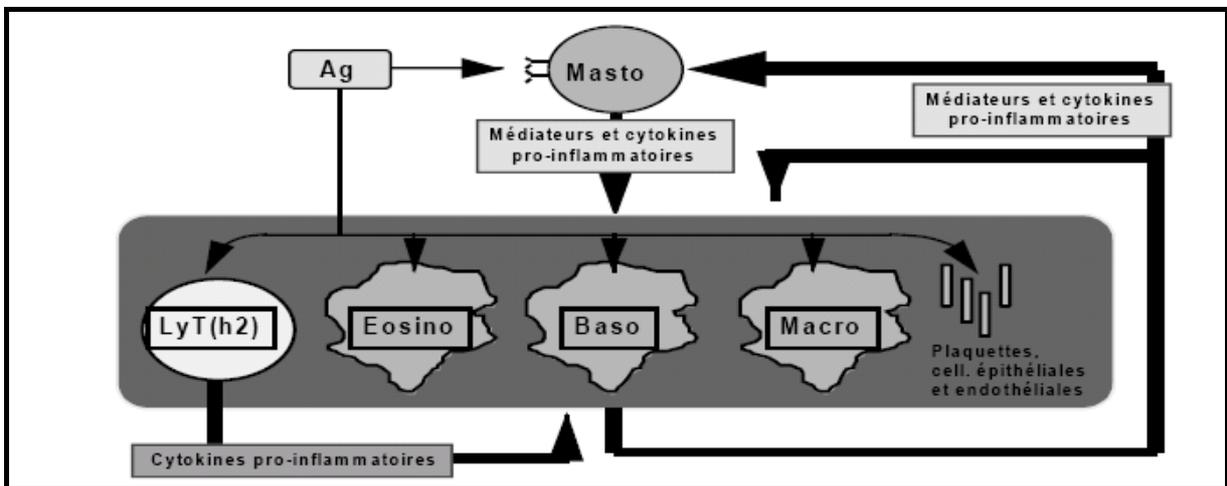
Chez le chat en revanche, le manque de données ne permet pour l'instant que de le supposer. La présence de débris de polynucléaires neutrophiles dans les LBA de chats asthmatiques pourrait en être un indice...

e. Aggravation neuro-immune

Les terminaisons de fibres nerveuses sont protégées par l'épithélium alvéolaire, mais lorsque celui-ci est altéré, elles sont mises à nu et directement activées par les cellules inflammatoires et les médiateurs solubles. L'activation de ces fibres nerveuses est directement responsable de l'entretien de l'œdème, de l'hypersécrétion de mucus et de la contraction du muscle lisse bronchique.

La figure 12 illustre la conception actuelle de la phase tardive de la réaction allergique de type I.

*Figure 12 : Conception actuelle de la phase tardive de la réaction allergique de type I, d'après Ponvert (102).*



## **E) Triade lésionnelle caractéristique de l'asthme**

L'ensemble des événements décrits précédemment permettent maintenant de comprendre la présence chez l'Homme et chez le chat asthmatiques des trois lésions clés :

- **Une inflammation des voies respiratoires**
- **Un remodelage des voies respiratoires**
- **Une hyperréactivité bronchique**

Ces trois facteurs conduisent à l'**obstruction bronchique**.

### **a. Inflammation des voies respiratoires**

Comme nous l'avons déjà évoqué, de nombreux acteurs de la pathogénie de l'asthme sont pro-inflammatoires : les molécules vaso-actives sécrétées par les mastocytes lors de la phase précoce mais surtout les enzymes, médiateurs et neuropeptides libérés par les éosinophiles lors de la phase tardive.

Ils concourent chacun à leur échelle à l'apparition de lésions inflammatoires retrouvées chez l'Homme comme chez le chat :

- œdème de la muqueuse bronchique,
- dépôt de collagène dans la membrane basale,
- accumulation intraluminale de mucus.

Cette inflammation est en partie à l'origine du remodelage des voies respiratoires et de l'hyperréactivité bronchique.

## **b. Remodelage des voies respiratoires**

On trouve chez l'Homme asthmatique, à l'occasion de biopsies bronchiques, un remaniement structurel des bronches qui vient s'ajouter aux lésions inflammatoires évoquées plus haut. Ce type de lésion est constaté également lors d'analyses nécropsiques de chats asthmatiques, prouvant ainsi l'existence dans cette espèce d'un remodelage des voies respiratoires. Cependant, on ignore si ces lésions sont présentes dans les cas d'asthme modéré.

Plus précisément, on a pu mettre en évidence des lésions d'abrasion de l'épithélium muqueux, une infiltration de la muqueuse par des éosinophiles, des fibroblastes et des myofibroblastes qui sécrètent du collagène, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules caliciformes ainsi que des glandes sous-muqueuses, un épaissement de la membrane basale, une hypertrophie et hyperplasie de la couche musculaire bronchique.

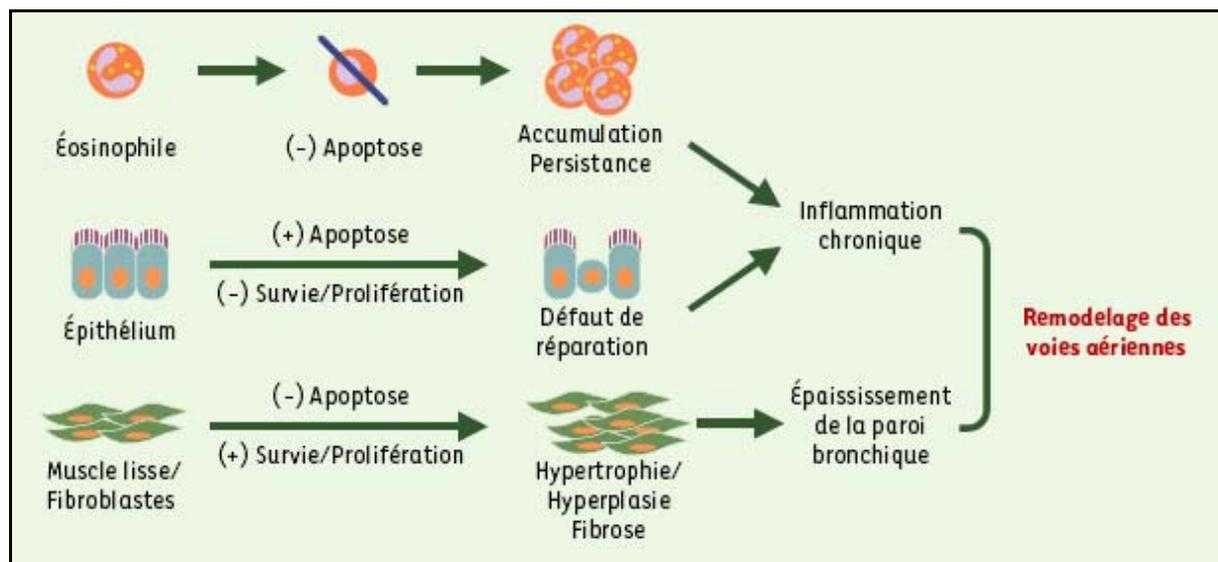
Les mécanismes sous-jacents de ce remodelage ne sont pas encore tout à fait bien cernés chez l'Homme, et encore moins chez le chat. On suspecte qu'il pourrait être le résultat d'un processus mal contrôlé de réparation cellulaire faisant suite à des lésions répétées de la paroi bronchique par les différents agents pro-inflammatoires libérés par les éosinophiles. Il a été proposé qu'un déséquilibre dans les processus qui contrôlent la survie et/ou la prolifération et l'apoptose des cellules inflammatoires et structurelles de cette paroi (éosinophiles, cellules épithéliales, cellules musculaires lisses ou fibroblastes) puisse favoriser une inflammation chronique et le remodelage des voies aériennes dans l'asthme.

Par exemple, un défaut d'apoptose des éosinophiles pourrait rendre compte de leur accumulation incontrôlée et de leur persistance dans les voies aériennes et entretenir ainsi l'inflammation chronique et les lésions tissulaires.

Inversement, une apoptose accrue, associée à un déficit de prolifération des cellules épithéliales bronchiques, pourrait être à l'origine d'un défaut de réparation épithéliale qui perpétuerait le contact entre les allergènes transportés par voie aérienne et les structures sous-épithéliales et entretiendrait ainsi l'inflammation et les lésions tissulaires.

Enfin, une réponse proliférative exagérée, associée à un déficit d'apoptose des fibroblastes et des cellules musculaires lisses, pourrait expliquer au moins en partie l'apparition d'une fibrose sous-épithéliale et l'augmentation de la masse musculaire (cf figure 13).

**Figure 13 : Conséquences possibles d'un dérèglement de l'équilibre survie-prolifération/apoptose dans la pathogénie du remodelage bronchique, d'après Benayoun et Petrolani (10).**



### c. Hyperréactivité bronchique

Les travaux de Dye et Hoffmann ont prouvé l'existence, chez des chats atteints de bronchite chronique, d'une bronchoconstriction intense suite à l'inhalation de substances non-allergéniques (28), appelée « hyper réactivité bronchique ».

C'est une propriété bien connue de l'appareil respiratoire de 99% des asthmatiques humains, que l'on trouve aussi, dans une moindre proportion, dans la population saine. L'hyperréactivité est donc nécessaire mais non suffisante pour incriminer systématiquement un asthme allergique.

Différentes hypothèses concernant son origine ont été avancées :

- les leucotriènes ainsi que le PAF produit par les éosinophiles ont un pouvoir bronchoconstricteur puissant qui pourrait être capable d'expliquer cette hyperréactivité bronchique envers un stimulus normal soit par l'augmentation de la contractilité du muscle lisse soit par une sensibilité accrue des récepteurs muscariniques aux stimulations cholinergiques,
- le remodelage des voies respiratoires, notamment via l'hypertrophie et l'hyperplasie du muscle bronchique, pourrait contribuer mécaniquement à l'hyperréactivité en conduisant à une bronchoconstriction supérieure pour un stimulus donné.

Il faut ajouter à cela la prédisposition anatomique du chat au bronchospasme que nous avons déjà évoquée au chapitre précédent.

#### **d. Obstruction bronchique**

L'inflammation bronchique intraluminaire (hypersécrétion de mucus), extraluminaire (infiltration inflammatoire de la muqueuse et de la sous-muqueuse), le remodelage des voies respiratoires (épaississement du muscle bronchique) et l'hyperréactivité bronchique (aggravation de la fréquence et de l'intensité du bronchospasme) concourent à la survenue chez les sujets asthmatiques d'une obstruction bronchique plus ou moins permanente.

Chez l'Homme comme chez le chat, on parle généralement d'obstruction bronchique « réversible » car on considère qu'elle peut être levée naturellement ou à l'aide de bronchodilatateurs. Cela paraît effectivement vrai pour les stades modérés d'asthme caractérisés principalement par la présence d'un bronchospasme. Une telle « réversibilité » est beaucoup plus contestable dans les cas d'asthme installé pour lesquels le remodelage des voies respiratoires est tel que la levée de l'obstruction ne semble possible que partiellement...

## F) Conséquences de l'obstruction bronchique

L'obstruction bronchique est responsable de complications ventilatoires potentiellement mortelles chez le chat.

Un bronchospasme, une accumulation de mucus et un flux ventilatoire turbulent augmentent la résistance au passage de l'air dans l'appareil respiratoire (cf figure 14). Par exemple, si le diamètre bronchique est diminué de moitié, cette résistance est seize fois plus intense. Ceci est dû au fait que la résistance est inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon d'une bronche :

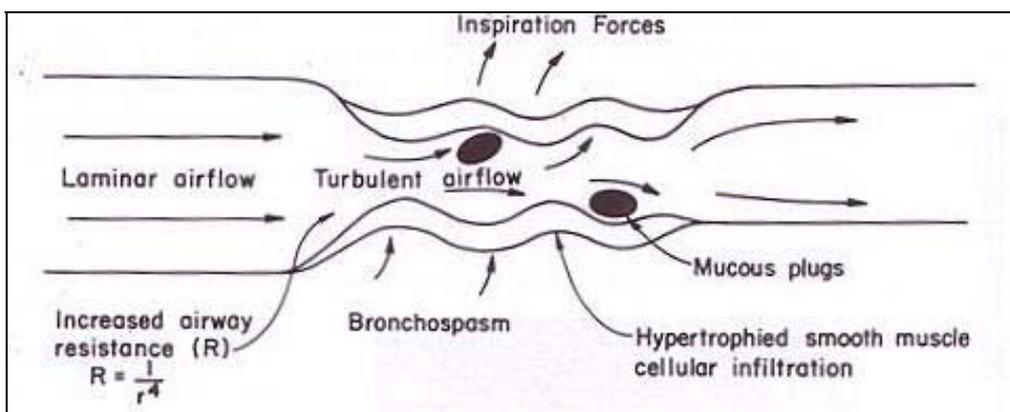
$$\boxed{\text{Résistance des voies respiratoires} = 1/\text{rayon}^4}$$

Bien que chez un animal sain l'expiration soit un phénomène passif, le chat asthmatique doit exercer une contraction musculaire pour pallier cette augmentation de résistance.

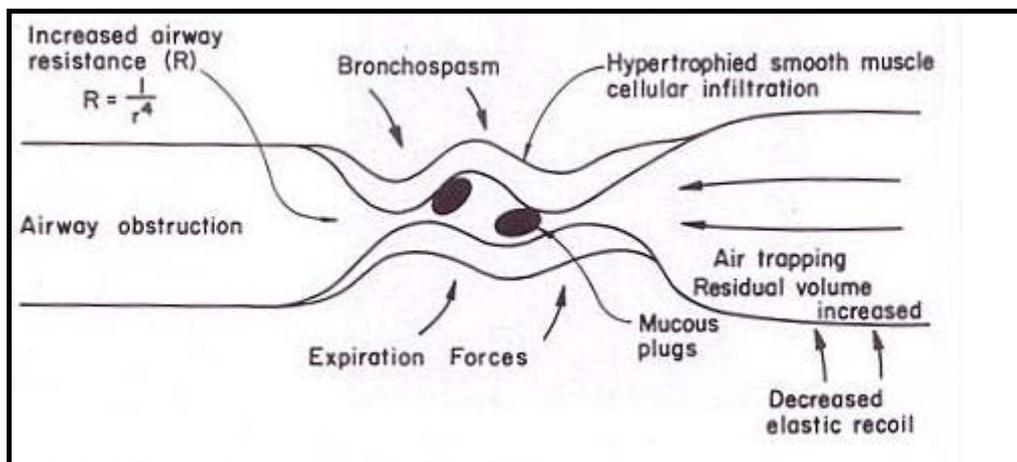
Par ailleurs, chez un chat normal, la lumière bronchique est toujours plus petite lors de l'expiration ; chez un chat asthmatique, une obstruction bronchique partielle à l'inspiration peut ainsi se transformer en obstruction totale à l'expiration... A la lumière de la formule ci-dessus, on comprend que l'effort fourni par l'animal à cette occasion nécessite une consommation massive d'énergie.

Le rétrécissement de la lumière bronchique, l'hypertrophie musculaire du muscle lisse et l'augmentation de la résistance aboutissent au piégeage de quelques particules d'air dans les voies respiratoires les plus distales (appelé « air trapping »), à l'origine d'un emphysème vésiculaire (37), illustré dans la figure 15.

*Figure 14 : Diagramme schématique du flux d'air à travers une bronchiole chez un chat asthmatique, au cours de l'inspiration, d'après Moise (73).*



*Figure 15 : Diagramme schématique du flux d'air à travers une bronchiole chez un chat asthmatique, au cours de l'expiration, d'après Moise (73).*



**DEUXIEME PARTIE :**  
**DIAGNOSTIC DE L'ASTHME DU CHAT**



## **I. Epidémiologie**

La connaissance de l'épidémiologie de l'asthme du chat peut selon toute logique constituer une aide au diagnostic. Etrangement, il existe encore peu d'études portant spécifiquement sur ce sujet. Mais même s'il nous est impossible de dresser à ce jour le portrait-type du chat asthmatique, nous disposons d'indices intéressants...

**Incidence de l'asthme dans la population féline :** La plupart des auteurs considère que la prévalence des maladies respiratoires profondes chez le chat est de 1%, en sachant que l'importance relative de l'asthme parmi l'ensemble de ces maladies est mal connue.

**Incidence de l'asthme dans l'ensemble des réactions allergiques :** pour des raisons non élucidées, l'inflammation allergique respiratoire chez les carnivores semble revêtir une importance relativement faible par rapport aux autres mammifères et à l'Homme, et en opposition avec la grande fréquence des allergies cutanées.

**Influence de la race :** les auteurs s'accordent à penser que la race est un facteur prédisposant à l'asthme, bien qu'il n'en existe pas encore de preuve irréfutable. Il semble que la race siamoise, chez qui la prévalence des maladies respiratoires profondes s'élèverait au moins à 5% (contrairement au 1% de la population féline totale) soit particulièrement touchée. Adama-Moraitou *et al.* ont notamment démontré dans une étude portant sur 22 cas d'asthme naturel en Grèce que la race siamoise était significativement surreprésentée (1). Cette race serait donc prédisposée, et présenterait même des signes cliniques plus prononcés d'après Hirt (45).

Notons par ailleurs que la fréquence de l'asthme dans certaines races accrédite l'hypothèse d'une origine génétique, comme c'est le cas pour l'asthme extrinsèque chez l'Homme.

**Influence du sexe :** Adama-Moraitou *et al.* suggèrent également que les femelles pourraient être davantage touchées que les mâles, sans pouvoir pour autant mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux sexes (1). On retrouve d'ailleurs ce postulat dans de nombreux ouvrages de vulgarisation. C'est une question qui mériterait sans aucun doute d'être approfondie.

**Influence de l'âge :** tous les chats, quelque soit leur âge, peuvent développer un syndrome asthmatiforme, mais il semblerait que les animaux âgés entre 1 et 8 ans soient plus particulièrement affectés (29, 60).

**Allergènes responsables de l'asthme :**

- les aéroallergènes : tout comme chez le chien, les aéroallergènes le plus souvent incriminés sont les acariens de la poussière de maison et plus particulièrement *Dermatophagoides farinae* (56, 60). D'après Gilbert *et al*, les allergies aux squames humaines, pollen et moisissures sont beaucoup plus exceptionnelles (38).
- Les trophallergènes : c'est-à-dire les allergènes contenus dans l'alimentation. Une allergie alimentaire pourrait elle aussi, mais très rarement, provoquer une crise asthmatiforme chez le chat. Il existe très peu de données sur ce sujet, et on ignore si les mécanismes immuns en cause seraient alors exactement les mêmes que lors d'une pénétration de l'allergène par voie aérienne.

Certes, certains chats asthmatiques semblent répondre favorablement au passage à une alimentation hypoallergénique, mais on peut se demander si cela est dû à une action directe (suppression de l'allergène alimentaire responsable de l'asthme) ou indirecte (passage sous le seuil de sensibilité allergique bien que le facteur responsable de l'asthme soit en réalité un aéroallergène)...

**Facteurs favorisants :** on distingue parmi les facteurs pouvant exacerber la réaction allergique :

- Une malformation congénitale respiratoire : dysfonctionnement de l'appareil muco-ciliaire par exemple...
- L'environnement : sprays (antiparasitaires, produits capillaires...), parfums, détergents, fumée de cheminée, tabac, poussière (litière pour chat par exemple).
- La saison : bien qu'on ait pu mettre en évidence l'influence de la saison chez certains chats, ce facteur reste anecdotique au niveau de la population globale des chats asthmatiques.

- Infections : la présence d'une infection respiratoire concomitante, virale, respiratoire ou parasitaire (à mycoplasmes notamment) pourrait favoriser la survenue de crise d'asthme chez le chat.
- Le stress : le lien entre le stress et le déclenchement d'une crise d'asthme a été clairement prouvé chez l'Homme et en particulier chez l'enfant. (45, 73). Ce lien n'a pas été démontré chez le chat, mais il fortement suspecté. Certains éléments, notamment la fréquence accrue de l'asthme chez des lions en captivité par rapport aux lions dans leur milieu naturel a tendance à accréditer cette hypothèse (73) mais est loin d'être suffisante...

## **II. Diagnostic clinique**

Les signes cliniques de l'asthme, souvent spectaculaires, motivent généralement le propriétaire à consulter un vétérinaire. L'examen clinique d'un chat asthmatique révèle :

- **lors de l'inspection à distance** : on ne trouve quelquefois aucune anomalie particulière. Chez certains chats asthmatiques, on note une réduction de la compressibilité du thorax (28) qui peut être interprétée comme une conséquence de l'infiltration inflammatoire du parenchyme pulmonaire.

L'étude des mouvements respiratoires, de leur harmonie et de leur fréquence est souvent très utile : la difficulté de passage de l'air dans les bronches d'un chat asthmatique est généralement à l'origine d'un allongement de l'expiration : une dyspnée expiratoire.

- **à la palpation**, le clinicien peut découvrir chez certains chats une sensibilité accrue de la trachée, susceptible de provoquer une toux caractéristique chez le chat : l'animal penche la tête vers le bas, tend le cou (position d'orthopnée) et tousse quelque fois jusqu'à entraîner un vomissement.

- **à l'auscultation cardio-respiratoire**, on distingue en général deux types de bruits respiratoires anormaux :

- **sifflements** : sifflements diffus chez le chat asthmatique, témoins d'une atteinte respiratoire profonde. Ces bruits, surtout expiratoires, résultent d'une diminution de calibre des bronches et de la mise en oscillation consécutive des parois bronchiques (104).
- **crépitements** : ces bruits discontinus égaux entre eux, apparaissant en bouffé en début d'inspiration et/ou de l'expiration, sont plus facilement audibles après la toux. Ils caractérisent les maladies pulmonaires obstructives (asthme, bronchite chronique...) et sont liés à la levée d'un obstacle entre deux compartiments gazeux de pression différente.

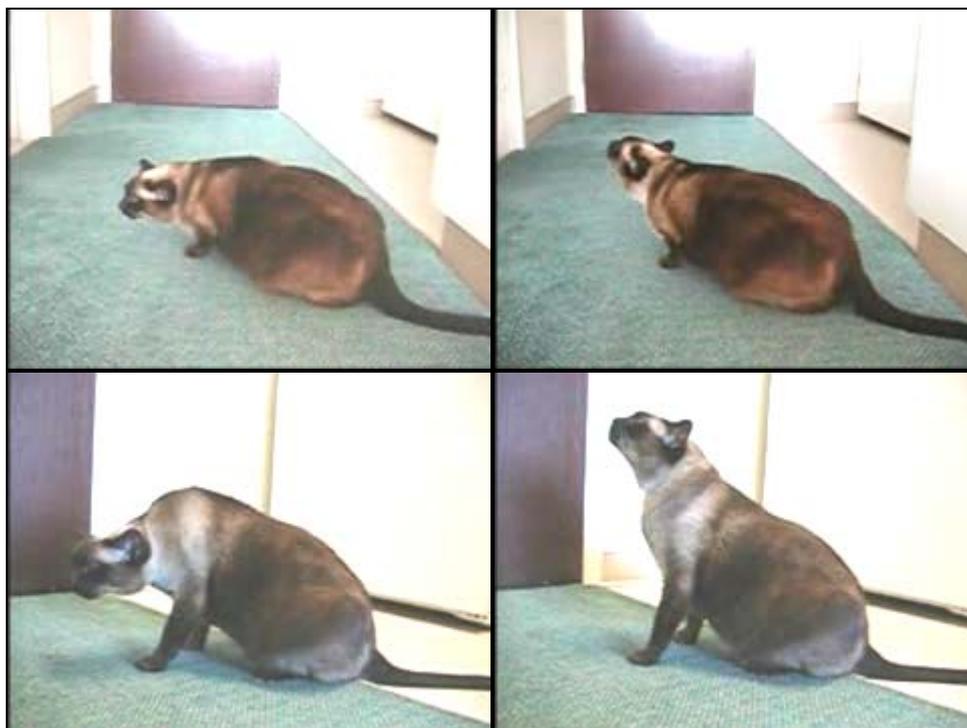
Si l'auscultation est normale, l'occlusion temporaire des narines est recommandée par certains auteurs afin de provoquer une série de mouvements respiratoires amples et profonds propices à révéler les anomalies évoquées plus haut.

En revanche, l'absence complète de bruits respiratoires doit faire suspecter une forte bronchoconstriction (28).

- la suite de l'examen clinique peut mettre en évidence d'autres signes cliniques quelquefois associés à l'asthme chez le chat, notamment une rhinite et/ou une conjonctivite.

Notons qu'en cas de crise d'asthme aiguë (ou « status asthmaticus »), le chat présente des signes cliniques encore plus prononcés : détresse respiratoire aiguë, gueule ouverte, cyanose des muqueuses, abduction des épaules et efforts respiratoires abdominaux (cf figure 16).

**Figure 16 : Photos d'un chat asthmatique en orthopnée**



L'examen clinique ne saurait seul entraîner un diagnostic de certitude de l'asthme, d'une part parce que les symptômes sont variables d'un animal asthmatique à l'autre et ne sont donc pas toujours tous présents à la fois, et d'autre part parce qu'ils sont simplement évocateurs d'une

affection broncho-pulmonaire obstructive et ne préjugent pas de sa nature (bronchite aiguë ou chronique, bronchite virale, bactérienne ou parasitaire, insuffisance cardiaque...). L'examen clinique ne permet donc qu'un diagnostic d'orientation.

### III. Diagnostic différentiel

Aucun des signes cliniques de l'asthme n'étant pathognomonique, le vétérinaire, face à une détresse respiratoire aiguë et de la toux chez un chat, doit envisager à ce stade la possibilité de diverses affections.

Le diagnostic différentiel de la dyspnée et de la tachypnée chez un chat comprend :

- **Asthme**
- **Lymphosarcome médiastinal**
- **Bronchopneumopathie infectieuse (cf tableau 3)**

*Tableau 3 : Principaux agents infectieux à l'origine de pneumonies et de bronchopneumonies chez le chat, d'après Moraillon (75).*

FAMILLE	AGENTS	COMMENTAIRES
<b>BACTERIES</b>	<i>Pasteurella</i> <i>Bacille tuberculeux</i> <i>Chlamydia psittaci</i>	
<b>VIRUS</b>	<i>Herpès virus</i> <i>Calicivirus</i>	<i>Agents du complexe coryza du chat</i>
<b>PARASITES</b>	<i>Helminthes</i> <i>Aelurostrongylus abstrusus</i> <i>Crenosoma vulpis</i> <i>Capillaria aerophila</i>	<i>La pneumonie vermineuse entraîne une dyspnée importante car le parasite provoque une bronchiolite et une pneumonie interstitielle. Seuls les chats vivant à l'extérieur sont atteints en raison des particularités du cycle du parasite</i>
<b>PROTOZOAIRE</b>	<i>Toxoplasma gondii</i>	
<b>CHAMPIGNONS</b>	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	

- **Hernie diaphragmatique**
- **Traumatisme thoracique avec épanchement pleural**
- **Péritonite infectieuse féline**
- **cardiopathie : œdème aigu du poumon cardiogénique ou épanchement pleural**
- autres causes, moins fréquentes : obstruction des voies respiratoires supérieures, corps étranger inhalé, hernie péricardique, néoplasie bronchique ou pulmonaire (primitive ou métastatique), épanchement thoracique (hémothorax, pyothorax, chylothorax), anémie, méthémoglobinémie...

Le diagnostic différentiel de la toux comprend :

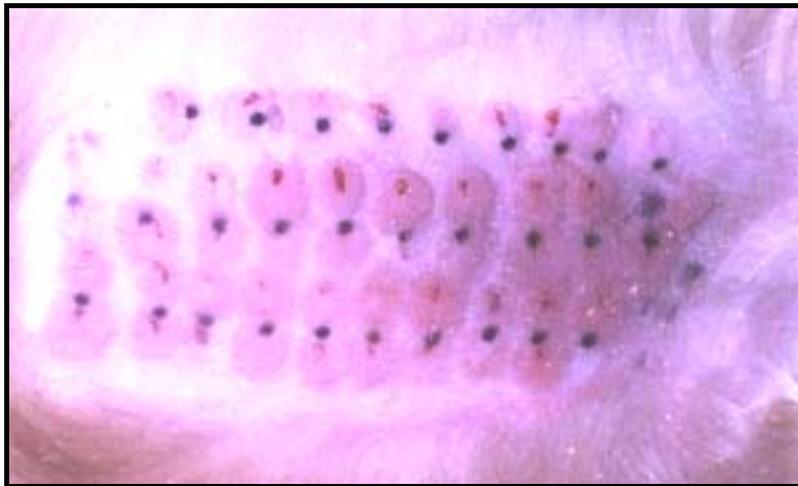
- Asthme
- Infection respiratoire haute (laryngite, trachéite)
- Bronchite ou bronchopneumonie virale, bactérienne ou parasitaire
- Néoplasie bronchique ou pulmonaire
- Traumatisme (corps étranger, inhalation de gaz ou de liquides, paralysie trachéale, mégaoesophage)

#### IV. Diagnostic par intradermo-réaction (IDR)

Les IDR, qui évaluent la présence de mastocytes cutanés sensibilisés par les IgE spécifiques d'allergènes après injection intra-dermique d'extraits d'allergènes (cf photo de la figure 17), ont représenté récemment les seuls examens complémentaires disponibles pour caractériser l'allergie chez le chat. Comme chez le chien, le diagnostic de l'atopie est basé sur une réponse positive à l'IDR qui doit être confirmée par la rétrocession des symptômes après l'hyposensibilisation.

Les IDR sont techniquement plus délicates à réaliser chez le chat que chez le chien et extrêmement difficiles, voire impossibles à interpréter dans de nombreux cas (photo): seules les réactions papuleuses et érythémateuses nettes seront considérées comme positives à 20 minutes. De plus, aucun accord n'existe sur le mode de lecture de ces tests. Comme chez le chien, un test positif ne signifie pas nécessairement que le chat est atopique, de même qu'un test négatif ne veut pas dire que le chat n'est pas sensibilisé à cet allergène.

*Figure 17 : Photo d'une IDR chez un chien, d'après Beale & Fadok (7).*



Certains allergènes peuvent induire à faible concentration des réactions cutanées positives chez des chats normaux. Il peut s'agir soit de réactions irritatives, soit de réactions croisées avec les réagines d'autres anticorps (d'IgG dits « homocytotropiques »), soit de véritables

réactions positives, une dissociation existant entre la sensibilité clinique et la réactivité cutanée.

## **V. Diagnostic biologique**

Il n'existe pas de prise de sang capable d'affirmer à 100% la présence d'asthme, mais certaines anomalies de la formule sanguine peuvent toutefois conforter le praticien dans l'hypothèse.

### **A) Recherche d'une éosinophilie sanguine**

D'après N.S. Moise, 75% des chats asthmatiques présentent une éosinophilie sanguine (73). Cependant, des chats non asthmatiques peuvent aussi présenter cette anomalie en cas d'infestation parasitaire, d'éosinophilie paranéoplasique ou encore de leucémie éosinophilique...

Deux conclusions s'imposent :

- la présence d'une éosinophilie sanguine chez un chat suspect d'asthme est donc tout au plus suggestive,
- l'absence d'éosinophilie sanguine ne permet pas d'écarter la possibilité d'un asthme.

### **B) Dosage des IgE sériques**

Bien que l'IgE du chat n'ait pas été encore totalement caractérisée, de plus en plus d'études sont axées sur la mise au point d'anticorps anti-IgE (que ce soit à partir d'anticorps félin/murin chimérique ou d'anticorps de lapin), capables de diagnostiquer de façon fiable la sensibilité d'un chat à un allergène donné. Ces techniques sont aussi bien valables pour des

chats présentant une allergie à expression cutanée que respiratoire puisqu'on suspecte un même mécanisme immunologique en jeu dans ces deux formes.

Par exemple, des chercheurs ont réussi à produire un anticorps polyclonal qui a permis l'étude des concentrations sériques d'IgE spécifiques de l'acarien de la poussière de maison *Dermatophogoides farinae* (Df) chez des chats artificiellement sensibilisés et spontanément allergiques.

Bien que prometteur, le dosage d'IgE chez un chat allergique possède deux limites à ce jour :

- Il a été prouvé que la concentration en IgE augmente avec la sensibilisation à un allergène (70) pourtant dans la pratique, une forte concentration d'IgE sériques peut aussi être retrouvée chez un chat sain...
- Les études qui testent la valeur prédictive de la réponse aux IgE se fondent sur la comparaison avec des résultats d'IDR, méthode souvent considérée comme imparable ; les auteurs considèrent alors qu'un chat est sain si l'IDR ne donne pas de réponse positive, pourtant nous avons vu précédemment qu'une IDR négative ne pouvait pas permettre d'exclure l'atopie...

Dans le cadre de l'atopie féline à expression cutanée pour laquelle les analyses histologiques ne sont d'aucune aide et les résultats d'IDR sont difficilement interprétables, on peut conclure qu'il est quasiment impossible de tester la crédibilité d'une nouvelle méthode de diagnostic si elle est fondée sur une interprétation elle-même controversée.

En ce qui concerne spécifiquement l'asthme du chat, la situation paraît plus aisée puisqu'on possède d'autres critères de comparaison que l'IDR, comme par exemple les signes cliniques de l'asthme et leurs répercussions radiologiques. Il serait donc intéressant d'effectuer des études comparatives entre le dosage des IgE et les signes cliniques et/ou radiologiques emblématiques de cette affection. Une corrélation significative permettrait ainsi de mettre au point une technique biologique rapide de confirmation de l'asthme du chat.

## **VI. Diagnostic d'exclusion**

Une prise de sang chez un animal suspect d'asthme peut aussi permettre de réaliser, outre un bilan général, un diagnostic d'exclusion d'une infestation parasitaire : recherche d'anticorps anti-*Dirofilaria immitis*, sérologie pour *Toxoplasma gondii*...

Notons que la recherche d'une infestation parasitaire peut être complétée par une coproscopie afin d'exclure la présence d'*Aelurostrongylus abstrusus*.

## **VII. Diagnostic par imagerie**

L'examen radiographique ne permet en général qu'un diagnostic par élimination de l'asthme du chat. En effet, il n'existe pas de signe radiologique spécifique de cette affection, on peut notamment retrouver des lésions similaires liées à l'âge chez des chats sains (53). De plus, certains chats asthmatiques ne présentent aucune anomalie radiologiquement visible.

Pour certains auteurs, les signes radiologiques n'apparaissent que lors des stades très évolués (75) et sont le reflet des complications de la maladie. En revanche, des études effectuées sur des chats sensibilisés artificiellement montrent que des modifications radiologiques peuvent survenir dès la première sensibilisation et ce de manière très rapide (dans les 6 à 48 heures suivant le début de la sensibilisation) (53).

La réversibilité des signes radiologiques fait elle aussi l'objet d'une controverse : il semble qu'il faille une exposition à l'allergène répétée à de nombreuses reprises (au moins plus de trois fois) avant que ces signes deviennent irréversibles.

Les signes radiologiques évocateurs de l'asthme sont :

- une densification interstitielle disséminée (contrairement à l'aspect plus nodulaire d'une infestation par *Aerulostrongylus abstractus*), ainsi que des « rails » et des « anneaux » liés à l'inflammation chronique, à l'œdème et à l'hyperplasie du muscle lisse bronchique;
- une densification alvéolaire liée à un collapsus alvéolaire ;
- un pneumothorax, lié à la fuite d'air dans l'espace pleural après rupture des septa alvéolaires, se traduisant par une hyperclarté du champ pulmonaire caudal, un aplatissement et un déplacement caudal du diaphragme (18, 51) ;
- une atelectasie du lobe médian droit dans 10% des cas (96). C'est le lobe le plus isolé du poumon du chat : il n'existe pas à son niveau, comme ailleurs, de circulation collatérale abondante, ce qui explique son effondrement plus fréquent en cas de bronchospasmes répétitifs ;
- la présence occasionnelle d'une torsion de lobe pulmonaire (31);
- une éventuelle cardiomégalie, évoquant un cœur pulmonaire secondaire à une bronchite chronique (9) ;
- la présence d'air dans l'estomac, secondaire à une déglutition d'air excessive lors de dyspnée inspiratoire.

L'examen radiographique permet aussi d'exclure une hernie diaphragmatique ou à l'inverse de diagnostiquer certains cas évidents de bronchopneumonie ou d'OAP. Dans des cas plus ambigus, il conviendra de continuer la démarche diagnostique en réalisant d'autres types d'examens complémentaires (échocardiographie, ponction de liquide d'épanchement par exemple) (75).

Les tableaux 4 et 5 présentent le diagnostic différentiel de la bronchite du chat.

**Tableau 4 : Diagnostic différentiel de la bronchite allergique du chat, d'après Moraillon (75).**

<b>Affections</b>	<b>Eléments du diagnostic</b>
Bronchopneumonie	<ul style="list-style-type: none"><li>- fièvre</li><li>- auscultation</li><li>- radiographie</li></ul>
Lymphosarcome médiastinal	<ul style="list-style-type: none"><li>- radiographie</li><li>- échographie</li><li>- examen cytologique du liquide d'épanchement</li><li>- ponction à l'aiguille fine</li></ul>
P.I.F à forme thoracique	<ul style="list-style-type: none"><li>- épanchement</li><li>- fièvre permanente</li><li>- sérologie</li><li>- aspect et analyse du liquide d'épanchement</li><li>- hématologie</li><li>- électrophorèse des protéines sériques</li></ul>
Hernie diaphragmatique	<ul style="list-style-type: none"><li>- radiographie caractéristique</li></ul>

**Tableau 5 : Diagnostic différentiel de la bronchite allergique et de l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique, d'après Moraillon (75).**

<b>Bronchite allergique</b>	<b>O.A.P cardiogénique</b>
- dyspnée obstructive expiratoire - toux sèche	- dyspnée restrictive - toux humide expectorante
- crépitements secs - tachycardie ou fréquence normale	- râles humides, - tachycardie - souffle - bruit de galop
- peu d'anomalies	- densités alvéolaires diffuses - modification de la silhouette cardiaque

## **VIII. Diagnostic par lavage broncho-alvéolaire (LBA)**

### **A) Interprétation de la présence d'éosinophiles**

Le lavage broncho-alvéolaire est pratiqué par introduction d'un fin cathéter par voie transtrachéale ou à la faveur d'une bronchoscopie. Il permet une étude cyto bactériologique apportant des renseignements très utiles pour le diagnostic étiologique et le traitement des affections broncho-pulmonaires.

L'asthme du chat se caractérise, comme c'est le cas pour l'asthme humain, par une cytologie inflammatoire dans laquelle prédominent les polynucléaires éosinophiles (28).

Cependant, l'examen cytologique du liquide broncho-alvéolaire effectué sur des chats sains a aussi révélé la présence d'éosinophiles (92), ce qui a priori exclut le caractère déterminant du LBA dans le diagnostic de l'asthme du chat.

En réalité, la notion de seuil est cruciale, puisque le LBA aurait un intérêt quantitatif et non qualitatif : ce n'est pas la présence mais bien la proportion d'éosinophiles qui permettrait de

discriminer les individus sains des individus asthmatiques. En effet, Dye *et al.* n'ont trouvé que 4% d'éosinophiles dans les LBA de 15 chats sains contre 20 à 30% chez des chats montrant des signes cliniques d'asthme (28).

La plupart des auteurs s'accordent donc à dire qu'un pourcentage d'éosinophiles supérieur à 20% dans le LBA est caractéristique de l'asthme du chat.

## **B) Interprétation de la présence de neutrophiles**

Chez l'Homme, un infiltrat éosinophilique est communément associé à de l'asthme alors qu'un infiltrat neutrophilique est typique d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Il demeure impossible à ce jour de savoir si l'on peut faire ce même genre de distinction chez le chat étant données les lacunes qui existent encore sur la connaissance du rôle exact des polynucléaires neutrophiles dans la physiopathologie de l'asthme du chat (*cf Première partie-III)D)d*)).

Par ailleurs, DeHeer et McManus ont montré en 2003 que l'on pouvait aussi trouver dans le lavage broncho-alvéolaire des chats asthmatiques des hémosidérophages, macrophages qui témoignent d'une congestion vasculaire (21).

## **C) Culture bactériologique**

Des cas de population bactérienne mixte ont été observés dans le liquide de LBA de certains chats asthmatiques. Cependant, l'arbre respiratoire félin n'est pas stérile (on y trouve généralement des bactéries telles que *Klebsiella* ou *Pseudomonas*). Ainsi, en l'absence d'études portant sur la corrélation entre la présence/absence de bactéries dans les voies aériennes et le stade clinique de chats asthmatiques, la majorité des auteurs estime que la présence de bactéries dans le tractus respiratoire de chats asthmatiques est davantage le reflet d'une colonisation que d'une réelle infection.

La présence de mycoplasmes constitue toutefois une exception : les mycoplasmes peuvent dégrader l'endopeptidase neutre, enzyme responsable de la biodégradation de la substance P, et pourraient ainsi, en prolongeant les effets de la substance P sur le muscle lisse bronchique, contribuer à l'hyperréactivité bronchique des sujets asthmatiques (96).

## **IX. Diagnostic par test de la fonction pulmonaire**

Les tests de la fonction pulmonaire sont couramment utilisés en médecine humaine pour caractériser une affection respiratoire, suivre sa progression ainsi que les effets du traitement instauré.

Bien qu'évoqués par des spécialistes de l'asthme félin comme Padrid (95), ces tests sont extrêmement difficiles à réaliser en médecine vétérinaire puisqu'ils sont coûteux et nécessitent un appareillage conséquent, un opérateur particulièrement compétent et un chat suffisamment docile pour tolérer le port d'un masque sans être sédaté.

## **X. Conclusion sur le diagnostic de l'asthme du chat**

Il n'existe donc aucun signe clinique ni aucune analyse de routine capable de fournir un diagnostic de certitude d'asthme chez le chat. La plupart des examens que nous avons détaillés permettent surtout d'exclure d'autres causes fréquentes de toux, dyspnée aigüe et sifflements : cardiopathie, pneumonie, néoplasie pulmonaire, infestation parasitaire ou corps étranger inhalé.

Toutefois, aucune de ces affections ne provoque en général de signes cliniques évocateurs d'asthme chez un chat qui semble par ailleurs en bonne santé.

C'est pourquoi il est néanmoins possible d'effectuer un diagnostic correct d'asthme à partir des éléments-clés suivants :

- des commémoratifs qui évoquent des accès soudains de dyspnée rétrocedant spontanément ou après un traitement combinant oxygénothérapie, bronchodilatateurs et/ou corticostéroïdes,
- dans certains cas cependant, le seul signe clinique est une toux chronique,
- un examen radiologique montrant des rails et des anneaux caractéristiques d'une inflammation bronchique, auxquels peuvent se rajouter quelquefois des signes d'emphysème,

- lorsqu'il est disponible, un examen cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire révélant la présence d'une proportion importante de polynucléaires éosinophiles (au minimum 20% de la population leucocytaire totale).

**TROISIEME PARTIE :**  
**TRAITEMENT DE L'ASTHME**



## **I. Traitement d'éviction**

Lors d'un diagnostic d'asthme chez le chat, trois stratégies thérapeutiques différentes doivent être envisagées : un traitement d'éviction, une hyposensibilisation (aussi appelée « immunothérapie ») ou un traitement médical (symptomatique voire préventif).

Chez l'Homme, les traitements d'éviction se mettent en place après identification préalable du ou des allergènes à l'aide de tests d'intradermo-réaction. Les mesures prises pour éviter le contact avec des aéroallergènes et pour assainir un environnement pollué (facteur aggravant de l'asthme démontré chez l'Homme) sont drastiques : installation de filtres à microparticules, application de peinture au cuivre sur les murs, passage des coussins et peluches au congélateur avant d'être lavés à 60°...

En médecine vétérinaire, les difficultés liées à la réalisation et à l'interprétation des tests allergologiques peuvent mener le clinicien à proposer une version plus souple de ce traitement d'éviction, c'est-à-dire des mesures hygiéniques non spécifiques afin de limiter le contact avec les allergènes les plus fréquemment en cause dans l'asthme du chat.

S'il n'existe aucune façon d'éviter le pollen, il est en revanche facile de réduire la quantité de poussières, squames et acariens dans l'habitat en appliquant ces recommandations (11):

- favoriser une atmosphère sèche en aérant les pièces humides, en évitant les humidificateurs, en gardant une température ambiante de 18°,
- supprimer si possible les sources de poussière et les foyers de reproduction des acariens (tapis, coussins, corbeilles à chat...),
- laver les lieux de couchage à haute température (au moins 60°),
- utiliser des aérosols ou fumigènes anti-acariens,
- passer l'aspirateur (accessoirement muni d'un filtre anti-acariens) le plus régulièrement possible.

En outre, il est primordial d'éviter les facteurs favorisant de l'asthme du chat, c'est-à-dire les particules irritantes pour le tractus respiratoire :

- laver les sols à l'eau,
- éviter les parfums, les aérosols domestiques, les diffuseurs anti-moustiques et surtout le tabac.

L'éviction allergénique est conseillée « si possible» dans de nombreux articles de synthèse (36, 120). Des cas sont relatés où l'arrêt de l'exposition d'un animal à un agent a entraîné une rémission des symptômes.

Corcoran *et al.* rapportent le cas de deux chats dont les tests IDR révélèrent la sensibilité aux squames humaines, et dont la privation d'accès au lit des propriétaires a été suivie d'une disparition des symptômes respiratoires, totale pour l'un, avec une corticothérapie « adjuvante » pour l'autre (19).

Prost conseille le retrait de la nourriture déshydratée (croquette) chez les chats présentant une IDR positive aux acariens de stockage, au vu de la guérison apparente chez 3 chats ainsi traités, sans que l'on connaisse toutefois le taux de guérison par cette méthode (106). Certains articles citent aussi une incidence saisonnière des crises, incriminant ainsi des antigènes polliniques (73, 77) avec une « éviction allergénique naturelle» en fin de période de pollinisation, mais aucun cas précisément documenté n'illustre cette théorie.

Il est donc impossible à l'heure actuelle de décrire l'impact réel d'une éviction allergénique sur la fréquence et l'intensité des crises d'asthme chez le chat.

## **II. Traitement par immunothérapie**

L'immunothérapie spécifique est utilisée en médecine humaine depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle pour le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique, et s'emploie depuis les années 80 chez le chien dans le cadre des dermatites atopiques. (107)

Elle consiste en l'administration (par voies sous-cutanée, nasale ou sublinguale (105)) de doses croissantes d'un allergène spécifique permettant d'obtenir un état de tolérance à la fois immunologique et clinique vis-à-vis d'une exposition allergénique naturelle.

La « Rush Immunotherapy » (désensibilisation rapide, dite RIT) est une variante très intéressante de l'immunothérapie classique qui s'effectue sur une courte période afin d'éviter une confusion entre ses propres effets et les conséquences de changements environnementaux (notamment la saisonnalité de certains allergènes) ou encore de traitements pharmacologiques (107).

Les mécanismes d'action de l'immunothérapie sont encore méconnus et diverses hypothèses ont été avancées :

- la formation d'immuns-complexes par des IgG spécifiques d'allergènes ou par des IgG anti-IgE exercerait une action compétitive vis-à-vis de la liaison entre les IgE et l'allergène, régulant ainsi la réponse immune,
- une action sur la polarisation des Th0 vers le phénotype Th1 plutôt que vers le phénotype Th2 est également suspectée. Elle conduirait à la réduction de la production d'IL4 (interleukine stimulant la synthèse d'IgE) ainsi qu'à l'augmentation de la synthèse de l'INF-gamma (interféron inhibant la synthèse d'IgE).

Par voie de conséquence, on assisterait ainsi chez les sujets désensibilisés à la diminution de la réactivité des basophiles et des mastocytes ainsi qu'au blocage de la migration des éosinophiles.

Seulement, encore une fois, la faible valeur prédictive positive des outils diagnostiques en matière d'allergologie (IDR ou dosage des IgE sériques) constitue un obstacle à la réalisation de l'immunothérapie en routine chez le chat allergique.

Une des seules études précisément documentées sur ce sujet est celle d'Halliwell, qui a obtenu une rétrocession complète des symptômes chez un chat présentant tous les signes d'une dermatite atopique (dermatite miliaire, ulcères et plaques éosinophiliques, alopecie extensive) parallèlement à une affection du bas appareil respiratoire (40).

Par ailleurs, des essais de Rush Immunotherapy sur un modèle expérimental d'asthme félin entrepris par Reiner *et al* en 2006 mettent en évidence une diminution de l'infiltration éosinophilique dans les voies respiratoires des chats asthmatiques dans les six mois suivant le traitement (107).

Bien que ces travaux soient prometteurs, et offrent une perspective d'alternative aux corticoïdes, il existe encore de nombreuses zones d'ombre :

- aucune étude en double-aveugle contre placebo n'a encore été effectuée dans l'espèce féline (45),
- il n'existe pas de protocole précis et standard d'immunothérapie chez le chat (qu'elle soit classique ou rapide),
- les conséquences à long-terme de la désensibilisation chez le chat sont méconnues : permet-elle une rétrocession durable des symptômes cliniques ou existe-t-il des risques de rechute à l'arrêt du traitement ?

### **III. Traitement médical classique**

#### **A) Introduction**

Les principaux symptômes de l'asthme du chat sont de la toux et des sifflements, conséquences d'une contraction du muscle lisse bronchique. Il est donc tentant d'avoir recours à des bronchodilatateurs pour obtenir un relâchement du muscle. Bien que ce soit effectivement la clé du traitement des épisodes aigus d'asthme, il est primordial de prendre en compte le fait que les voies respiratoires humaines et félines montrent aussi des signes d'inflammation chronique, que le patient soit symptomatique ou non, et que cette inflammation aboutit à des lésions progressives et irréversibles.

C'est pourquoi la stratégie thérapeutique la plus efficace selon Padrid consiste à toujours traiter la composante inflammatoire sous-jacente en plus de la bronchoconstriction (97).

Nous exposerons tout d'abord cette méthode classique, très répandue et très documentée qui repose sur l'association de bronchodilatateurs et d'anti-inflammatoires. Puis nous traiterons, dans un deuxième temps, des nouvelles pistes thérapeutiques qui voient le jour en médecine vétérinaire depuis une dizaine d'années, directement inspirées des progrès effectués dans le traitement de l'asthme humain. L'objectif de ces nouveaux traitements est d'obtenir des effets plus ciblés:

- soit en proposant de nouvelles voies d'administration afin de s'affranchir des effets secondaires systémiques des molécules classiquement utilisées (notamment des corticoïdes),
- soit en proposant de nouvelles molécules ciblant spécifiquement un ou plusieurs médiateurs de la pathogénie de l'asthme (antileucotriènes, inhibiteurs de la lipooxygénase...).

## **B) Bronchodilatateurs**

Les bronchodilatateurs sont des médicaments utiles et efficaces dans le traitement à long terme de la maladie bronchique chronique. On distingue deux familles principales : les méthylxanthines et les  $\beta_2$  agonistes.

### **a. Méthylxanthines**

#### **1. Mode d'action**

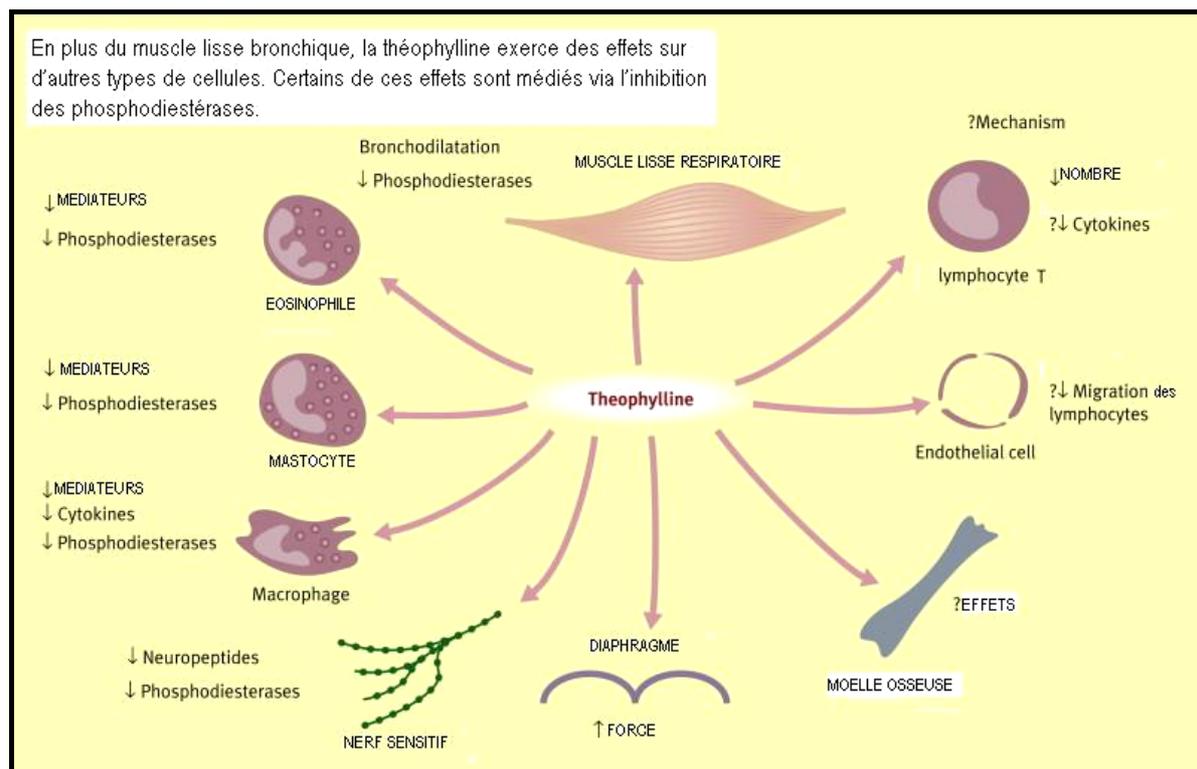
Les méthylxanthines, et plus précisément la théophylline, possèdent un effet bronchodilatateur qui fait intervenir une diminution des taux intracellulaires de calcium, conséquence d'une accumulation d'A.M.P. cyclique dans la cellule. On a longtemps pensé que cette accumulation était due à l'inhibition de la phosphodiesterase, enzyme normalement responsable de la dégradation intracellulaire de l'A.M.P. cyclique. On a depuis prouvé que les méthylxanthines n'avaient aucun effet sur cette enzyme aux doses thérapeutiques.

En fait, il semble qu'*in vivo*, la théophylline exerce son action surtout en inhibant, au niveau des fibres musculaires lisses, des récepteurs de l'adénosine (récepteurs de type A1) normalement responsables d'une inhibition de l'adénylcyclase. Dans ces conditions, la levée de l'inhibition permettrait une formation accrue d'A.M.P. cyclique à partir de l'A.T.P. et donc la relaxation de la fibre musculaire lisse.

Les principaux effets pharmacologiques sont les suivants (cf figure 18):

- la théophylline favorise le relâchement du muscle lisse bronchique, ainsi que celui du diaphragme. Elle s'oppose à la libération de médiateurs par les cellules cibles (action « anti-dégranulante » : elle pourra à ce titre être utilisée même en l'absence de bronchospasme) et est en outre stimulante du drainage muco-ciliaire ;
- elle possède une faible action analeptique respiratoire et vaso-dilate le territoire pulmonaire.

**Figure 18 : Rôle de la théophylline sur le système respiratoire, d'après Barnes(5).**



## 2. Effets secondaires

Les méthylxanthines doivent être prescrites avec précaution chez des patients cardiaques du fait de leurs propriétés inotrope et chronotrope positives.

La théophylline stimule le système nerveux central (par inhibition de récepteurs centraux à l'adénosine). Elle stimule la diurèse ainsi que la sécrétion gastrique (possibilité de douleurs gastriques chez l'Homme).

A fortes doses (jusqu'à 160 mg/kg par voie orale), les signes de toxicité sont une tachycardie sinusale (effet chronotrope positif), des vomissements et des signes d'hyperexcitation centrale (agitation, excitation, trémulation voire crises épileptiformes). Ces signes apparaissent, en tous cas chez le chien, à partir de concentrations plasmatiques de 50 µg/ml (donc pour un seuil de toxicité plus élevé que chez l'Homme : 20 µg/ml).

### 3. Voie d'administration

Sur le plan pharmacocinétique, la résorption des méthylxanthines est bonne après administration intramusculaire (biodisponibilité proche de 100%), et un peu moins bonne après administration par voie orale (biodisponibilité proche de 70%).

Padrid et Hirt préconisent le recours à des formes galéniques assurant une libération prolongée du produit (45,90). Bien que la biodisponibilité du produit soit plus faible avec les formes retard, celles-ci ont l'avantage de permettre une diminution du dosage et/ou de la fréquence d'administration.

Ainsi, chez le chat, on peut obtenir, avec une dose orale quotidienne, des taux plasmatiques de 5 à 20 µg/ml, inférieurs aux seuils de toxicité.

Cependant, de nombreux travaux indiquent une influence significative (et variable selon la forme galénique utilisée) de la prise alimentaire sur la biodisponibilité du produit (116,119), la solubilisation étant plus rapide en milieu acide. En outre, il semble exister, comme chez l'Homme, des variations circadiennes de la pharmacocinétique du composé chez le chat (27). Cette variabilité individuelle chez le chat explique que certains auteurs recommandent un suivi des doses plasmatiques en méthylxanthines afin d'éviter la survenue d'effets secondaires. Les doses thérapeutiques n'ayant pas encore été véritablement validées chez le chat, la concentration plasmatique conseillée est, par extrapolation à l'Homme, de 10 à 20 µgrammes/ml (90).

## **b. Béata2 agonistes**

### 1. Mode d'action

Les récepteurs  $\beta_2$  sont présents sur le muscle lisse bronchique, des grosses bronches jusqu'aux bronchioles. Le mode d'action des  $\beta_2$  agonistes, assez semblable à celui des méthylxanthines, est le suivant : la fixation d'un agoniste sur le récepteur  $\beta_2$  du muscle lisse bronchique provoque une activation de l'adénylcyclase avec accumulation intracellulaire d'A.M.P. cyclique. Cette accumulation favorise une sortie du calcium hors de la cellule, d'où une moindre contraction de la cellule musculaire (relaxation du muscle lisse bronchique).

Par ordre d'importance, les principaux effets thérapeutiques des  $\beta_2$  agonistes sont :

- l'effet bronchodilatateur,
- l'inhibition de la libération, par les cellules cibles, de médiateurs de la réaction allergique (mastocytes et polynucléaires basophiles ont une membrane assez largement pourvue en récepteurs  $\beta_2$ ),
- l'augmentation du transport muco-ciliaire,
- la diminution de la perméabilité vasculaire bronchique et
- une possible augmentation de la force contractile du diaphragme (35).

Les  $\beta_2$ -mimétiques ont plusieurs particularités pharmacologiques. Contrairement aux catécholamines « classiques » (adrénaline, isoprénaline...), ils ne sont pas dégradés par les enzymes habituelles (cathécol-O-méthyl-transférase ou « COMT », mono-amino-oxydase ou « MAO »). Ils ont donc une durée d'action plus longue : 4 à 6 heures chez l'Homme.

## 2. Effets secondaires

A fortes doses, des tachycardies voire des tachyarythmies peuvent apparaître, par effet  $\beta_1$ -mimétique de certains composés. L'utilisation des  $\beta_2$  agonistes « purs » est donc conseillée mais n'exclut pas la possibilité de développement d'une tachycardie réflexe secondaire à une vasodilatation périphérique (récepteurs  $\beta_2$  vasculaires du territoire musculaire strié).

La relaxation utérine, conséquence normale d'une stimulation adrénergique  $\beta_2$ , peut, dans certains cas, se révéler indésirable voire néfaste.

Des tremblements musculaires peuvent apparaître à la suite de la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  des muscles striés (62).

En raison des propriétés pharmacologiques des  $\beta_2$  agonistes, il convient de prendre certaines précautions : leur utilisation est contre-indiquée si l'animal reçoit un traitement concomitant contenant des amines sympathomimétiques, des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, car ces molécules pourraient provoquer l'apparition d'arythmies cardiaques (15).

En outre, l'administration de  $\beta_2$  agonistes doit être évitée chez des chats souffrant d'une cardiopathie puisqu'ils exercent pour la plupart une action résiduelle sur les récepteurs  $\beta_1$ , or la stimulation de ces récepteurs est susceptible de provoquer une tachyarythmie. C'est pourquoi certains auteurs préconisent un bilan cardiaque préalable à la mise en place d'un traitement à base de  $\beta_2$  agonistes (15).

Lors de traitements à long-terme, l'efficacité clinique des  $\beta_2$  agonistes peut diminuer progressivement : c'est le phénomène de **tachyphylaxie** par « désensibilisation » ou diminution du nombre de récepteurs à la surface de la membrane de la cellule musculaire lisse (17). Ce phénomène, d'importance généralement limitée chez l'Homme et peu décrite chez le chat, peut-être combattu par une thérapie anti-inflammatoire.

Enfin, le remodelage des voies respiratoires semble également pouvoir être responsable d'une diminution d'efficacité des  $\beta_2$  agonistes : l'inflammation chronique associée à l'asthme

conduit à des modifications définitives des structures sous-épithéliales, responsables d'une réponse réfractaire aux bronchodilatateurs.

Hirt et Dederichs ont ainsi montré en 2001 qu'une petite proportion de chats asthmatiques présentait une bronchoconstriction irréversible malgré des nébulisations répétées ainsi que des administrations intramusculaires de terbutaline (44). Ces animaux souffraient de toux chronique et d'épisodes fréquents de dyspnée. Il semble donc qu'un remodelage de leurs voies respiratoires ait été à l'origine de cette perte de réversibilité de la bronchoconstriction. On comprend alors toute l'importance de la prise en charge précoce des patients asthmatiques...

### 3. Voies d'administration

Les médicaments contenant des  $\beta_2$  agonistes sont exclusivement des spécialités humaines. Bien qu'administrables par voie orale ou injectable, les  $\beta_2$  agonistes se révèlent plus efficaces lorsqu'ils sont administrés sous forme d'aérosols ou de nébulisats. En outre, ces voies d'administration locales permettent de minimiser les effets secondaires systémiques (tachycardie) puisque les doses administrées et donc résorbées sont moindres.

Nous décrirons plus précisément les principes de l'administration par aérosolthérapie dans le chapitre suivant.

On peut diviser les principales substances utilisées en :

- **$\beta_2$ -agonistes classiques à durée d'action moyenne (de 3 à 6 h)** : salbutamol, terbutaline.

Les effets bénéfiques de ces molécules apparaissent dans les 15 à 30 minutes suivant leur administration ; ils se manifestent par une diminution de la fréquence cardiaque ainsi que de la fréquence et des efforts respiratoires.

Contrairement au salbutamol (disponible uniquement sous forme d'aérosol) qui en monothérapie provoquerait une exacerbation de l'inflammation éosinophilique sur les modèles expérimentaux (87), la terbutaline peut, elle, être administrée au long cours, que ce soit sous forme orale (comprimés/sirop) ou injectable.

Certains auteurs recommandent même l'administration de terbutaline par voie parentérale (intramusculaire ou sous-cutanée) à domicile par les propriétaires en cas de crise dyspnéique sévère (96).

- **$\beta_2$ -agonistes à durée d'action prolongée (supérieure ou égale à 12 h)**, tels que le salmétérol et le formotérol. Ces molécules à longue durée d'action, apparues depuis une dizaine d'années en médecine humaine, sont plus intéressantes dans le traitement de fond que dans le traitement des symptômes de l'asthme.

Leurs structures chimiques possèdent une longue chaîne latérale à l'origine d'une forte lipophilie et/ou support d'un deuxième site de fixation, à l'origine de l'action prolongée. D'après Hirt et Dederichs, des recherches réalisées in vitro sur du muscle bronchique isolé ainsi que des études menées sur des asthmatiques humains ont montré que le formotérol, agoniste  $\beta_2$  « pur », est plus efficace que le salmétérol, agoniste  $\beta_2$  partiel (44). Il n'existe, à ce jour, aucune étude concernant l'utilisation et les effets du formotérol chez le chat.

## C) Les glucocorticoïdes

### a. Mode d'action

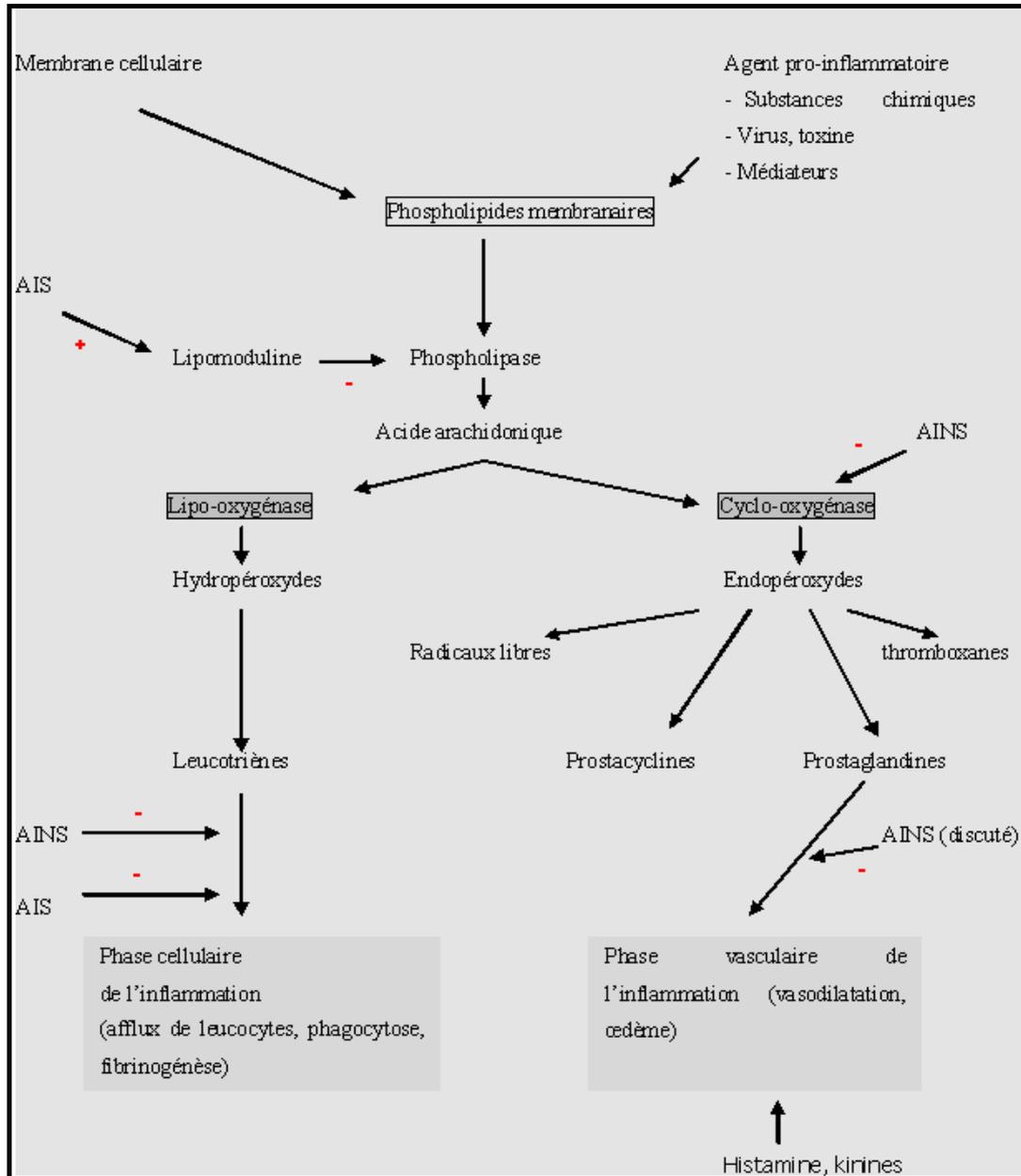
Les glucocorticoïdes constituent le traitement à long-terme jugé le plus efficace dans l'asthme du chat (97, 98). Leur action est la même quel que soit leur mode d'administration (voie orale, injectable ou encore par aérosolthérapie).

Leur efficacité anti-inflammatoire repose sur leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire, notamment allergique, et sur les cellules de structure de la bronche, comme l'illustre la figure 19.

Après avoir diffusé passivement à travers la membrane cellulaire, les glucocorticoïdes se lient au récepteur intracytoplasmique qu'ils activent ; le complexe hormone-récepteur ainsi formé se transloque dans le noyau où il se lie à l'ADN cellulaire au niveau de séquences consensus situées en amont des gènes sensibles à l'action des stéroïdes. Par cette liaison directe au niveau du génome de la cellule, les glucocorticoïdes modifient dans un sens positif (activation) ou négatif (inhibition) la transcription des gènes cibles codant pour différentes protéines (122), telles que :

- Les cytokines, et en particulier l'**IL-5** : interleukine qui, comme nous l'avons évoqué précédemment, joue un rôle majeur dans le recrutement et la pré-activation des cellules effectrices présentes sur le site de la réaction allergique (mastocytes, basophiles, lymphocytes T, éosinophiles, macrophages etc.).
- La **lipomoduline**. Après agression de la membrane cellulaire par un agent pro-inflammatoire, les phospholipides membranaires sont dégradés par une enzyme phospholipase en acide arachidonique (50). Les glucocorticoïdes, en activant puissamment la **lipomoduline**, inhibent cette dégradation. Ceci explique le pouvoir de stabilisant membranaire des glucocorticoïdes et leur action anti-inflammatoire précoce et complète puisqu'ils inhibent toute la chaîne réactionnelle (voie de la lipo-oxygénase et voie de la cyclo-oxygénase), contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (lesquels inhibent surtout la voie de la cyclo-oxygénase).

**Figure 19 : Mécanismes d'action cellulaire des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS), d'après Keck (50).**



Les glucocorticoïdes possèdent aussi l'avantage de réduire le nombre de macrophages, lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles et mastocytes impliqués dans l'inflammation des voies respiratoires en diminuant leur diapédèse, leur migration, en promouvant leur apoptose et en réduisant la production de mucus (15).

Enfin, les résultats d'une étude menée chez l'Homme montrent que les glucocorticoïdes encouragent indirectement la bronchodilatation en augmentant le nombre de récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, et agissent également en synergie avec les méthylxanthines (6).

L'inhibition de la production de la majorité des médiateurs de l'inflammation se traduit en clinique par l'amélioration de la fonction ventilatoire, la diminution des symptômes et de la consommation de bronchodilatateurs et surtout par la diminution du nombre des exacerbations et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

Les glucocorticoïdes ne possèdent pas la même rapidité d'action que les beta2 agonistes et/ou les méthylxanthines. Ainsi, les effets bénéfiques de la transcription de certains gènes et la réduction de l'infiltration cellulaire inflammatoire n'apparaissent pas immédiatement...

Les molécules de choix lors de corticothérapie orale chez le chat asthmatique sont la prédnisolone et la prédnisone. Cette dernière est métabolisée par le foie où elle est transformée en sa forme active : la prédnisolone. Il convient donc d'administrer préférentiellement de la prédnisolone aux animaux présentant une insuffisance hépatique.

## **b. Choix du mode d'administration**

### 1. En fonction des effets secondaires

Bien que les chats soient souvent considérés comme « résistants aux corticostéroïdes », ils sont tout de même exposés à des effets secondaires.

Les effets secondaires d'une administration orale ou injectable sont liés à la diffusion systémique des glucocorticoïdes, et sont donc semblables dans les deux cas.

En revanche, la durée du traitement est un facteur déterminant dans l'apparition de complications, ainsi il convient de distinguer :

- Effets secondaires d'une corticothérapie orale ou injectable à court-terme (par exemple : une injection d'hémisuccinate de méthylprédnisolone, Solumédrol N.D.): polyurie, polydipsie, polyphagie.
- Effets secondaires d'une corticothérapie orale ou injectable à long-terme (par exemple : une injection de méthyl-prednisolone, Dépomédrol N.D.): polyurie, polydipsie, cystite, polyphagie, diabète sucré, insuffisance surrénalienne iatrogène, cataracte, ulcères gastriques ou intestinaux, hypertension artérielle, ostéoporose, susceptibilité aux surinfections (immunosuppression), modifications du comportement. Un risque accru de pancréatite est également cité dans la littérature, bien qu'il ait été récemment remis en question (118).

Les glucocorticoïdes inhalés ne provoquent théoriquement aucun effet indésirable puisqu'ils sont diffusés en quantité négligeable dans la circulation générale. Le bon rapport de la dose délivrée localement par rapport au passage systémique est lié à deux phénomènes :

- Le dépôt se fait préférentiellement dans les bronches du fait de la voie utilisée,
- La fraction passant dans les voies digestives est détruite lors de son premier passage hépatique (« first pass effect ») (45). Il faut cependant noter que la fraction du médicament qui atteint le poumon fait l'objet d'un passage systémique sans passage par la circulation hépatique (20).

Quelques études ont suggéré que des doses importantes de corticoïdes inhalés pouvaient engendrer chez l'Homme un syndrome de Cushing iatrogène, de l'ostéoporose ou encore une cataracte (125, 126).

Malgré cela, la plupart des travaux publiés à ce jour, en constatant une concentration plasmatique en glucocorticoïde bien en dessous de la concentration biologique active, ont tendance à minimiser voire à considérer comme nuls les effets secondaires de ce type de corticothérapie (123).

## 2. En fonction de la facilité d'administration

Les corticoïdes retard ont l'avantage de constituer une alternative thérapeutique intéressante pour des chats qui prennent difficilement des comprimés. C'est d'ailleurs souvent la solution employée par les praticiens lorsqu'une corticothérapie orale a été prescrite à la suite d'un diagnostic d'asthme mais ne donne pas les résultats escomptés (on suppose alors que le propriétaire n'arrive pas à administrer les comprimés ou qu'il ne se rend pas compte que le chat ne les a pas ingurgités (96)...).

L'administration de glucocorticoïdes par aérosolthérapie peut se révéler très pratique et très efficace sur un animal coopératif ou suffisamment familiarisé à cette technique. Il convient également de s'assurer que le propriétaire respecte les consignes d'utilisation.

## 3. En fonction de l'intérêt thérapeutique

Malgré le développement de nouvelles pistes dans le traitement de l'asthme du chat, la corticothérapie reste incontournable. Pour la majorité des spécialistes, et notamment pour Padrid, seule une corticothérapie à long-terme et à fortes doses permet à ce jour de stabiliser les animaux asthmatiques et de ralentir, voire de retarder, le remodelage irréversible des voies respiratoires (96).

Ainsi, bien que la corticothérapie à court-terme permette de respecter en partie une activité physiologique des surrénales, elle ne constitue pas une méthode de choix dans le traitement de fond de l'asthme du chat.

L'aérosolthérapie connaît un engouement récent puisqu'elle permet un traitement de longue haleine tout en évitant les nombreuses complications liées à la diffusion systémique des glucocorticoïdes (cf. paragraphe antérieur), puisqu'ils sont transportés directement et à fortes concentrations sur le site même de l'inflammation. Cette méthode en plein essor, qui s'applique aussi aux bronchodilatateurs  $\beta_2$  agonistes, requiert un dispositif particulier qu'il est utile de décrire plus précisément.

## **D) Approche pratique en cas de recours à l'aérosolthérapie**

Grâce au traitement par aérosol, de très faibles doses de médicaments suffisent donc pour obtenir les effets thérapeutiques optimaux avec un minimum d'effets secondaires. Cependant, l'efficacité des médicaments administrés par aérosol ne dépend pas seulement des propriétés pharmacologiques de la substance inhalée mais aussi des caractéristiques du système d'inhalation et de la rigueur de son utilisation.

Il existe deux modes d'administration différents pour la voie inhalée :

- Aérosol doseur pressurisé (spray)
- Aérosol vrai administré par nébulisation

### **a. Aérosolthérapie par nébulisation**

Le système de nébulisation comprend un générateur d'aérosol incluant une cuve de nébulisation et un circuit de délivrance, dispositif pouvant être loué chez le pharmacien.

Le chat peut être placé dans une cage à oxygène ou simplement dans une boîte de transport recouverte d'un linge lorsque le traitement est effectué à domicile. Une dernière solution consiste à administrer le nébulisat à l'aide d'un masque directement relié au dispositif, ce qui permet une pénétration plus rapide des principes actifs dans les voies respiratoires.

Bien que couramment utilisée dans le traitement du coryza félin, l'aérosolthérapie par nébulisation est peu répandue dans le traitement spécifique de l'asthme du chat, et nous ne disposons pas à ce jour d'études précises concernant les principes actifs recommandés ainsi que leur posologie.

## **b. Aérosolthérapie par spray-doseur**

### PRINCIPES D'UTILISATION

L'inhalation d'un principe actif exige un synchronisme entre la pulvérisation et l'inspiration qui ne peut être obtenu ni chez les enfants, ni chez le chat. Ainsi, un système similaire à celui utilisé chez les bébés asthmatiques a été développé pour la médecine vétérinaire et est commercialisé en Amérique du Nord.

Le système est composé d'une chambre de nébulisation et d'un masque attaché à une des extrémités de la chambre. La pompe aérosol est connectée à l'autre extrémité (cf figure 20).

*Figure 20 : Photos d'un dispositif de prise des médicaments inhalés utilisant un masque, d'après Trudell Medical International (124).*



La chambre d'inhalation entraîne la génération d'un nuage d'aérosol qui sépare les grosses particules des plus petites, créant ainsi des particules de 1 à 7  $\mu$ ns qui vont se déposer après inhalation dans le tractus respiratoire. Le dispositif commercialisé spécifiquement pour le traitement de l'asthme du chat offre l'avantage de posséder un masque plus petit et plus souple que les masques pédiatriques.

L'aérosolthérapie à l'aide d'une chambre d'inhalation permet le dépôt des particules en quantité importante dans les voies respiratoires avec beaucoup moins de dépôts dans l'oropharynx que lors d'une inhalation effectuée directement à partir de la pompe à aérosol sans chambre d'inhalation (79).

Les instructions relatives à l'utilisation de ces dispositifs sont les suivantes :

- Insérer la pompe aérosol à l'extrémité de la chambre d'inhalation et secouer pendant 15 à 20 secondes,
- Appliquer le masque sur la face du chat,
- Remplir la chambre d'une ou deux pressions sur la pompe,
- Maintenir le masque pendant 7 à 10 secondes.

Le dispositif doit être nettoyé et séché régulièrement afin d'éviter de boucher les filtres de la chambre d'inhalation.

La fréquence d'utilisation s'élève à une voire deux sessions par jour (variable selon le principe actif utilisé et la sévérité des symptômes).

### TOLÉRANCE

La plupart des chats tolèrent bien cette méthode après une période d'adaptation, en dehors des crises aiguës pendant lesquelles le port du masque n'est pas toujours bien accepté.

Par ailleurs, ce type de traitement n'entraîne pas de modifications radiologiquement visibles (53), ce qui est important à savoir pour le suivi radiologique des animaux traités par aérosolthérapie.

## GLUCOCORTICOÏDES INHALÉS

Des études montrent une bonne distribution de l'agent thérapeutique dans les petites voies respiratoires du chat (89).

Différentes préparations d'anti-inflammatoires ou de bronchodilatateurs sont disponibles sous forme de pompes aérosols. Le glucocorticoïde le plus utilisé est la Fluticasone. Son efficacité clinique est observée généralement une semaine après le début du traitement (54).

L'aérosolthérapie n'évite pas toujours le recours à une corticothérapie systémique adjuvante. En effet, pour les chats qui présentent des signes cliniques modérés, une corticothérapie systémique doit être instaurée simultanément, puis interrompue progressivement sur une période de deux semaines alors que le traitement par inhalation est maintenu à moyen terme. Pour les chats qui manifestent des signes cliniques importants, la corticothérapie systémique est poursuivie jusqu'à identification de la plus petite dose efficace. Un traitement de maintien par inhalation est alors prescrit à long terme (43).

## BRONCHODILATATEURS INHALÉS

Le bronchodilatateur le plus utilisé en inhalation chez le chat est le salbutamol (ventoline N.D.). Selon Padrid, cette molécule induit des effets plus rapides que la terbutaline par voie orale ou intramusculaire (97). Seulement, le salbutamol ne doit pas être utilisé chez les chats souffrant de crises quotidiennes d'asthme, en raison des effets secondaires pro-inflammatoires de cette molécule évoqués plus haut.

## E) Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique la plus courante en médecine vétérinaire ces 5 dernières années consiste non pas à choisir entre bronchodilatateurs et glucocorticoïdes, mais à les utiliser simultanément afin de pouvoir ainsi bénéficier de leurs effets complémentaires : les bronchodilatateurs servent à abolir le bronchospasme, alors que les glucocorticoïdes permettent d'assurer un traitement de fond anti-inflammatoire pour juguler l'hyperréactivité bronchique et le remodelage des voies respiratoires.

Des études récentes impliquent que les bronchodilatateurs exerceraient en réalité bien plus qu'un simple effet complémentaire :

- certains méthylxanthines comme la théophylline potentialiseraient l'action des glucocorticoïdes (34),
- il existerait également des interactions entre les  $\beta_2$ agonistes et les glucocorticoïdes au niveau moléculaire : les premiers faciliteraient l'activation des récepteurs aux stéroïdes, renforçant ainsi leurs effets anti-inflammatoires (32).

Pour la plupart des auteurs, une monothérapie à base de bronchodilatateurs ne doit être réservée qu'aux cas d'asthme intermittent (15, 34, 45). D'ailleurs, on a prouvé en médecine humaine que les bronchodilatateurs bêtamimétiques en monothérapie augmentaient la morbidité et la mortalité chez les sujets asthmatiques (80).

Padrid estime qu'une bithérapie consistant en de la fluticasone inhalée (glucocorticoïde) en deux doses quotidiennes complétées par des inhalations de salbutamol ( $\beta_2$  agoniste de courte durée) uniquement lors des crises aiguës permet d'éviter le recours à des corticoïdes oraux chez 80% des chats asthmatiques traités (étude portant sur 100 chats asthmatiques pendant une durée de 4 ans) (97).

Des polythérapies à l'aide de glucocorticoïdes inhalés et d'**agonistes  $\beta_2$  à action prolongée** (salmétérol, formotérol..) sont les nouvelles venues en médecine humaine et sont également recommandées par certains auteurs pour le traitement de l'asthme du chat (15, 24, 34, 45), bien qu'il n'existe à ce jour aucune publication mesurant les effets précis du salmétérol ou du formotérol sur le chat...

Les plus récentes études chez l'Homme font valoir qu'il pourrait en fait être préférable d'ajouter un  $\beta_2$  agoniste à action prolongée que de doubler la dose de stéroïdes inhalés pour un meilleur contrôle de l'asthme (52, 64).

Lors de l'utilisation conjointe de bronchodilatateurs et de corticostéroïdes par aérosolthérapie, il est recommandé de commencer par les bronchodilatateurs pour permettre ensuite aux glucocorticoïdes inhalés de pénétrer plus profondément dans les voies respiratoires une fois le bronchospasme levé.

## CONCLUSION

L'association glucocorticoïdes-bronchodilatateurs demeure la solution privilégiée dans le traitement de l'asthme aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, mais cette association n'est pas sans risques... Ainsi, les graves effets secondaires entraînés par une corticothérapie prolongée et/ou un usage excessif de certains bronchodilatateurs ont poussé les chercheurs à perfectionner ce type de traitement. Les deux avancées majeures dans ce domaine sont :

- Le développement de l'aérosolthérapie,
- L'apparition de bronchodilatateurs à longue durée d'action.

## IV. Thérapie alternative/adjuvante

### A) Introduction

Parallèlement à l'amélioration de la thérapie classique de l'asthme (corticoïdes + bronchodilatateurs), de nouvelles molécules ont été développées ces dernières années. La plupart ne constituent pas un traitement de substitution mais plutôt une thérapie adjuvante dont l'objectif est encore une fois de limiter les effets indésirables du traitement traditionnel.

### B) Immunomodulateurs

#### a. Ciclosporine

##### 1. Mode d'action

Rappelons que la pathogénie de l'asthme connaît deux phases distinctes. Lors de la phase précoce, les mastocytes libèrent des médiateurs préformés tels que la sérotonine ou l'histamine ainsi que des médiateurs néoformés (leucotriènes notamment), substances capables de provoquer une bronchoconstriction intense et un œdème bronchique. Des cytokines telles que les interleukines 1, 2, 3, 4, 5, 6 ainsi que le TNF $\alpha$  sont également libérées par les mastocytes et contribuent à la phase tardive au cours de laquelle ont lieu le recrutement et l'activation de nombreuses cellules inflammatoires dans les voies respiratoires (lymphocytes T, éosinophiles...).

La ciclosporine est un peptide extrait d'un champignon capable d'inhiber *in vitro* chez l'Homme et chez le chat la dégranulation des mastocytes (phase précoce), l'activation des lymphocytes T et la libération des médiateurs pré- et néoformés (phase tardive) (71). En revanche, l'action inhibitrice de la ciclosporine sur la dégranulation des mastocytes démontrée *in vitro* n'a jamais pu être reproduite *in vivo* (91).

Les chats traités par la ciclosporine présentent un taux d'éosinophiles dans le lavage broncho-alvéolaire 13 fois inférieur aux taux retrouvés chez les chats asthmatiques non traités. Par ailleurs, ces derniers présentent à l'examen nécropsique un épaissement du muscle lisse bronchique, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules caliciformes et sous-muqueuses

et une infiltration éosinophilique absents chez les animaux ayant reçu de la ciclosporine pendant six semaines (71).

On considère alors que la ciclosporine exerce principalement une action sur la réponse cellulaire tardive de l'asthme chez le chat, en inhibant à la fois l'hyperréactivité bronchique et le remodelage des voies respiratoires (71).

## 2. Effets secondaires

Contrairement à l'Homme, le chat peut supporter des doses relativement élevées de ciclosporine sans subir d'effets secondaires particuliers. On recense cependant des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, une hépatotoxicité, une néphrotoxicité et une neurotoxicité chez certains chats (15).

## 3. Stratégie thérapeutique

Il existe chez le chat une importante variabilité individuelle dans l'absorption de la ciclosporine après administration orale, rendant nécessaire un dosage des concentrations plasmatiques chez les animaux traités (96).

A ce premier inconvénient viennent s'ajouter un coût élevé du traitement ainsi que le faible nombre d'études cliniques approfondies réalisées à ce jour sur les effets de cette molécule dans le traitement l'asthme du chat...

C'est pourquoi Hirt et Dederichs recommandent de réserver ce type de thérapie, comme chez l'Homme, aux cas d'asthme les plus sévères nécessitant des doses élevées de corticoïdes ou aux cas d'asthme réfractaires au traitement classique (44).

La ciclosporine peut également être associée à un traitement bronchodilatateur (44).

### **b. Autres immunomodulateurs**

Le chlorambucil est un immunomodulateur cytotoxique cité dans une étude portant sur le traitement de l'atopie féline (109). Cette molécule semble néanmoins mieux convenir au traitement des symptômes cutanés de l'atopie qu'à ses symptômes respiratoires...

L'azathioprine est pour sa part contre-indiquée chez le chat en raison de son extrême myélotoxicité (109).

## C) Anti-allergiques généraux

### a. Antagonistes de la sérotonine

#### 1. Mode d'action

La cyproheptadine est un antihistaminique reconnu. Il a cependant davantage été utilisé chez le chat comme un stimulant de l'appétit pour les animaux dépressifs ou anorexiques. Cet effet est en réalité dû à sa propriété anti-sérotonine.

Comme nous l'avons décrit auparavant, la sérotonine est un médiateur préformé libéré par les mastocytes dans les voies respiratoires, capable de provoquer une bronchoconstriction chez le chat mais pas chez l'Homme.

Padrid *et al.* ont prouvé que la capacité de la cyproheptadine à bloquer les récepteurs à la sérotonine sur des cellules musculaires était un moyen efficace de prévenir la contraction *in vitro* du muscle lisse bronchique chez des chats souffrant d'asthme induit (99).

Il existe malheureusement peu de travaux cliniques confortant ces résultats obtenus *in vitro*.

#### 2. Effets secondaires

Les effets indésirables potentiels de la cyproheptadine incluent une dépression du système nerveux central, une sécheresse des muqueuses, un abattement, des vomissements et une prise poids (38). Une excitation paradoxale peut également être observée dans certains cas (101).

Ces effets secondaires sont néanmoins peu fréquents.

### b. Anti-histaminiques

La fonction de l'histamine dans la physiopathologie de l'asthme est beaucoup plus controversée chez le chat que chez l'Homme: il semble que cette molécule possède des effets à la fois bronchoconstricteurs et bronchodilatateurs chez le chat. Ces effets simultanés expliquent certainement le rôle très mineur de l'histamine par rapport la sérotonine.

On cite dans la littérature la chlorphéniramine dans le traitement de l'atopie féline ou des congestions nasales (67), mais son action exacte et son efficacité dans le traitement spécifique de l'asthme ne sont pas formellement décrites (38).

Les effets secondaires des antihistaminiques sont discrets : sécheresse buccale, troubles digestifs mineurs, léthargie...(69)

### c. Cromones

Le cromoglycate disodique et le nédocromil sont des inhibiteurs des canaux calciques qui empêchent la dégranulation des mastocytes via une stabilisation membranaire (45) et modulent le recrutement des éosinophiles (23). Ces cromones sont utilisées pour le traitement de l'asthme humain avec une grande marge de sécurité thérapeutique.

Chez l'Homme, il semble que le nédocromil possède un spectre d'action plus important que le cromoglycate disodique (79). Toujours chez l'Homme, la réponse à l'un ou l'autre de ces médicaments est plus faible et moins prédictible que la réponse aux corticoïdes (79).

Les cromones sont disponibles sous forme de pompes aérosols. Comme pour la cyproheptadine, il existe peu de données portant sur les répercussions cliniques de ces molécules dans le traitement des chats asthmatiques (41). Une étude a néanmoins démontré qu'un traitement par aérosols de nédocromil était capable d'atténuer l'inflammation bronchique induite par un virus chez des chiots Beagle (3).

En raison de la sensibilité des chats à la sérotonine libérée par les mastocytes, l'efficacité des cromones dans cette espèce devrait être approfondie dans les années à venir.

## D) Les thérapies ciblées

### a. Les anti-leucotriènes

#### 1. Mode d'action

Chez l'Homme, le rôle des cystéinyl-leucotriènes (produits de l'activation de la voie arachidonique) est parfaitement reconnu dans la genèse de l'asthme (25).

Les anti-leucotriènes bloquent la production des leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>) ou inhibent la liaison entre ces derniers et leurs récepteurs. Ils induisent alors une diminution de l'inflammation bronchique, de la production de mucus et de la bronchoconstriction. Cette propriété a mené au développement d'inhibiteurs de la lipo-oxygénase (zileuton notamment)

utilisés dans le traitement de l'asthme humain. Les résultats cliniques sont en général limités mais significatifs chez des individus souffrant d'asthme modéré à sévère. Les anti-leucotriènes pourraient avoir l'avantage de minimiser les doses de glucocorticoïdes administrées (119).

Les inhibiteurs des leucotriènes provoquent des effets comparables chez le chien (8).

Le rôle controversé des leucotriènes dans la physiopathologie de l'asthme du chat a déjà été discuté dans la première partie, au chapitre III)C)b). Par homologie avec les thérapies humaines, certaines molécules ont toutefois été testées chez les chats asthmatiques. Les deux types d'anti-leucotriènes prescrits chez le chat sont :

- le zafirlukast et le montelukast sodium, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, qui évitent théoriquement la contraction du muscle lisse bronchique,
- le zileuton, inhibiteur de la lipo-oxygénase comme nous l'avons indiqué plus haut.

Bien que ces molécules soient disponibles, les résultats d'une étude récente ne démontrent pas d'efficacité particulière pour réduire l'infiltration éosinophilique respiratoire (85). Ces résultats provisoires ont tendance à accréditer la thèse de Padrid selon laquelle les leucotriènes, à l'image des prostaglandines, ne seraient que des métabolites non-spécifiques de l'inflammation sans répercussion clinique particulière (97).

En l'état actuel des connaissances, il convient cependant de rester prudent et de poursuivre les investigations dans ce domaine.

## 2. Effets secondaires

Chez l'Homme, les effets secondaires des anti-leucotriènes sont des nausées, des céphalées et des infections (20).

## **b. Les anti-interleukines**

### **1. Mode d'action**

Les éosinophiles sont les premières cellules effectrices de la physiopathologie de l'asthme. Un nombre important d'études ont démontré la forte implication de l'IL5 dans la pathogénie de l'inflammation bronchique éosinophilique (*cf Première Partie- III)D)c*).

Padrid *et al* ont par ailleurs réussi à isoler récemment le gène codant pour l'IL5 spécifique du chat (93). Cette cytokine est sécrétée par les lymphocytes T et pourrait jouer un rôle prépondérant dans le déclenchement de la migration des éosinophiles activés vers les voies respiratoires.

Padrid étudie actuellement les effets thérapeutiques d'anticorps anti-IL5 sur des chats asthmatiques : la nébulisation de ces anticorps réduit de 90% l'infiltration éosinophilique des voies respiratoires chez des animaux présentant un asthme artificiellement induit. Cet effet persiste pendant au moins 45 jours (90).

De tels anticorps sont également utilisés dans un essai clinique de phase I chez des patients humains asthmatiques (49).

Pourtant, il est encore trop tôt pour recommander ce type de médicaments dans le traitement pratique des chats asthmatiques.

## **E) Les antibiotiques**

Il n'existe aucune preuve objective du rôle éventuel d'une infection bactérienne dans la genèse ou le développement de l'asthme chez le chat. De même, il n'existe aucune preuve objective de l'efficacité d'un traitement antibiotique sur l'intensité et/ou la durée des symptômes présentés par les chats asthmatiques.

Il est important de rappeler que la fréquence et la sévérité des crises d'asthme sont très variables chez le chat. Certes, on trouve un petit nombre d'articles décrivant les effets bénéfiques des antibiotiques sur le contrôle de la maladie (19), mais ce sont des résultats attribuables au caractère irrégulier de l'expression clinique de l'asthme chez les animaux non traités (96).

Une culture positive obtenue sur le fluide de lavage broncho-alvéolaire n'implique pas forcément la présence ou la significativité clinique d'une infection et ne devrait donc pas conduire le vétérinaire à mettre en place une antibiothérapie, à moins d'être sûr qu'il s'agit d'une surinfection bactérienne. Selon le même auteur, la concentration en bactérie aérobies dans les voies respiratoires des chats sains excède rarement  $5.10^3$  organismes/ml. En revanche, la croissance d'une unique souche bactérienne obtenue sans enrichissement et se révélant supérieure à  $10^5$  organismes/ml est compatible, en tous cas chez l'Homme, avec une véritable infection respiratoire.

Il convient d'éviter une antibiothérapie prophylactique et/ou à long terme sur des animaux qui ne présentent pas de commémoratifs d'infection respiratoire chronique.

La seule exception concerne la présence de *Mycoplasma* spp. Cette bactérie a en effet été isolée chez 25% des chats présentant des signes de maladie respiratoire profonde, mais jamais chez des chats sains. Pour cette raison, mais aussi parce que *Mycoplasma* spp. est susceptible de provoquer des lésions significatives de l'épithélium respiratoire, il demeure plus prudent de traiter tous les chats possédant une culture positive à *Mycoplasma* spp. A l'aide d'un antibiotique adapté.

## **F) Autres médicaments**

### **a. Alpha-bloquants**

La prazosine, un  $\alpha$ 1-bloquant puissant et sélectif réputé inoffensif chez le chat, est parfois citée dans la littérature en raison de ses propriétés bronchodilatatrices. Mais il s'agit d'une spécialité humaine dont les effets sont mal connus chez le chat (16, 58, 120).

### **b. Les anticholinergiques de synthèse**

Leur mode d'action est le suivant : l'atropine et ses dérivés synthétiques (ipratropium, oxitropium) se comportent comme des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine vis-à-vis de ses récepteurs muscariniques.

Ils provoquent :

- une bronchodilatation,
- une inhibition de l'effet des récepteurs bronchoconstricteurs cholinergiques,
- une inhibition de la sécrétion bronchique.

Par leurs effets pharmacologiques sur les récepteurs M3 du muscle lisse bronchique, l'atropine et ses dérivés favorisent donc la bronchodilatation et s'opposent au bronchospasme d'origine cholinergique. Cependant, du fait de la faible spécificité de ces composés, il se produit également une fixation sur les autorécepteurs M2 présynaptiques : cela signifie qu'une quantité accrue d'acétylcholine pourra être libérée lors de la mise en jeu de l'innervation parasympathique et que ce phénomène pourra compromettre l'antagonisme compétitif obtenu au niveau du récepteur post-synaptique M3.

Ceci semble pouvoir expliquer, au moins en partie, l'action beaucoup moins puissante des atropiniques comparée à celle des  $\beta$ 2 mimétiques dans la lutte contre le bronchospasme.

Chez l'Homme, les anticholinergiques de synthèse sont souvent prescrits, notamment en cas d'hypersécrétion bronchique, en complément des  $\beta$ 2 mimétiques (79).

Ils sont disponibles en pompes aérosol, et par voie de nébulisation pour l'ipratropium. Leur action est beaucoup plus lente que celle des  $\beta_2$  mimétiques (30 à 60 minutes).

Contrairement à l'atropine, les anticholinergiques de synthèse entraînent très peu d'effets secondaires et respectent la fonction muco-ciliaire : après inhalation, l'absorption par voie générale reste inférieure à 1% de la dose inhalée (121). L'action reste donc purement locale. Hirt estime pour sa part que de ces molécules ne représentent qu'un intérêt discutable car elles agissent uniquement sur les bronches principales et pas sur les bronchioles (45).

Il n'existe aucune étude portant sur les effets de l'ipratropium chez le chat, mais cette molécule s'est montrée efficace dans le traitement des maladies respiratoires chroniques chez le cheval (26).

### c. Magnésium

Le magnésium pourrait également être utilisé dans le traitement des crises aiguës d'asthme chez le chat.

De nombreuses recherches portant sur les bienfaits éventuels d'une administration de magnésium chez des patients victimes d'un bronchospasme aigu sont actuellement en cours aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire (127). Il semblerait en effet qu'une injection intraveineuse de magnésium améliorerait significativement la fonction pulmonaire de ces patients (2,112).

Le mécanisme d'action du magnésium n'est pas connu précisément, différentes hypothèses ont été avancées (2, 82, 88, 112) :

- une fonction antagoniste du magnésium vis-à-vis du calcium, capable d'empêcher la contraction musculaire calcium-dépendante,
- une interférence avec la stimulation parasympathique,
- une potentialisation des effets  $\beta_2$  agonistes,
- une influence sur la pompe sodium-potassium ATPase (enzyme transmembranaire qui joue un rôle dans le maintien du potentiel de repos des cellules nerveuses, musculaires et cardiaques).

Il paraît donc nécessaire de poursuivre les recherches dans le domaine de la pharmacologie vétérinaire et notamment en ce qui concerne les effets du magnésium sur l'asthme du chat, d'autant plus qu'aucune formulation parentérale de cette molécule n'a encore été approuvée en médecine vétérinaire.

D'autre part, notons que l'utilisation du magnésium chez le chat peut comporter certains risques, tels que l'apparition d'une dépression du système nerveux central, une hypotension, une bradyarythmie ainsi qu'une faiblesse musculaire (101).

## **G) Médicaments contre-indiqués**

### **a. Atropine**

Si les anticholinergiques synthétiques peuvent s'avérer utiles dans le traitement de la crise d'asthme en abolissant le bronchospasme, l'atropine est elle contre-indiquée en raison de ses nombreux effets secondaires : tachycardie, mydriase et augmentation de la pression intraoculaire, arrêt du transit intestinal, effets centraux à fortes doses (121).

### **b. Bétabloquants et $\alpha$ -agonistes**

Les bétabloquants (tels que le propranolol) ou les  $\alpha$ -agonistes (tels que la phényléphédrine) sont à proscrire formellement chez les animaux asthmatiques en raison de leur propriété bronchoconstrictrice (73).

### **c. Les mucolytiques**

La N-acétylcystéine est un agent mucolytique qui rompt les liaisons disulfures des protéines présentes dans les sécrétions bronchiques, augmentant ainsi la viscosité du mucus respiratoire. Cependant, l'aérosolthérapie contenant de la N-acétylcystéine est susceptible, en provoquant une irritation de l'épithélium respiratoire, d'entraîner un bronchospasme (65).

#### **d. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Chez l'Homme, l'administration de certains AINS, comme l'aspirine, est contre-indiquée en présence d'un bronchospasme. On suppose que les AINS, en inhibant la cyclo-oxygénase, provoqueraient alors une réorientation de la cascade enzymatique de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes, médiateurs responsables de la bronchoconstriction (100).

Seuls les AINS inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (« coxibs ») semblent être moins risqués.

Il n'existe, à notre aucune connaissance, aucune étude s'intéressants aux effets délétères éventuels des AINS dans l'asthme du chat.

### **H) Traitement particulier du *status asthmaticus***

Le status asthmaticus désigne un état de dyspnée aigüe, durable et grave liée à la présence d'un bronchospasme intense, et mettant en jeu le pronostic vital. La gestion des chats souffrant de cette forme aigüe d'asthme requiert un traitement d'urgence dont les étapes sont les suivantes (45, 63, 75) :

- hospitaliser l'animal,
- le maintenir dans l'environnement le moins stressant possible,
- remettre les examens complémentaires à plus tard en cas de dyspnée majeure,
- mettre en place une oxygénothérapie (par cageothérapie, au masque, voire via une sonde transtrachéale en cas de détresse respiratoire aigüe (cf tableau 6),
- administrer des bronchodilatateurs et des corticoïdes. Chez l'Homme, en cas de crise asthmatique sévère, il est recommandé d'administrer les bronchodilatateurs par inhalation et les corticoïdes par voie systémique (111). En ce qui concerne le chat, cette

question est rarement évoquée dans la littérature, et lorsque c'est le cas, les avis ne sont pas tranchés: Hirt préconise une administration de bronchodilatateurs aussi bien par aérosol ou bien par voie parentérale (45). Dans la pratique, il semble opportun d'éviter les aérosols chez les chats en état de dyspnée aigüe qui ne sont pas familiarisés à cette méthode...

- en plus des  $\beta$ 2-mimétiques purs, l'injection d'adrénaline a été proposée par certains auteurs (42), à l'image du traitement d'urgence de l'asthme chez l'Homme. Cependant, la stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques par l'adrénaline peut conduire à des effets indésirables : vasoconstriction, hypertension artérielle (66). En outre, l'adrénaline, selon Hirt, favoriserait la survenue d'arythmies cardiaques chez les animaux hypoxiques et en acidose métabolique (45).

**Tableau 6 : Oxygénothérapie : avantages et inconvénients des différentes voies d'administration, d'après Martel (63).**

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>MASQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• faible coût</li> <li>• équipement mobile prêt à l'emploi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mal toléré</li> <li>• surveillance infirmière</li> <li>• FIO2 imprécise</li> </ul>
<b>SONDE NASALE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• faible coût</li> <li>• bonne tolérance utilisable chez le chat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mise en place délicate chez l'animal agité</li> </ul>
<b>SONDE TRANSTRACHEALE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• faible coût</li> <li>• bonne tolérance utilisable chez le chat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• humidification de l'air obligatoire</li> </ul>
<b>COLLERETTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• faible coût</li> <li>• pas de surveillance particulière</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fuite d'oxygène importante</li> <li>• pas d'accès rapide à l'animal</li> </ul>
<b>CAGE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIO2 température et humidité précisément contrôlées</li> <li>• excellente tolérance utilisable chez le chat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• coût de l'installation</li> <li>• inadaptée aux chiens de grand format</li> <li>• animal isolé du clinicien</li> <li>• chute de la FIO2 lorsque la porte est ouverte</li> </ul>

Le tableau 7 décrit les différentes molécules utilisables dans le traitement du status asthmaticus.

**Tableau 7 : Traitement de la crise aiguë d'asthme félin, d'après Boothe et Kiernan, Dye, Johnson, Le Bobinnec, Morgan, Noone (12, 30, 47, 58, 76, 81).**

MESURE A PRENDRE	POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION	NOM DEPOSE
<b>Oxygénothérapie</b>	Cage à Oxygène FiO <sub>2</sub> =40%	
<b>Corticoïdes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>dexaméthasone</u></li> </ul>	1 mg/kg, IV	Soludecadron NDH Dexalone NDV Dexadreson NDV Dexafort NDV
<b>Bronchodilatateurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>adrénaline</u>, en cas de dyspnée sévère</li> <li>• <u>terbutaline</u></li> <li>• <u>aminophylline</u></li> <li>• <u>atropine</u>, si pas d'amélioration avec les autres bronchodilatateurs</li> </ul>	20 g/kg à 0.01%, IM, IV, SC ou 0.01 mg/kg à 0.1% SC  0.01 mg/kg SC  1 à 3 mg/kg, IM ou 1 à 2 mg/kg, IV lente  0.02 à 0.4 mg/kg, IV, IM, SC	Adrénaline  Bricanyl NDH Pas de spécialité disponible par voie parentérale Atropine

## I) Les grades de l'asthme

Les commémoratifs, les signes cliniques et les résultats d'examens complémentaires permettent d'établir une classification de l'asthme en fonction de sa sévérité. L'intérêt d'un tel classement est de pouvoir proposer la thérapie la mieux ajustée.

La classification établie de Padrid (98) est en adéquation avec les consignes édictées en 1998 par le département de la santé des Etats-Unis dans le cadre du diagnostic et du traitement de l'asthme humain. Pour Hirt, le développement des tests fonctionnels pulmonaires en routine chez le chat permettra dans un avenir plus ou moins proche une meilleure caractérisation de la sévérité de la maladie, puisque l'on sera dès lors capable de mesurer le volume maximal expiré chez les animaux asthmatiques puis d'évaluer les effets de diverses thérapies (notamment les  $\beta_2$  agonistes) sur ce paramètre (45).

L'ancienne classification de Moïse et Dietze date de 1989. Elle distinguait, parmi l'ensemble des maladies bronchiques félines :

- l'asthme,
- les bronchites aigüe et chronique,
- la bronchite asthmatique chronique,
- la bronchite chronique avec emphysème.

Cependant, nous savons depuis quelques années que l'asthme conduit dans certains cas à un remodelage des voies respiratoires susceptible de provoquer de l'emphysème en raison du phénomène d'« air trapping ». Selon la classification de Moïse et Dietze, certains chats pouvaient donc être assignés à un autre groupe alors qu'ils souffraient en réalité d'un asthme sévère et avancé.

Le tableau suivant illustre la classification de Padrid (98), version actualisée de celle de Moïse et Dietze :

**Tableau 8 : Classification de l'asthme félin selon la sévérité des symptômes, d'après Padrid (98).**

<b>STADE</b>	<b>DÉFINITION</b>	<b>SIGNES CLINIQUES</b>	<b>QUALITÉ DE VIE</b>
<b>I</b>	Débutant, intermittent	Toux intermittente, dyspnée occasionnelle	Inchangée
<b>II</b>	Débutant, persistant	Signes légers quotidiens, toux, dyspnée occasionnelle	Inchangée, appétit, boisson et jeux normaux en dehors des épisodes d'asthme
<b>III</b>	Modéré, persistant	Fatigabilité, dyspnée suivant un effort, toux nocturne avec altération du sommeil	Modérément perturbée
<b>IV</b>	Avancé, persistant	Signes cliniques quotidiens, difficulté respiratoire y compris au repos, activité réduite, crises d'asthme fréquentes	Sévèrement perturbée

Une fois le stade de la maladie clairement établi, il est alors possible de proposer un traitement adapté, comme le préconise Hernandez (cf tableau 9).

**Tableau 9 : Classification clinique de l'asthme félin et traitement préconisé, d'après Hernandez (43).**

<b>STADE CLINIQUE</b>	<b>TRAITEMENT</b>
<b>I</b>	- Glucocorticoïdes inhalés
<b>II</b>	- Glucocorticoïdes inhalés - Bronchodilatateur topique lors de crise
<b>III</b>	- Induction avec corticothérapie systémique de courte durée et maintien avec glucocorticoïdes inhalés - Bronchodilatateurs oraux lors de crise (méthylxanthines ou $\beta$ 2 mimétiques)
<b>IV</b>	- Glucocorticoïdes inhalés - Cycles de corticothérapie systémique lors d'épisodes d'aggravation - Bronchodilatateurs oraux
<b>IV résistant au traitement</b>	- Remettre en cause le diagnostic d'asthme - Envisager une surinfection bactérienne

Enfin, le tableau 10 ci-dessous offre un récapitulatif des différentes familles de molécules utilisées dans le traitement de l'asthme du chat et de leur posologie.

**Tableau 10 : Présentation des principales molécules utilisées dans le traitement de l'asthme du chat (15, 45, 65, 73, 75, 97, 98, 121).**

CLASSE	Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Posologie	Indication	Points importants
<b>Bronchodilatateur (bêta2agoniste)</b>	salbutamol	Ventoline (H)	Inhalation	0.1 à 0.3 mg/kg/j en 2pq	urgence	effet courte durée (<4h)
	terbutaline	Bricanyl (H)	PO IM, IV	0.15 mg/kg 2x/j 0.01 mg/kg 2-3 x/j	urgence urgence, long-terme	
	salmétérol	Serevent (H)	Inhalation	25-50 µg/chat 2x/j	long-terme	effet longue durée (12h) latence de 1h avant effet non étudié chez le chat
	adrénaline	Adrénaline aguetant (H)	SC	20 µg/kg	urgence	traitement du status asthmaticus pour certains auteurs
<b>Bronchodilatateur (méthylxanthine)</b>	théophylline	Théostat (H)	PO	20 mg/kg 1x/j	long-terme	surveillance de la concentration plasmatique recommandée
	aminophylline	Inophylline (H)	PO	2-5 mg/kg 2x/j	long-terme	idem

**Tableau 10 (suite)**

CLASSE	Nom générique	Nom commercial	Voie administration	Posologie	Indication	Points importants
<b>Bronchodilatateur (anticholinergique)</b>	ipratropium	Atrovent (H)	Inhalation	non déterminée	urgence	en complément des bêta2agonistes non étudié chez le chat
	prazosine	Minipress (H)	Inhalation	0.1 mg/kg 2x/j	urgence	
<b>Bronchodilatateur (alpha- bloquant)</b>	fluticasone	Flovent (H)	Inhalation	250-500 µg/chat 2x/j	long-terme	effet maximal au bout de 10 à 14 jours
	prédnisolone	Megasolone (V)	PO	0.5-1 mg/kg 1x/j	long-terme	
	dexaméthasone	Dexadreson (V)	SC, IM, IV	1 mg/kg	long-terme	
	acétate de méthylprédnisolone retard	Depomédrol (V)	IM	4 mg/kg	long-terme	longue action : 2-3 semaines
	ciclosporine A	Sandimmun (H)	PO	10 mg/kg 2x/j	long-terme	
<b>Antagoniste de la sérotonine</b>	cyproheptadine	Percactin (H)	PO	2 mg/chat 1-2x/j	long-terme	
<b>Antiallergique (empêche dégranulation des mastocytes)</b>	cromolyn sodium	Intal (H)	Inhalation	non-déterminé	long-terme	non étudié chez le chat
	nédocromil	Tilade (H)	Inhalation	non-déterminé	long-terme	non étudié chez le chat
<b>Anti-leucotriènes</b>	zafirlukast	Accolate (H)	PO	1-2 mg/kg 2x/j	long terme	efficacité controversée
	montélukast sodium	Singulair (H)	PO	0.25-0.50 mg/kg/j	long-terme	idem

## J) Pronostic de l'asthme du chat

L'asthme humain est une maladie incurable, bien qu'il existe quelques cas de guérison spontanée chez des adultes ayant développé de l'asthme dès l'enfance. On ignore si de telles résolutions sont possibles chez les chats asthmatiques.

Les auteurs décrivent généralement l'asthme du chat comme une maladie à forte morbidité mais à faible mortalité (28, 72). En réalité, il convient de distinguer le pronostic d'une crise d'asthme du pronostic à long terme de la maladie :

### PRONOSTIC D'UNE CRISE D'ASTHME :

Les animaux dont les crises ne se résolvent pas spontanément répondent en général rapidement au traitement médical de la crise : bronchodilatateurs voire glucocorticoïdes.

Malgré tout, certains chats peuvent développer, dans une minorité des cas, un « **status asthmaticus** », urgence absolue de pronostic réservé (*cf. Troisième Partie-Chapitre IV*H)).

### PRONOSTIC A LONG TERME DE LA MALADIE:

L'inflammation chronique des voies respiratoires entraîne l'apparition de modifications structurales permanentes, et mène, dans les cas les plus sévères, à des signes cliniques constants. La toux chronique peut notamment donner lieu à une hypoxémie et à une hypertrophie cardiaque droite secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire qui aggravent le pronostic vital (61, 96).

Il est impossible d'établir un pronostic général qui pourrait s'appliquer à l'ensemble des chats asthmatiques. En effet, l'évolution à long terme de la maladie dépend d'une multitude de paramètres:

- la précocité du diagnostic,
- la rapidité de mise en œuvre du traitement,
- la sévérité de l'asthme (*cf tableau 8*),
- l'adéquation entre la sévérité de l'affection et le type de traitement mis en place,
- la prise en compte de l'importance du traitement anti-inflammatoire de fond par le praticien et le propriétaire,
- la réponse individuelle au traitement,

- la facilité d'administration du traitement,
- l'existence éventuelle de contre-indications aux traitements les plus efficaces (corticoïdes et bronchodilatateurs),
- la présence éventuelle de complications : emphysème, pneumothorax, cardiopathie, surinfection respiratoire, maladie concomitante...



## CONCLUSION

Grâce au développement de modèles expérimentaux, les connaissances sur la physiopathologie de l'asthme du chat ont considérablement évolué ces dernières années (55).

L'asthme du chat est caractérisé par une obstruction des voies respiratoires profondes qui entraîne de la toux chronique et des épisodes de dyspnée. Le chat est la plupart du temps normal entre les crises. Un phénomène d'hypersensibilité de type I est à l'origine d'une cascade d'événements inflammatoires qui aboutissent à une hypersécrétion de mucus, une bronchoconstriction et une hypertrophie pariétale. Après une longue période d'évolution, un remodelage bronchique important évolue vers une fibrose. Le pronostic de l'asthme chez le chat, généralement bon, dépend néanmoins de nombreux facteurs tels que la sévérité individuelle de la réaction d'hypersensibilité et l'administration d'un traitement précoce et adapté au degré de gravité de l'asthme.

Le diagnostic de l'asthme repose sur la présentation clinique et sur l'exclusion des autres causes de toux et de dyspnée. Le recours à un examen radiographique des poumons peut permettre de conforter l'hypothèse d'asthme. De même, l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire montre généralement une population cellulaire dominée par des granulocytes éosinophiles. Pour autant, il n'existe pas de diagnostic de certitude de l'asthme du chat.

Dans la mesure où l'hypersensibilité est la base de la maladie, une éviction du ou des allergènes en cause est préconisée. Mais il n'existe aucun test permettant d'identifier avec certitude le ou les allergènes en cause. De plus, l'élimination complète de ce ou ces allergènes de l'environnement est quasiment impossible. Il est conseillé d'éviter l'exposition à des facteurs aggravants comme la poussière, la fumée de cigarette ou les parfums...

Les traitements actuels visent d'abord à soigner le phénomène inflammatoire impliqué dans la physiopathologie de l'asthme, puis à améliorer les symptômes en dilatant les voies bronchiques. Les glucocorticoïdes sont les anti-inflammatoires les plus utilisés en médecine vétérinaire, et sont indiqués chez tout chat qui présente des signes cliniques persistants, même mineurs. En effet, il est impératif de prendre en compte l'inflammation sous-jacente qui existe chez tout sujet asthmatique, même lorsque celui-ci n'exprime aucun symptôme.

En matière de traitement de l'asthme chez le chat, la mise au point de chambres d'inhalations permettant de délivrer glucocorticoïdes et bronchodilatateurs par des sprays doseurs représente une des innovations les plus intéressantes et les plus faciles à appliquer en pratique vétérinaire. Grâce à ce dispositif, les risques d'effets secondaires délétères sont considérablement réduits. Néanmoins, des études approfondies supplémentaires sont souhaitables afin de déterminer avec précision quelles molécules sont les plus efficaces chez le chat et quels sont les protocoles thérapeutiques à appliquer suivant le stade de gravité de la maladie.

Une autre piste de traitement concerne le recours à des molécules immunomodulatrices capables de compléter voire de remplacer l'association classique glucocorticoïdes-bronchodilatateurs. Chez le chat, la ciclosporine et les antagonistes de la sérotonine en sont les éléments les plus prometteurs.

De nouveaux principes actifs issus de la recherche sur l'asthme humain, qui ciblent un médiateur unique de l'inflammation, pourraient offrir des perspectives de traitement supplémentaires (13). Dans son article, Dip évoque déjà de possibles implications dans le traitement de l'asthme félin (22)...

Les médiateurs clés de l'interaction entre les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes Th2 ont notamment provoqué un vif intérêt chez l'Homme. Il s'agit par exemple des anticorps anti-IgE (48, 74), des antagonistes des récepteurs à IL4 ou des récepteurs solubles à IL4, qui, en les séquestrant, empêchent ces interleukines de se fixer sur leurs récepteurs cellulaires (46)...

En dépit des espoirs fondés sur de tels traitements, il convient de s'interroger sur l'intérêt réel de se concentrer sur un unique médiateur étant donnée la forte probabilité que d'autres médiateurs pro-inflammatoires, non inhibés, puissent provoquer des effets similaires...

D'autre part, ce type d'études semble peu réalisable en médecine vétérinaire compte tenu de leur coût et des lacunes existant quant à la connaissance de leur efficacité et de leur innocuité.

En élargissant la réflexion, on peut regretter le manque de données épidémiologiques quant à la prévalence de l'asthme du chat selon la race, le sexe et l'âge etc... De telles informations fourniraient pourtant un élément décisif pour une meilleure appréhension de cette affection dans l'espèce féline...



# BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMAMA-MORAITOU KK, PATSIKAS MN, KOUTINAS AF. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, **6**, 227-234.
2. ALTER HJ, KOEPEL TD, HILTY WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.*, 2000, **36**, 191-197.
3. ANDERSON KA, LEMEN RJ, WEGER NS, CHEN H, BOWERS MC, WITTEN ML *et al.* Nedocromil sodium inhibits canine adenovirus bronchiolitis in beagle puppies. *Toxicol. Pathol.*, 2000, **28**, 317-325.
4. BARNES PJ, MINETTE P, MACLAGAN J. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 1988, **9**, 412-416.
5. BARNES PJ. Drugs for Airway Disease. *Medecine*, 2008, **36**, 181-190.
6. BARNES PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N. Eng. J. Med.*, 1995, **332**, 868-875.
7. BEALE K, FADOK V. Informations regarding allergy testing. Site du Gulf Coast Veterinary Specialists. Mise à jour en 2007. [[http://www.gcvs.com/derm/allergy\\_test.htm](http://www.gcvs.com/derm/allergy_test.htm)], (consulté le 11 Mars 2007).

8. BECKER AB, BLACK C, LILLEY MK, BAJWA K, FORDHUTCHINSON AW, SIMONS FE *et al.* Antihistaminic effects of a leukotriene biosynthesis inhibitor (MK-0591) in allergic dogs. *J. Appl. Physiol.*, 1995, **78**, 615 - 622.
9. BEGON D. Cas clinique de radiographie. *Point Vét.*, 1997, **28**, 77-78.
10. BENAYOUN L, PRETOLANI M. Le remodelage bronchique dans l'asthme: mécanismes et enjeux thérapeutiques. *Med. Sci.*, 2003, **19**, 319-326.
11. BONER AL, BODINI A. Prevention of asthma. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 1998, **38**, 65-70.
12. BOOTHE DM, MC KIERNAN B. Respiratory therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1992, **196**, 1297-1305.
13. BROIDE DH. Update on Research for Potential Asthma Therapies. *In: Proc. of the 57th AAAAI Meeting.* New Orleans, Louisiane, March 16-21 2001. New Orleans: AAAAI, 2001.
14. BYERS CG, DHUPA N. Feline Bronchial Asthma: Pathophysiology and Diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 2005, **27**, 418-425.
15. BYERS CG, DHUPA N. Feline Bronchial Asthma: Treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 2005, **27**, 426-431.
16. CARON I, CARIOTO L. L'asthme félin. Une maladie à vous couper le souffle! *Can. Vet. J.*, 2003, **44**, 654-656.
17. CLAUZEL A M, MICHEL FB. Traitement prolongé par bêta-2 mimétiques: place de la tachyphylaxie. *Allerg. Immunol.*, 1988, **20**, 298-305.
18. COOPER ES, SYRING RS, KING LG. Pneumothorax in cats with clinical diagnosis of feline asthma: 5 cases (1990-2000). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2003, **13**, 95-101.

19. CORCORAN BM, FOSTER DJ, FUENTES VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J. Small Anim. Pract.*, 1995, **36**, 481-8.
20. DAUTZENBERG GB. *Guide pratique de l'asthme*. 2ème édition. Paris : Editions Médicales Spécialisées, MMI Editions, 2000, 204p.
21. DEHEER HL, MCMANUS P. Frequency and severity of tracheal wash hemosiderosis and association with underlying disease in 96 cats: 2002-2003. *Vet. Clin. Pathol.*, 2005, **34**, 17-22.
22. DIP RG. Adenosine receptor modulation: Potential implications in veterinary medicine. *Vet. J.*, 2009, **179**, 38-49.
23. DOWLING PM. Options for treating feline asthma. *Vet. Med.*, 2001, 353-356.
24. DOWLING PM. Using metered dose inhalers in veterinary patients. *In: Proc. of the Western Vet. Conf.* Las Vegas, Nevada, February 15-19 2004. Las Vegas: WVC, 2004.
25. DRAZEN JM, AUSTEN KF. Leukotrienes and airway responses. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1997, **136**, 985 - 998.
26. DUVIVIER DH, BAYLY WM, VOTION D, VANDENPUT S, ART T, FARNIR F *et al.* Effects of inhaled dry powder ipratropium bromide on recovery from exercise of horses with COPD. *Equine Vet. J.*, 1999, **31**, 20-24.
27. DYE JA, MC KIERNAN BC, JONES SD, NEFF-DAVIS CA, KORITZ GD. Sustained-release theophylline pharmacokinetics in the cat. *J.Vet. Pharmacol. Therap.*, 1989, **12**, 133-140.
28. DYE JA, MCKIERNAN BC, ROZANSKI EA, HOFFMANN WE, LOSONSKY JM, HOMCO LD *et al.* 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.

29. DYE JA. Feline bronchopulmonary disease. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1992, **22**, 1187-1201.

30. DYE JA. Rational approaches to the management of bronchopulmonary disease. In: *August JR: Consultations in feline internal medicine*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 309-316.

31. DYE TL, TEAGUE DH, POUNDSTONE ML. Lung lobe torsion in a Cat with chronic Feline Asthma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1998, **34**, 493-495.

32. EICKELBERG O, ROTH M, LORX R, BRUCE V, RUDIGER J, JOHNSON M, &al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 1005-1010.

33. FANFANO S. Les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse adaptative. <http://acces.inrp.fr/acces/ressources/sante/agents-infectieux-et-defenses-de-l'organisme/comprendre/cellules-dendritiques/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis>, Octobre 2004 (consulté le 02 Mai 2007).

34. Feline Asthma & Other Respiratory Disorders: Medication. <http://www.felineasthma.org/medications/index.htm>, Juillet 2000 (consulté le 20 Juillet 2007).

35. FORD RB. Chronic lung disease in old dogs and cats. *Vet. Rec.*, 1990, **126**, 399-402.

36. FORRESTER DS. Diagnosing and treating feline allergic lung disease. *Vet. Med.*, 1990, **85**, 986-992.

37. GARDNER SY. Feline asthma. In : comptes-rendus du 30ème congrès mondial de la “world small animal veterinary association”, Mexico, 11-14 Mai 2005.
38. GILBERT S, PRELAUD P, GUAGUERE E. L’atopie féline. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 15-31.
39. GRAYBAR GB, HARRINGTON JK, COWEN KH, SPANNHAKE EW, HYMAN AL, MCNAMARA DB *et al.* Cyclooxygenase mediated airway response to leukotriene D4 in the cat. *Prostaglandins*, 1986. **31**, 167-177.
40. HALLIWELL RE. 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.
41. HEINZE W. Pharmakologie des Atmungsapparates. In: *FREY HH, LÖSCHER W. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.* Stuttgart: Enke, 1996, 277-286.
42. HENIK RA, YEAGER AE. Bronchopulmonary diseases. In: *The cat: Diseases and Clinical Management.* New York, NY : RG Sherding, 1994, 979-1052.
43. HERNANDEZ J. Comment traiter la bronchite chronique chez le chat. *Nouv. Prat. Vét.*, 2007, **32**, 43-46.
44. HIRT RA, DEDERICHS D. 2001 - Quantitation of bronchoconstriction and response to nebulised beta2-bronchodilator in spontaneously occurring feline asthma. In: *Proc. of the 7th FECAVA and 47th Annual Congress of the FK-DVG.* Berlin, Allemagne, 20-25 Octobre 2001. Berlin: FECAVA, 2001, 41-42.
45. HIRT RA. Feline asthma-a review and new insights. *Eur. J. Companion Anim. Pract.*, 2005, **15**, 141-151.

46. HUMBERT M, GARCIA G, PHAM S, LE GALL C, NUNES H, RIMANIOL AC. L'interleukine 4 et ses récepteurs dans l'asthme : données actuelles. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2001, **41**, 50-54.
47. JOHNSON L. Bronchial disease. In: *August JR: Consultations in feline internal medicine*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 303-309.
48. JOHNSON LR. Update on Feline Asthma. Small animal and exotics Book Two: Pain management zoonosis. In: *Proc. of the North Am. Vet. Conf.* Orlando, Florida, January 17-21 2004. Orlando: NAV, 2004, **18**, 1085.
49. KAY AB, KLION AD. Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndrome. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2004, **24**, 645-666.
50. KECK G. Les anti-inflammatoires dans la thérapeutique des affections respiratoires des carnivores domestiques. *Point Vét.*, 1991, **23**, 817-822.
51. KING L, DRAKE D, SCOTT F, LAPPIN M, NORSWORTHY G, WEXLER-MITCHELL E. Feline Respiratory Disease. *Feline Pract.*, 1998, **26**, 14-17.
52. KIPS JC, O'CONNOR BJ, INMAN MD, SVENSSON K, PAUWELS RA, O'BYRNE PM. A long term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, **161**, 996-1001.
53. KIRSCHVINK N, KERSNAK E, LEEMANS J, DELVAUX F, CLERCX C, SNAPS F and al. Effects of age and allergen-induced airway inflammation in cats: Radiographic and cytologic correlation. *Vet. J.*, 2007, **174**, 644-651.
54. KIRSCHVINK N, LEEMANS J, DELVAUX F, SNAPS F, JASPART S, EVRARD B, *et al.* Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2006, **8**, 45-54.

55. KIRSCHVINK N, REINHOLD P. Use of alternative animals as asthma models. *Curr. Drug Targets*, 2008, **9**, 470-84.
56. KURATA K, MASUDA K, SAKAGUCHI M, OHNO K, TSUJIMOTO H. Reactivity to Common Allergens in Spontaneous Feline Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, **109**, 26.
57. LE BOBINNEC G. L'asthme félin. In : *Comptes rendus du Congrès de la C.N.V.S.P.A.* Paris, 1997. Paris : C.N.V.S.P.A., 1997, 597-599.
58. LE BOBINNEC G. L'asthme du chat: mythe ou réalité clinique? *Point Vét.*, 1987, **19**, 115-122.
59. LIGHT GS. Respiratory system. In: *Atlas of Feline Anatomy for Veterinarians*. 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders, 1993, 287 p.
60. LIVINGSTONE C. In: *The cat: Diseases and Clinical Management*. 2<sup>nd</sup> edition. New York : RG Sherding, 1994, 524-530.
61. MARCUCCI A. Feline Asthma: Treatment and Prognosis. *Vet. Tech.*, 2004, **25**, 820-828.
62. MARSAC J, VLASTOS F. Les bronchodilatateurs. *Rev. Prat.*, 1990, **4**, 159-165.
63. MARTEL P. Conduite à tenir devant une détresse respiratoire. *Point Vét.*, 1998, **29**, 497-503.
64. MASOLI M, WEATHERALL M, HOLT S, BEASLEY R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax*, 2005, **60**, 730-734.
65. MAZZAFERRO EM. Feline lower airway disease: current concepts in acute management. In: *Proc. of the 10<sup>th</sup> IVECC Symposium*. San Diego, California, Decembre 7-10 2004. San Diego: IVECC, 2004, 606-609.

66. MCKIERNAN BC. Current uses and hazards of bronchodilator therapy. *In : BONAGURA JD Kirk's current veterinary therapy XIII: small animal practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, 660-668.
67. MCLEOD RL, MINGO GG, HERCZKU C, DEGENNARO-CULVER F, KREUTNER W, EGAN RW, HEY JA. Combined histamine H1 and H3 receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion. *Am. J. Rhinol.*, 1999, **13**, 391-399.
68. MELLEMA MS, GERSHWIN LJ, NORRIS CR. Urinary leukotriene E4 levels in cats with allergic bronchitis. *In: Proc. of the 17th Annual ACVIM Meeting*. Chicago, Illinois, June 10-13 1999. Chicago: ACVIM, 1999, 724.
69. MILLER WJ, SCOTT DW. Efficacy of chlorpheniramine maleate for management of pruritus in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **197**, 67-70.
70. MITCHELL RW *et al.* Muscarinic hyperresponsiveness of antigen-sensitized feline airway smooth muscle in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 672-676.
71. MITCHELL RW, COZZI P, NDUKWU M, SPAETHE S, LEFF AR & PADRID PA. Differential effects of cyclosporine A after acute antigen challenge in sensitized cats in vivo and ex vivo. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, **123**, 1198-1204.
72. MOISE NS, WIEDENKELLER D, YEAGER AE, BLUE JT, 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.
73. MOISE NS. Feline Bronchial Asthma: Pathogenesis, Pathophysiology, Diagnostics and Therapeutic Considerations. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1981, **3**, 1091-1102.

74. MOLIMARD M. Pharmacologie des anticorps anti-IgE dans le traitement de l'asthme. *Lettre Pharmacologue*, 2006, **20**, 17-20.
75. MORAILLON R. Conduite à tenir devant la dyspnée chez le chat. *Point Vét.*, 1995, **27**, 545-551.
76. MORGAN RV. Respiratory emergencies. In: *MORGAN RV. Manual of small animal emergencies*. 1<sup>st</sup> edition. New-York: Churchill Livingstone, 1985, 355-414.
77. MOSES BL. Chronic Bronchial Disease of the Cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1985, **15**, 929-948.
78. MUKHERJEE G, GRACZYK TK, MAGID D, CRANFIELD MR, STRANDBERG JD. Feline asthma syndrome in African lions (*panthera leo*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 1999, **30**, 555-560.
79. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. SECOND EXPERT PANEL. In: *Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma*. Rockville : NIH, 1997, 57-122.
80. NELSON HS, SZEFLER SJ, MARTIN RJ. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma: beneficial or detrimental? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **144**, 249-250.
81. NOONE KE. Feline bronchial asthma. *Proc. of the 17th Annual ACVIM Forum*. Chicago, Illinois, June 10-13 1999. Chicago: ACVIM, 1999, 548-550.
82. NOPPEN M, VANMAELE L, IMPENS N, SCHANDEVYL W. Bronchodilatating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest*, 1990, **97**, 373-376.
83. NORRIS CR , BYERLY JR, DECILE KC, BERGHAUS RD, WALBY WF, SCHELEGLE ES *et al.* Allergen-specific IgG and IgA in serum and bronchoalveolar lavage

fluid in a model of experimental feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2003, **96**, 119-127.

84. NORRIS CR, DECILE KC, BYERLY JR, BERGHAUS RD, SCHELEGLE ES, HYDE DM, GERSHWIN LJ. Production of polyclonal antisera against feline immunoglobulin E and its use in ELISA in cats with experimentally induced asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2003, **96**, 149-157.

85. NORRIS CR, DECILE KC, BYERLY RD. Effects of an inhaled steroid and a leukotrienes receptor antagonist in experimental feline asthma. *In: Proc. of the 21th Annual ACVIM Forum*. Charlotte, North-Carolina, June 4-8 2003. Charlotte: ACVIM, 2003, 932.

86. NORRIS CR, GERSHWIN LJ, DECILE KC, BERGHAUS L. Urine and bronchoalveolar lavage fluid leukotriene C4, D4 and E4 in experimental feline asthma. *In: Proc. of the 20th Annual ACVIM Meeting*. Lakewood, Colorado, May 20-31 2002. Lakewood: ACVIM, 2002, 796.

87. NORRIS CR. Novel therapeutics for feline asthma. *In: Proc. of the 23rd Annual ACVIM Meeting*. Baltimore, Maryland, June 1-4 2005. Baltimore: ACVIM, 2005, 571-573.

88. OKAYAMA H, OKAYAMA M, AIKAWA T, SASAKI M, TAKISHIMA T. of status asthmaticus with intravenous magnesium sulfate. *J. Asthma*, 1991, **28**, 11-17.

89. OLSEN JD. Rational antibiotic therapy for respiratory disorders in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2000, **30**, 1337-1353.

90. PADRID P. New treatment Strategies for Cats with Exacerbation of Asthma. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1996.

91. PADRID PA, COZZI P, LEFF AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chonic antigen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1996, **154**, 1812-1818.

92. PADRID PA, FELDMAN BF, FUNK K, SAMITZ EM, REIL D, CROSS CE. Cytologic microbiologic and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, **52**, 1300-1307.
93. PADRID PA, QIN Y, WELLS TN, SOLWAY J, CAMORETTI-MERCADO B. Sequence and structural analysis of feline interleukin-5 cDNA. *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 1263-1269.
94. PADRID PA, SNOOK S, FINUCANE T, SHIUE P, COZZI P, SOLWAY J, LEFF AR. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1995, **151**, 184-193.
95. PADRID PA. Chronic lower airway disease in the dog and the cat. *Probl. Vet. Med.*, 1992, **4**, 320-344.
96. PADRID PA. CVT Update: Feline Asthma. In: *BONAGURA JD Kirk's current veterinary therapy XIII: small animal practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2000, 805-810.
97. PADRID PA. Feline Asthma. Diagnosis and Treatment. In: *Proc. of the North Am. Vet. Conf.* Orlando, Florida, January 7-11 2006. Orlando: NAVC, 2006, 1319-1322.
98. PADRID PA. Feline Asthma. Diagnosis and Treatment. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2000, **30**, 1279-1293.
99. PADRID PA, MITCHELL RW, NDUKWU IM, SPAETHE S, SHIOU P, COZZI P, *et al.* Cyproheptadine-induced attenuation of type-I immediate-hypersensitivity reactions of airway smooth muscle from immune-sensitized cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**, 109-115.
100. PICADO C. Mechanisms of aspirin sensitivity. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2006, **6**, 198-202.

101. PLUMB DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 4<sup>th</sup> edition. Ames: Iowa State University Press, 2002, 960 p.
102. PONVERT C. Immunopathogénie de l'allergie immédiate et de l'anaphylaxie. Site du centre hospitalier universitaire de Lyon, Mise à jour le 29 Aout 2002 [[http://www.chu-lyon.fr/internet/rech\\_exp/expertise/immunoallergologie/2002/antibiotiques\\_intolerance\\_allergie.pdf](http://www.chu-lyon.fr/internet/rech_exp/expertise/immunoallergologie/2002/antibiotiques_intolerance_allergie.pdf)], (consulté le 18 Février 2007).
103. POSTMA DS, BLEECKER ER, AMELUNG PJ, HOLROYD KJ, XU J, PANHUYSSEN CIM, MEYERS DA, LEVITT RC. Genetic susceptibility to asthma – bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.*, 1995, **333**, 894-900.
104. POUCHELON JL. Nouvelle terminologie en sémiologie respiratoire Clinique. *Point Vét.*, 1995, **27**, 371-374.
105. PRADALIER A, LEGALLAIS D, PROUZEAU S, DELMAS A, BARGE JL, HENTSCHEL V *et al.* Pratique de l'immunothérapie sublinguale par une équipe allergologique en consultation hospitalière et libérale. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2003, **43**, 408-412.
106. PROST, C. Treatment of allergic feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: 20 cats. *Vet. Dermatol.*, 2004, **15**, 55.
107. REINERO CR, BYERLY JR, BERGHAUS RD, BERGHAUS LJ, SCHELEGLE ES, HYDE DM, GERSHWIN LJ. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet. Dermatol.*, 2006, **110**, 141-153.
108. Respiratory System of The Cat.  
[http://www.maxshouse.com/feline\\_asthma\\_and\\_bronchitis.htm](http://www.maxshouse.com/feline_asthma_and_bronchitis.htm), Juillet 2000 (consulté le 18 Juin 2007).

109. RHODE KH. Immunomodulators. *In: BONAGURA JD Kirk's Current veterinary therapy XII*. Philadelphia : WB Saunders, 1995, 581-584.
110. ROBINSON NE. Airway Physiology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1992, **22**, 1043-1062.
111. RODRIGO C. Severe acute asthma: its management in emergency visits and intensive care. *Med Intensiva*, 2006, **30**, 460-70.
112. RODRIGO G, RODRIGO C, BURSCHTIN O. Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma : a meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Emerg. Med.*, 2000, **18**, 216-221.
113. ROITT IM, BROSTOFF J, MALE D, PIERRE L. MASSON. *Immunologie*. Bruxelles : De Boeck Université, 2002, 496p.
114. ROITT IM, BROSTOFF J, MALE DK. *Immunologie*. 3ème édition. Bruxelles : De Boeck-Wesmael SA, 1994, pagination multiple.
115. SARIDOMICHELAKIS MN, KOUTINAS AF. A retrospective study of 10 spontaneous cases of feline atopic dermatitis. *Eur. J. companion Anim. Pract.*, 2001, **11**, 177-183.
116. SHIU GK, LEMARCHAND A, SAGER AO, VELAGAPUDI RB, SKELLY JP. The beagle dog as an animal model for a bioavailability study of controlled-release theophylline under the influence of food. *Pharmac. Res.*, 1989, **6**, 1039-1042.
117. SILVERMAN RA, MILLER CJ, CHEN Y. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am. J. Respi. Crit. Care Med.*, 2000, **162**, 578.
118. STEINER JM, WILLIAMS DA. Feline exocrine pancreatic disease. *In : BONAGURA JD Kirk's current veterinary therapy XIII: small animal practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2000, 701-705.

119. SUZUKI S, SAKUMOTO S, MIYAZAKI H, TANEIKE T. Effects of food intake on the pharmacokinetics, metabolism and urinary excretion of two sustained release theophylline preparations on non-anesthetized dogs. *Nippon Yakurigaku Zasshi-Folia Pharmacol. Japonica*, 1990, **190**, 357-364.
120. THEBAULT A. Diagnostic et traitement de l'asthme du chat. *Point Vét.*, 2004, **248**, 26-30.
121. THIEBAULT JJ. Modificateurs de la fonction respiratoire chez les carnivores domestiques. *Point Vét.*, 1991, **23**, 831-843.
122. TILLIE-LEBLOND I, TONNEL AB. Corticoïdes et asthme: mécanismes d'action et phénomènes de corticorésistance. *Méd. Thérap. Ped.*, 1999, **2**, 185-189.
123. TILLIE-LEBLOND I, SALEZ F, TONNEL AB. Epithélium bronchique et corticothérapie inhalée: effets à court et à long terme. In : *Compte-rendu de la Journée Parisienne d'immuno-allergologie No22*, Paris, 19 Novembre 1994. Paris : JPIA, 1995, **35**, 23-27.
124. TRUDELL MEDICAL INTERNATIONAL. Site de la compagnie Trudell Medical International. Mise à jour en 2007.  
[[http://www.trudellmed.com/Animal\\_Health/ah\\_aerokat\\_fac.asp](http://www.trudellmed.com/Animal_Health/ah_aerokat_fac.asp)], 'consulté le 12 Mars 2007).
125. TURBERG-ROMAIN C. Traitement de l'asthme. In : *Médecine de l'enfant à l'adolescent, Collectif*. Paris : Elsevier-Masson, 2003, 614p.
126. VAN GRUNSVEN PM, VAN SCHAYCK CP, DERENNE JP, KERSTJENS AM, RENKEMA TE, POSTMA DS, *et al.* Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999, **54**, 7-14.

127. VILLENEUVE EJ, ZED PJ. Nebulized magnesium sulfate in the management of acute exacerbations of asthma. *Ann. Pharmacother.*, 2006, **40**, 1118-1124.

128. YOUTUBE.COM. Mise à jour le 14 Novembre 2006.

[[http://www.youtube.com/watch?v=vkebV2tv\\_cs](http://www.youtube.com/watch?v=vkebV2tv_cs)], (consulté le 03 Avril 2007).



# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Anatomie de l'appareil respiratoire (59, 108).....	14
<b>Figure 2</b> : Anatomie de la paroi des bronches et des bronchioles, d'après Robinson (110). ..	17
<b>Figure 3</b> : Comparaison anatomique et histologique de l'arbre trachéobronchique du chat et du chien, d'après Le Bobinnec (57). .....	19
<b>Figure 4</b> : Diamètre des voies respiratoires et section efficace totale en fonction des générations de bronches, d'après Robinson (110). .....	21
<b>Figure 5</b> : Innervation parasympathique des voies respiratoires et sous-types de récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3), d'après Thiébault (121).....	24
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique de l'innervation sensorielle et autonome (motrice) du muscle lisse respiratoire, d'après Robinson (110) . .....	28
<b>Figure 7</b> : Structure schématique d'une immunoglobuline E (IgE), d'après Gilberts & al (38).....	30
<b>Figure 8</b> : Conception classique de la réaction allergique de type 1, d'après Ponvert (102)..	31
<b>Figure 9</b> : Phase immédiate de la réaction d'hypersensibilité de type I, d'après Roitt & al (113,114). .....	32
<b>Figure 10</b> : Métabolisme de la voie arachidonique, d'après Dautzenberg (20). .....	34
<b>Figure 11</b> :Les différentes populations de lymphocytes T, d'après Fanfano (33).....	37
<b>Figure 12</b> : Conception actuelle phase tardive de la réaction allergique de type I, d'après Ponvert (102).....	40
<b>Figure 13</b> : Conséquences possibles d'un dérèglement de l'équilibre survie-prolifération/apoptose dans la pathogénie du remodelage bronchique, d'après Benayoun et Petrolani (10).....	43
<b>Figure 14</b> : Diagramme schématique du flux d'air à travers une bronchiole chez un chat asthmatique, au cours de l'inspiration, d'après Moise (73). .....	46
<b>Figure 15</b> : Diagramme schématique du flux d'air à travers une bronchiole chez un chat asthmatique, au cours de l'expiration, d'après Moise (73). .....	46
<b>Figure 16</b> : Photos d'un chat asthmatique en orthopnée .....	53

<b>Figure 17</b> : Photo d'une IDR chez un chien, d'après Beale et FadoK (7).....	57
<b>Figure 18</b> : Rôle de la théophylline sur le système respiratoire, d'après Barnes(5).....	75
<b>Figure 19</b> : Mécanismes d'action cellulaire des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS), d'après Keck (50).....	82
<b>Figure 20</b> : Photos d'un dispositif de prise des médicaments inhalés utilisant un masque, d'après Trudell Medical International (124).....	87

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Récepteurs intervenant dans le contrôle de la bronchomotricité et leurs effets, d'après Thiébault (121).....	27
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques respectives des basophiles et des mastocytes séreux et muqueux chez l'homme, d'après Ponvert (102).....	36
<b>Tableau 3</b> : Les agents des pneumonies et bronchopneumonies chez le chat, d'après Moraillon (75). .....	55
<b>Tableau 4</b> : Diagnostic différentiel de la bronchite allergique du chat, d'après Moraillon (75).....	62
<b>Tableau 5</b> : Diagnostic différentiel de la bronchite allergique et de l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique, d'après Moraillon (75).....	63
<b>Tableau 6</b> : Oxygénothérapie : avantages et inconvénients des différentes voies d'administration, d'après Martel (63).....	103
<b>Tableau 7</b> : Traitement de la crise aiguë d'asthme félin, d'après Boothe, Dye, Johnson, Le Bobinnec, Morgan, Noone (12, 30, 47, 58, 76, 81).....	104
<b>Tableau 8</b> : Classification de l'asthme félin selon la sévérité des symptômes, d'après Padrid (98). .....	106
<b>Tableau 9</b> : Classification clinique de l'asthme félin et traitement préconisé, d'après Hernandez (43). .....	107
<b>Tableau 10</b> : Présentation des principales molécules utilisées dans le traitement de l'asthme du chat (15, 45, 65, 73, 75, 97, 98, 121). .....	108

# **NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES DANS L'ASTHME DU CHAT**

**Auteur : VANNEPH Victoria**

## **Résumé :**

Cette étude bibliographique s'intéresse aux nouveautés thérapeutiques dans l'asthme du chat.

Les connaissances actuelles de cette affection, complétées par les données disponibles sur la physiopathologie de l'asthme humain, permettent à l'auteur de déterminer les trois lésions principales rencontrées chez un chat asthmatique : hyperréactivité bronchique, inflammation des voies respiratoires et remodelage du tractus respiratoire.

L'auteur démontre que l'association classique de glucocorticoïdes et de bronchodilatateurs, administrable par voie inhalée afin de réduire les effets secondaires, constitue le traitement jugé le plus efficace lors des crises aiguës, et concourt également à la prévention du remodelage progressif des voies respiratoires.

Il apparaît enfin dans cette thèse que d'autres molécules moins classiques, telles que la ciclosporine ou les anti-leucotriènes, ouvrent des perspectives intéressantes dans le traitement à long terme de l'asthme du chat.

**Mots-clés : ASTHME, APPAREIL RESPIRATOIRE, TRAITEMENT, GLUCOCORTICOÏDE, BRONCHODILATATEUR, CARNIVORE, CHAT.**

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Pr. Pouchelon

Assesseur : Dr. Tissier

Adresse de l'auteur :

Melle Victoria Vanneph

25 rue St Sébastien 75011 Paris

# **THERAPEUTIC INNOVATIONS IN FELINE ASTHMA**

**Author: VANNEPH Victoria**

## **Summary:**

This review of literature focuses on therapeutic innovations regarding feline asthma. Current knowledge of this disease, complemented by all available data on human asthma pathophysiology, allows the author to determine the three main lesions present in asthmatic cats: bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and airway remodeling.

The author shows that the traditional corticosteroid-bronchodilator association, usually administered through inhaled route in order to reduce side effects, is the most efficient treatment during acute asthma, and also contributes to progressive airway remodeling prevention.

It finally appears in this thesis that other less traditional molecules, such as ciclosporin or the anti-leukotriens, open interesting prospects in the long-term treatment of feline asthma.

**Key-words: ASTHMA, AIRWAYS, THERAPY, CORTICOSTEROID, BRONCHODILATATOR, SMALL ANIMAL, CAT.**

## **Jury :**

President : Pr.

Director : Pr. Pouchelon

Assessor : Dr. Tissier

Author's address:

Melle Victoria Vanneph

25 rue St Sébastien 75011 Paris