

Thérapeutique des pathologies respiratoires aiguës des bovins

P. LEKEUX, P. GUSTIN, D. DESMECHT, A. LINDEN

Centre d'Etude de la Physiopathologie Animale,
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège,
Sart Tilman, B-4000 Liège

Manuscrit déposé le 15/01/1991.

INTRODUCTION

Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique dont dispose le praticien, les maladies respiratoires des bovins engendrent encore des pertes considérables pour l'économie agricole. Ces pathologies représentent en effet le problème sanitaire numéro un chez les bovins de type viandeux. Rares sont les veaux qui n'ont nécessité aucune intervention thérapeutique respiratoire pendant leur période de croissance somatique. D'autre part, l'importance des séquelles irréversibles, le taux élevé de mortalité et le coût des interventions thérapeutiques expliquent l'énorme impact économique de ces maladies respiratoires.

Plusieurs explications peuvent justifier cette situation. D'une part, les bovins, et surtout ceux de type viandeux, sont défavorisés sur le plan de leur fonction pulmonaire (Lekeux, 1989; Gustin, 1989). Cette dernière est particulièrement vulnérable chez les jeunes animaux, en raison de l'immaturité fonctionnelle de leur système respiratoire (Lekeux et al., 1984) de même que chez les animaux de type culard (Gustin et al.,

1987). D'autre part, la pathogénie des lésions pulmonaires est encore loin d'être définitivement élucidée chez les bovins et de nombreuses recherches multidisciplinaires sont plus que jamais nécessaires. Enfin, les dommages lésionnels et fonctionnels provoqués au niveau pulmonaire sont dus non seulement à l'action directe des agents infectieux mais encore et surtout aux réactions de l'organisme vis-à-vis de ces agresseurs (Brigham et Meyrick, 1986).

Malheureusement, la modulation de ces réactions n'est pas simple en raison du grand nombre de médiateurs incriminés, de leurs nombreuses interactions, de la complexité de leurs mécanismes d'action ainsi que de la difficulté d'une action thérapeutique suffisamment sélective.

Néanmoins, l'amélioration des techniques d'investigation de la fonction pulmonaire et la disponibilité d'antagonistes spécifiques vis-à-vis des médiateurs chimiques ont permis d'éclaircir quelque peu la pathogénie du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'envisager différentes stratégies qui devraient améliorer l'efficacité de sa théra-

peutique. La prévention hygiénique et médicale des maladies respiratoires, bien qu'elle constitue un élément déterminant dans la maîtrise de ces pathologies, ne fait pas l'objet de cette revue.

1. Réaction inflammatoire pulmonaire

La séquence des événements qui conduisent à l'inflammation du poumon est encore peu connue. De plus, elle varie en fonction de nombreux facteurs comme le type d'agent infectieux, l'espèce animale, le statut immunitaire de l'individu, etc. Il semble cependant que, parmi tous les mécanismes incriminés, quatre jouent un rôle important (Said et Foda, 1989). En bref, soit le lipopolysaccharide endotoxinique (LPS) active le complément, avec comme conséquences successives la libération du peptide C5a, la stimulation des neutrophiles et des macrophages alvéolaires, la production de métabolites de l'acide arachidonique, du platelet activating factor (PAF), des autacoïdes, des radicaux oxygène, des enzymes protéolytiques, des cytokines et d'autres médiateurs (Meyrick et Brigham, 1983).

Soit le LPS peut stimuler directement les neutrophiles (Worthen *et al.*, 1987). Soit le LPS agresse directement l'endothélium (Harlan *et al.*, 1983). Soit le LPS induit la libération par les macrophages du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou cachectine, qui est l'une des cytokines les plus actives dans la réaction inflammatoire pulmonaire (Stephens *et al.*, 1988; Wheeler *et al.*, 1990).

Ces différents mécanismes conduisent principalement à l'apparition de lésions au niveau des cellules en-

dothéliales pulmonaires, de dysfonctionnement au niveau des sécrétions pulmonaires, de la perméabilité alvéolo-capillaire et de la contractilité des muscles lisses respiratoires, ainsi que d'autres anomalies au niveau de l'homéostasie de l'organisme.

Lorsque le système respiratoire est agressé de façon modérée par des agents pathogènes, différents mécanismes vont tenter d'en limiter l'impact fonctionnel, selon le principe du feed-back négatif.

L'hypoxémie et l'hypercapnie stimulent les centres respiratoires afin d'accroître la ventilation alvéolaire (Bisgard *et al.*, 1975).

Le tonus des muscles respiratoires est augmenté afin d'en accroître l'efficacité (Martin *et al.*, 1980). La vasoconstriction hypoxique empêche le sang de s'engouffrer dans les zones pulmonaires mal ventilées afin de corriger les inadéquations du rapport ventilation/perfusion (Will, 1978).

La clearance muco-ciliaire est augmentée par une modification de la sécrétion de mucus et du mouvement des cils (Jones, 1983). De même, la clearance alvéolaire est augmentée grâce à l'action des macrophages (Rybicka *et al.*, 1974). Ces mécanismes de feed-back négatif associés à d'autres non décrits dans cette revue (Liggitt, 1985) vont donc compenser les effets néfastes causés par les agents pathogènes afin de restaurer progressivement l'homéostasie du système respiratoire.

Lorsque l'agression du système respiratoire est trop violente, trop virulente ou trop massive, les réactions de l'organisme sont telles qu'elles ont tendance à aggraver le déficit fonctionnel, selon le mécanisme du feed-back positif.

L'hypoxie tissulaire est responsable d'une augmentation du métabolisme anaérobie, avec comme conséquence l'apparition d'une acidose métabolique qui aggrave l'acidose respiratoire due à l'hypercapnie. Or, une grave acidose peut être responsable d'un dysfonctionnement des centres respiratoires et d'une diminution de la clearance muco-ci-

liaire, avec les conséquences qu'on imagine sur la fonction pulmonaire (Will, 1978).

L'afflux de cellules sanguines au niveau pulmonaire peut y induire l'apparition en quantité excessive de différentes substances comme des radicaux oxygène, des médiateurs de l'inflammation, des enzymes protéolytiques, etc... (Dyer *et al.*, 1985; Leid et Potter, 1985). Les radicaux oxygène, qui ont une action positive grâce à leur effet bactéricide, peuvent aussi induire des lésions graves du parenchyme pulmonaire. Certains de ces médiateurs peuvent avoir une action très néfaste au niveau des muscles lisses pulmonaires et au niveau de la perméabilité capillaire, et ce d'autant plus que les fonctions de clearance de l'endothélium vasculaire pulmonaire sont déficientes. De même, les enzymes protéolytiques peuvent induire des lésions d'emphysème et détruire des neuropeptides comme le vasoactif intestinal polypeptide (VIP). Or, ces derniers semblent être des neurotransmetteurs indispensables au bon fonctionnement de la voie inhibitrice non adrénérgique et non cholinérgique (Joos *et al.*, 1988). Il est en effet révélateur de constater qu'une pasteurellose expérimentale est beaucoup moins grave chez des veaux préalablement dépouillés de leurs globules blancs (Slocombe *et al.*, 1985).

La fonction de clearance par l'endothélium vasculaire pulmonaire des amines et autres substances vasoactives peut être inhibée par une pathologie pulmonaire, ce qui a tendance à aggraver les dysfonctionnements dus à ces substances (Fishman *et al.*, 1974).

Les processus inflammatoires peuvent inhiber la vasoconstriction hypoxique, physiologique et donc bénéfique (Light *et al.*, 1981; Perry *et al.*, 1985), et la remplacer par une vasoconstriction «aveugle» dues à des médiateurs comme l'histamine, la sérotonine, les dérivés de l'acide arachidonique, le PAF, etc. L'hypertension qui en résulte peut être responsable d'une perturbation de la dynamique des fluides pulmonaires et d'une augmentation du travail du cœur droit (Will, 1978).

De même, l'augmentation brutale du travail des muscles inspiratoires peut induire une fatigue diaphragmatique avec comme conséquence une insuffisance ventilatoire et donc une aggravation de l'état clinique (Milic-Emili, 1983).

Tous ces mécanismes de feed-back positif peuvent donc aggraver de façon exponentielle l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'acidose qui en résulte. Dans ces circonstances, une déficience respiratoire devient rapidement fatale si une intervention thérapeutique appropriée n'arrive pas à mettre fin à ce cercle vicieux infernal. Entre ces deux situations extrêmes, guérison spontanée grâce aux feed-back négatifs d'une part et évolution fatale à cause des feed-back positifs d'autre part, il existe de très fréquentes situations intermédiaires qui évoluent le plus souvent vers l'établissement de lésions pulmonaires irréversibles et donc préjudiciables aux performances zootechniques de ces bovins.

Agents anti-microbiens

Nul ne conteste la nécessité de l'antibiothérapie dans les pathologies respiratoires bovines. Le facteur limitant de son efficacité ne semble pas être la qualité de l'agent antibactérien. En effet, de nombreuses substances pharmacologiques se sont montrées très actives vis-à-vis des germes responsables des pathologies respiratoires bovines (Lekeux et Art, 1988; Ose et Tonkinson, 1988; Gustin *et al.*, 1990). Les éventuels problèmes d'efficacité semblent plutôt résulter du non respect de deux autres règles d'or de l'antibiothérapie, en l'occurrence la précocité et la durée de l'intervention. Ceci est principalement dû aux conditions de surveillance et de stabulation auxquelles sont soumis les bovins de type viandeux.

Inhibiteurs de l'activité de la cyclooxygénase

Parmi les produits de la cyclooxygénase, les prostaglandines PGD₂, PGF₂α et TXA₂ sont principalement responsables de la contraction des muscles lisses pulmonaires

(Drazen, 1986). L'étude de l'intérêt de l'utilisation ces anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement des pathologies pulmonaires a donné des résultats pour le moins contradictoires (Snapper *et al.*, 1983; Selman *et al.*, 1984; Drazen, 1986). Plusieurs explications peuvent y être apportées. D'une part, en bloquant la synthèse des produits de la cyclooxygénase, les AINS induisent une augmentation de la synthèse des produits de la lipoxycgénase (voir ci-dessous). D'autre part, parmi les prostaglandines inhibées par les AINS, certaines exercent une action favorable sur la fonction pulmonaire (PGE1, PGE2, PGI2) (Drazen, 1986).

C'est pourquoi il semblerait plus approprié d'utiliser des inhibiteurs plus spécifiques des écosanoïdes. Parmi ceux-ci, les antagonistes spécifiques des thromboxanes semblent lever quelques espoirs thérapeutiques (Patrignani *et al.*, 1984; Kubo et Kobayashi, 1985).

Inhibiteurs de l'activité de la lipoxycgénase

Parmi les leucotriènes synthétisés à partir de l'acide arachidonique, LTC4, LTD4 et LTE4 semblent jouer un rôle dans l'inflammation pulmonaire et les anomalies lésionnelles et fonctionnelles qui en résultent (Barnes *et al.*, 1984; Tagari *et al.*, 1990). Ces phénomènes semblent être atténués par l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques (Coggeshall *et al.*, 1988).

Antagonistes du PAF

Le PAF semble être responsable d'un certain nombre d'anomalies fonctionnelles pulmonaires lors de SDRA (Hwang *et al.*, 1985; Christman *et al.*, 1988). L'utilisation d'antagonistes spécifiques semble capable d'en moduler les conséquences pathologiques (Hwang *et al.*, 1985; Shen *et al.*, 1985; Imai *et al.*, 1988).

Glucocorticoïdes

L'intérêt thérapeutique des corticostéroïdes dans le SDRA a fait

l'objet de nombreuses polémiques. Leur capacité à inhiber les métabolites de l'acide arachidonique dépend de nombreux facteurs (Schleimer *et al.*, 1987). D'autre part, leur action défavorable vis-à-vis des mécanismes de défense contre les microorganismes limite leur intérêt curatif lorsque ces derniers sont responsables du déclenchement de la pathologie respiratoire. Enfin des études récentes ont démontré l'inefficacité à terme des stéroïdes dans le traitement du SDRA d'origine infectieuse (Bernard *et al.*, 1987; Luce *et al.*, 1988).

Anti-oxydants

Les radicaux libres dérivés de l'oxygène sont parmi les principaux médiateurs des pathologies respiratoires aiguës (Travis, 1987). Leur inhibition revêt donc un intérêt thérapeutique potentiel sous la forme d'anti-oxydants enzymatiques comme les catalase, superoxyde dismutase et glutathion peroxydase (McCord *et al.*, 1982; Maunder *et al.*, 1988; Seekamp *et al.*, 1988), d'anti-oxydants non enzymatiques comme les vitamines A, C et E et la taurine (McMillan et Boyd, 1982; Macklin et Bendich, 1987) ou de chélateurs du fer comme la desferioxamine (Halliwell et Gutteridge, 1986).

Inhibiteurs des enzymes protéolytiques

Les protéases comme les élastases et la thrombine sont responsables de certaines des lésions observées lors de pathologies pulmonaires (Lee *et al.*, 1981; Schraufstatter *et al.*, 1984). Leur inhibition pourrait diminuer leur nocivité tissulaire, comme cela a été démontré in vitro (Tumen *et al.*, 1988).

Anti-histaminiques

Bien que la stimulation des récepteurs H1 induise une contraction des muscles lisses respiratoires (Gustin *et al.*, 1988a) et que l'histamine soit libérée au cours du SDRA (Ogunbiyi *et al.*, 1988), l'intérêt des anti-histaminiques semble limité sur le plan du traitement des maladies

respiratoires bovines (Gustin *et al.*, 1988b).

Inhibiteurs de la sérotonine

L'action pathogène de ce médiateur au niveau du système respiratoire des bovins a été décrite à la fois in vitro (Ogunbiyi et Eyre, 1984) et in vivo (Desmecht *et al.*, 1989a, Desmecht *et al.*, 1989b). Au vu des résultats préliminaires obtenus en laboratoire et sur le terrain, le blocage des récepteurs S2 semble être une composante très prometteuse dans le traitement du SDRA (Linden *et al.*, 1990).

Modulateurs du système neuro-végétatif

Les systèmes adrénergiques (α et β) et cholinergique jouent un rôle indubitable dans l'inflammation pulmonaire. Cependant, la modulation de ces effets lors de pathologies respiratoires bovines est loin d'être évidente (Verhoeff *et al.*, 1986; Gustin *et al.*, 1988b; Hajer, 1988; Davies et Webster, 1989). Cependant, l'administration de substances β 2-agonistes ou anticholinergiques par nébulisation semble améliorer leur efficacité (Nuyten *et al.*, 1986; Scott *et al.*, 1987) tout en compliquant leur utilisation sur le terrain.

Antagonistes des peptides

De nombreux peptides semblent jouer un rôle dans la genèse des lésions pulmonaires. Il s'agit entre autre du complément et des peptides associés (Till et Ward, 1985; Kimman *et al.*, 1989), des cytokines comme le TNF (Stephens *et al.*, 1988), l'interleukine 1 (Goldblum *et al.*, 1987) et l'interleukine 2 (Fairman *et al.*, 1987), des peptides chémoattractifs comme le formyl-méthionine-containing tripeptide (Carp, 1982), des peptides opioïdes (Holaday, 1983), de la substance P (Said, 1987), de la neurokinine A (Barnes, 1987), etc. L'utilisation d'antagonistes ou d'anticorps spécifiques vis-à-vis de ces substances représentera peut-être une voie thérapeutique nouvelle comme le suggèrent certaines études récentes

(Baumgartner *et al.*, 1985, Feeley *et al.*, 1987). D'autre part, l'utilisation à des fins thérapeutiques de certaines cytokines comme l'interféron fait l'objet de rapports contradictoires (Pastoret, 1990).

Bloqueurs des canaux à calcium

De nombreux processus inflammatoires nécessitent la médiation du calcium en tant que second messager (Jakschick *et al.*, 1980). C'est ce qui explique l'effet bénéfique du verapamil lors de SDRA expérimental chez le mouton (Ahmed *et al.*, 1988, Parker *et al.*, 1988). D'autre part, des antagonistes de la calmoduline, comme le calmidazolium, pourraient également présenter un intérêt thérapeutique (Shenolikar, 1988).

Inhibiteurs des neutrophiles et macrophages

L'observation qu'une déplétion en neutrophiles réduit l'intensité des dégâts pulmonaires lors de SDRA (Slocombe *et al.*, 1985) a attiré l'attention sur des substances capables d'inhiber le fonctionnement de ces cellules sanguines. Il en résulte un intérêt potentiel de l'utilisation de substances comme la dapsone (Martin et Kachel, 1985) ou un inhibiteur de la protéine-kinase C (Struhar et Harbeck, 1987), dans la prévention de la libération, au niveau pulmo-

naire, de métabolites toxiques par les neutrophiles et les macrophages.

Vasodilatateurs pulmonaires

De nombreuses substances exercent une action dilatatrice sur les muscles lisses pulmonaires, ce qui permet de réduire la filtration liquidienne au niveau alvéolaire (Farukh *et al.*, 1987). Il s'agit de substances aussi diverses que le nitroprusside de sodium (Wright *et al.*, 1988), la papavérine (Maron et Pilati, 1988), la théophylline (Foy *et al.*, 1979), la pentoxifylline (Ishizaka *et al.*, 1988; Mandell, 1988; Welsh *et al.*, 1988), l'adénosine (Cronstein *et al.*, 1986; Allison *et al.*, 1988) et le VIP (Foda *et al.*, 1988; Pakbaz *et al.*, 1988; Said, 1988). L'intérêt thérapeutique dans le SDRA de ces trois dernières substances semble être confirmé par les premiers résultats expérimentaux (Cronstein *et al.*, 1986; Said, 1988, Welsh *et al.*, 1988), même si la compréhension de leur mécanisme d'action nécessite encore de nombreuses recherches.

Divers

D'autres stratégies curatives comme les mucolytiques, les diurétiques, l'oxygénothérapie, etc. ont été récemment analysées chez les bovins (Breazile, 1989). Il en résulte qu'il existe peu d'évidence quant à leur intérêt thérapeutique dans cette espèce.

Conclusions

Il ressort de cette synthèse que les progrès récents réalisés dans la physiologie, la physiopathologie et la pharmacologie respiratoires n'ont guère simplifié notre compréhension des maladies respiratoires. Il en résulte une plus grande complexité dans l'approche thérapeutique de ces pathologies. Cependant, il semble évident que (1) toute une série de substances pharmacologiques encore utilisées sur le terrain n'ont plus leur place dans l'arsenal thérapeutique du Praticien, (2) de nouvelles molécules semblent douées d'une efficacité très prometteuse à la condition d'une utilisation appropriée, et (3) il existe un réel espoir de réduire la mortalité et les lésions irréversibles dues aux pathologies respiratoires bovines. Cependant ces progrès dans le domaine thérapeutique n'auront un impact réel sur l'économie de ce type de production que s'ils sont accompagnés de mesures appropriées dans d'autres domaines comme la prévention hygiénique et médicale.

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une convention subsidiée par l'Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture, rue de Crayer, 6 à 1050 Bruxelles.

BIBLIOGRAPHIE

- AHMED T., D'BROT J., WASSERMAN M., MUCCITELLI R., ROBINSON M., TUCKER S., MARCHETTE B. Effect of verapamil on pulmonary and eicosanoid responses to endotoxin in awake sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 1700-1708.
- ALLISON R.C., HERNANDEZ E.M., PRASAD V.R., GRISHAM M.B., TAYLOR A.E. Protective effects of O₂ radical scavengers and adenosine in PMA-induced lung injury. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 2175-2182.
- BARNES N., PIPER P.J., COSTELLO J.F. Actions of inhaled leukotrienes and their interactions with other allergic mediators. *Prostaglandins*, 1984, **28**, 629-631.
- BARNES P.J. Neuropeptides in the lung: localization, function, and pathophysiologic implications. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, **79**, 285-295.
- BAUMGARTNER J.D., McCUTCHAN J.A., van MELLE G. Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet*, 1985, **2**, 60-63.
- BERNARD G.R., LUCE J.M., SPRUNG C.L. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1987, **317**, 1565-1570.
- BISGARD G.E., ORR J.A., WILL J.A. Hypoxic pulmonary hypertension in the pony. *Am. J. Vet. Res.*, 1975, **36**, 49-52.
- BREAZILE J.E. Ancillary (nonantimicrobial) therapy in the treatment of bovine respiratory disease. *Bovine Practitioner*, 1989, **21**, 148-159.
- BRIGHTMAN K.L., MEYRICK B. Endotoxin and lung injury¹⁻³. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, **133**, 913-927.
- CARP H. Mitochondrial N-formylmethionyl proteins as chemoattractants for neutrophils. *J. Exp. Med.*, 1982, **155**, 264-275.
- CHRISTMAN B.W., LEFFERTS P.L., KING G.A., SNAPPER J.R. Role of circulating platelets and granulocytes in PAF-induced pulmonary dysfunction in awake sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 2033-2041.

- COGGESHALL J.W., CHRISTMAN B.W., LEFFERTS P.L., SERAFIN W.E., BLAIR I.A., BUTTERFIELD M.J., SNAPPER J.R. Effect of inhibition of 5-lipoxygenase metabolism of arachidonic acid on response to endotoxemia in sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65**, 1351-1359.
- CRONSTEIN B.N., LEVIN R.I., BELANOFF J., WEISSMANN G., HIRSCHHORN R. Adenosine : an endogenous inhibitor of neutrophil-mediated injury to endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1986, **78**, 760-770.
- DAVIES C.P., WEBSTER A.J. The effects of a β_2 -agonist (clenbuterol), and anti-bacterial drugs (trimethoprim with sulphadiazine; oxytetracycline) on calf mucociliary clearance. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1989, **12**, 217-224.
- DESMECHT D., ROLLIN F., AMORY H., LINDEN A., ART T., LEKEUX P. Aerosol serotonergic responses in respiratory mechanics of healthy calves. In Proceedings : 8th Comparative Respiratory Society Meeting, Liège, Belgique, 1989a, pp 88.
- DESMECHT D., ROLLIN F., AMORY H., LINDEN A., ART T., LEKEUX P. Pulmonary response to intravenous 5-hydroxytryptamine in the healthy calf. In Proceedings : 8th Comparative Respiratory Society Meeting, Liège, Belgique, 1989b, pp 89.
- DRAZEN J.M. Chemical mediators of immediate hypersensitivity reactions. In : Handbook of Physiology, Fishman, A.P., Macklem, P.T., Mead, J., Geiger, S.R. (Eds), Section 3, 1986, Vol. III, pp 711-718.
- DYER R.M., BENSON C.E., BOY M.G. Production of superoxide anion by bovine pulmonary macrophages challenged with soluble and particulate stimuli. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 336-341.
- FAIRMAN R.P., FOWLER A.A., BECHARD D., GLAUSER F.L. Recombinant interleukin-2 increases isolated perfused lung permeability (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **135** (Suppl. A), 259.
- FARRUKH I.S., GURTNER G.H., MICHAEL J.R. Pharmacological modification of pulmonary vascular injury : possible role of cAMP. *J. Appl. Physiol.*, 1987, **62**, 47-54.
- FEELEY T.W., MINTY B.D., SCUDDER C.M., JONES J.G., ROYSTON D., TENG N.N.H. The effect of human antiendotoxin monoclonal antibodies on endotoxin-induced lung injury in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **135**, 665-670.
- FISHMAN A.P. Handling of bioactive materials by the lung. *N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, 953-959.
- FODA H.D., IWANAGA T., LIU L.W., SAID S.I. Vasoactive intestinal peptide protects against HCl-induced pulmonary edema in rats. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1988, **527**, 633-636.
- FOY T., MARRION J., BRIGHAM K.L., HARRIS T.R. Isoproterenol and aminophylline reduce lung capillary filtration during high permeability. *J. Appl. Physiol.*, 1979, **58**, 34-44.
- GOLDBLUM S.E., JAY M., YONEDA K., COHEN D.A., McCLAIN C.J., GILLESPIE M.N. Monokine-induced acute lung injury in rabbits. *J. Appl. Physiol.*, 1987, **63**, 2093-2100.
- GUSTIN P., BAKIMA M., LEKEUX P., LOMBA F., VAN DE WOESTIJNE K.P. Partitioning of upper airway resistance in Friesian and double-muscled calves. *Respir. Physiol.*, 1987, **69**, 299-306.
- GUSTIN P., DHEM A.R., LEKEUX P., LOMBA F., LANDSER F.J., VAN DE WOESTIJNE K.P. Investigation of the effects of histamine inhalation on the tracheobronchial tree of calves by the forced oscillation technique. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1988a, **11**, 374-380.
- GUSTIN P., LOMBA F., LEKEUX P. Pharmacologie des médiateurs de l'hypersensibilité de type I chez les bovins. *Ann. Med. Vet.*, 1988b, **132**, 549-563.
- GUSTIN P. Spécificités fonctionnelles du système respiratoire des bovins culards. Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur, Université de Liège, 1989.
- GUSTIN P., LEKEUX P., LANDSER F.J., VAN DE WOESTIJNE K.P., WILL J. Assessment of respiratory diseases and therapeutic intervention by the forced oscillation technique in feedlot cattle. *Res. Vet. Sci.*, 1990, **49**, 319-322.
- HAJER R. The effects of clenbuterol hydrochloride on the pulmonary function of calves with subacute and chronic bronchopneumonia. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 370-372.
- HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M. Iron and free radical reactions : two aspects of antioxidant protection. *Trends Biochem. Sci.*, 1986, **11**, 372-375.
- HAMASAKI H., MOJARAD M., SAGA S., TAI H.H., SAID S.I. Platelet-activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, **129**, 742-746.
- HARLAN J.M., HARKER L.A., REIDY M.A., GAJDUSEK C.M., SCHWARTZ S.M., STRIKER G.E. Lipopolysaccharide-mediated bovine endothelial cell injury in vitro. *Lab. Invest.*, 1983, **48**, 269-274.
- HOLADAY J.W. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1983, **23**, 541-594.
- HWANG S.-B., LAM M.-H., BIFTU T., BEATTIE T.R., SHEN T.-Y. Trans-2, 5-bis-(3,4,5-trimethoxy-phenyl) tetrahydrofuran. An orally active specific and competitive receptor antagonist of platelet activating factor. *J. Biol. Chem.*, 1985, **260**, 15639-15645.
- IMAI T., VERCELLOTTI G.M., MOLDOW C.F., JACOB H.S., WEIR E.K. Pulmonary-hypertension and edema induced by platelet-activating factor in isolated, perfused rat lungs are blocked by BN52021. *J. Lab. Clin. Med.*, 1988, **111**, 211-217.
- ISHIZAKA A., WU Z., STEPHENS K.E., HARADA H., HOGUE R.S., O'HANLEY P.T., RAFFIN T.A. Attenuation of acute lung injury in septic guinea pigs by pentoxifylline. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 376-382.
- JAKSCHICK B.A., SUN F.F., LEE L., STEINHOFF M.M. Calcium stimulation of a novel lipoxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, **95**, 103-110.
- JONES C.D.R. Mucociliary clearance from the calf lung. *Can. J. Comp. Med.*, 1983, **47**, 265-269.
- JOOS G., PAUWELS R., VAN DER STRAETEN M. The role of neuropeptides as neurotransmitters of non-adrenergic, non-cholinergic nerves in bronchial asthma. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1988, **23**, 619-637.
- KIMMAN T.G., TERPSTRA G.K., DAHA M.R., WESTENBRINK F. Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves : evidence for the involvement of complement and mast cell mediators. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**, 694-700.
- KUBO K., KOBAYASHI T. Effects of OKY-046, a selective thromboxane synthetase inhibitor on endotoxin-induced lung injury in unanesthetized sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, **132**, 494-499.
- LEE C.T., FEIN A.M., LIPPMANN M., HOLTZMAN H., KIMBEL P., WEINBAUM G. Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 192-196.
- LEID R.W., POTTER K.A. Inflammation and mediators of lung injury. *The Vet. Clin. North America*, 1985, **1**, 377-400.
- LEKEUX P., HAJER R., BREUKINK H.J. Effect of somatic growth on pulmonary function values in healthy Friesian cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, **45**, 2003-2007.
- LEKEUX P., ART T. Effect of enrofloxacin therapy in Shipping Fever pneumonia in feedlot cattle. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 205-207.
- LEKEUX P. Specificiteit van de longfunctie bij jonge runderen. *Vl. Dierg. Tijdsch.*, 1989, **58**, 68-72.
- LIGGITT H.D. Defense mechanisms in the bovine lung. *The Vet. Clin. North America*, 1985, **1**, 347-366.
- LIGHT R.B., MINK S.N., WOOD L.D.H. Pathophysiology of gaz exchange and pulmonary perfusion in pneumococcal lobar pneumonia in dogs. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Ex. Physiol.*, 1981, **50**, 524-530.
- LINDEN A., DESMECHT D., ROLLIN F., AMORY H., ART T., LEKEUX P. Pulmonary effects of a 5-hydroxytryptamine (5-HT) challenge after 5-HT₂ receptor blockade in healthy calves. *The Physiologist*, 1990, **33**, A42.
- LUCE J.M., MONTGOMERY A.B., MARKS J.D., TURNER J., METZ C.A., MURRAY J.F. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 62-68.
- MACKLIN L.J., BENDICH A. Free radical tissue damage : protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.*, 1987, **1**, 441-445.

- McCORD J.M., WONG K., STOKES S.H., PETRONE W.F., ENGLISH D.K. A mechanism for the anti-inflammatory activity of superoxide dismutase. In: Pathology of Oxygen. Autor, A.P. (Ed.) Academic Press, New York, 1982, pp. 75-83.
- McMILLAN D.D., BOYD G.N. The role of antioxidants and diet in the prevention or treatment of oxygen-induced lung microvascular injury. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1982, **384**, 535-543.
- MANDELL G.L. ARDS, neutrophils, and pentoxifylline. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 1103-1105.
- MARON M.B., PILATI C.F. Effect of papaverine of pulmonary vascular permeability to proteins. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65**, 1367-1371.
- MARTIN J., POWELL E., SHORE S., EMRICH J., ENGEL L.A. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, **121**, 441-447.
- MARTIN W.J. II, KACHEL D.L. Reduction of neutrophil-mediated injury to pulmonary endothelial cells by dapsone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, **131**, 544-547.
- MAUNDER R.J., WINN R.K., GLEISNER J.M., HILDEBRANDT J., HARLAN J.M. Effect of intravenous catalase on the pulmonary vascular response to endotoxemia in goats. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 697-704.
- MEYRICK B.O., BRIGHAM K.L. Acute effects of E. coli endotoxin on the pulmonary microcirculation of anesthetized sheep. *Lab. Invest.*, 1983, **48**, 458-470.
- MILIC-EMILI J. Respiratory muscle fatigue and its complications in RDS. In: *Pulmonary Surfactant System*, Cosini E.V., Scarpelli E.M. (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1983, **135**.
- NUYTEN J., MUYLLE E., OYAERT W., VAN DEN HENDE C. The influence of clenbuterol on prostaglandin F_{2a} induced dyspnoea in calves. *Vet. Res. Com.*, 1986, **10**, 453-461.
- OGUNBIYI P.O., BLACK W.D., EYRE P. Parainfluenza-3 virus-induced enhancement of histamine release from calf lung mast cells - effect of levamisole. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1988, **11**, 338-344.
- OGUNBIYI P.O., EYRE P. Effects of tryptamine antagonists on the anaphylactic contractions of the bovine pulmonary smooth muscles. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1984, **7**, 153-158.
- OLSON N.C., BROWN J.T.T. Effects of endotoxemia on lung water and hemodynamics in conscious calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 905-908.
- OSE E.E., TONKINSON L.V. Single-dose treatment of neonatal calf pneumonia with the new macrolide antibiotic tilmicosin. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 367-369.
- PAKBAZ H., LIU L.W., FODA H.D., BERISHA H., SAID S.I. Vasoactive intestinal peptide (VIP) as a modulator of PAF-induced lung injury. *Clin. Res.*, 1988, **36**, 626a.
- PARKER R.E., HARDIN J.R., BRIGHAM K.L. Verapamil attenuates lung vascular responses to endotoxin in sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65**, 2138-2143.
- PASTORET P.-P. In: *Immunologie Animale*, Pastoret P.-P., Govaerts A., Bazin H. (Eds), Flammarion, Paris, 1990.
- PATRIGNANI P., FILABOZZI P., CATELLA F., PUGLIESE F., PATRONO C. Differential effects of dazoxiben, a selective thromboxane synthase inhibitor, on platelet and renal prostaglandin-endoperoxide metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1984, **228**, 472-477.
- PERRY M.S., ATWALD O.S., EYRE P. Impairment of sympathetic pulmonary vasoconstriction by 3-methylindole in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 905-908.
- RYBICKA K., DALY B.D.T., MIGLIORE J.J., NORMAN J.C. Intramuscular macrophages in normal calf lung. An electron microscopic study. *Am. J. Anat.*, 1974, **139**, 353-367.
- SAID S.I. Influence of neuropeptides on airway smooth muscle. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **136** (suppl: S), 52-58.
- SAID S.I. Vasoactive intestinal peptide in the lung. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1988, **527**, 450-464.
- SAID S.I., FODA H.D. Pharmacologic modulation of lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, **139**, 1553-1564.
- SCHLEIMER R.P., UNDEM B.J., MEEKER S., BOLLINGER M.E., ADKINSON N.F. Jr, LICHTENSTEIN L.M., ADAMS G.K. III Dexamethasone inhibits the antigen-induced contractile activity and release of inflammatory mediators in isolated guinea pig lung tissue. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **135**, 562-566.
- SCHRAUFSTATTER I.U., REVAK S.D., COCHRANE C.G. Proteases and oxidants in experimental pulmonary inflammatory injury. *J. Clin. Invest.*, 1984, **73**, 1175-1184.
- SCOTT J., DERKSEN F., ROBINSON N.E. Attenuation of histamine induced airway obstruction by aerosol clenbuterol in ponies. In Proceedings: 6th Veterinary Respiratory Symposium, Chicago, USA, 1987, **7**.
- SEEKAMP A., CHERYL L., ZHU D., DEMLING R. Catalase prevents prostanoid release and lung lipid peroxidation after endotoxemia in sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65**, 1210-1216.
- SELMAN I.E., ALLAN E.M., GIBBS H.A., WISEMAN A., YOUNG W.B. Effect of antiprostaglandin therapy in experimental parainfluenza type 3 pneumonia in weaned, conventional calves. *Vet. Rec.*, 1984, **4**, 101-105.
- SHEN T.Y., HWANG S.-B., CHANG M.N., DOEBBER T.W., LAM M.-H.T., WU W.S., WANG X., HAN G.Q., LI R.Z. Characterization of a platelet-activating factor antagonist isolated from haifenteng (Piper futokadsura): specific inhibition of in vitro and in vivo platelet-activating factor-induced effects. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1985, **82**, 672-676.
- SHENOLIKAR S. Protein phosphorylation: hormones, drugs and bioregulation. *FASEB J.*, 1988, **2**, 2753-2764.
- SLOCOMBE R.F., MALARK J., INGERSOLL R., DERKSEN F.J., ROBINSON N.E. Importance of neutrophils in the pathogenesis of acute pneumonic pasteurellosis in calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 2253-2258.
- SNAPPER J.R., HUTCHISON A.A., OGLETREE M.L. Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in the unanesthetized sheep. *J. Clin. Invest.*, 1983, **72**, 63-76.
- STEPHENS K.E., ISHIZAKA A., LARRICK J.W., RAFFIN T.A. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **137**, 1364-1370.
- STRUHAR D., HARBECK R.J. Inhibition of induced acute lung edema by a novel protein kinase C inhibitor. *FASEB J.*, 1987, **1**, 116-118.
- TAGARI P., ABRAHAM W.M., McGOLRICK J., CHARLESON S., SOLER M., AHMED A., CORTEZ A., FORD-HUTCHINSON A.W. Increased leukotriene E₄ excretion during antigen-induced bronchoconstriction in allergic sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1990, **68**, 1321-1327.
- TILL G.O., WARD P.A. Complement induced lung injury. In: *The Pulmonary Circulation and acute Lung injury*, Said S.I., (Ed.) Mt. Kisco, NY: Futura Publishing Co., 1985, pp. 387-402.
- TRAVIS J. Oxidants and antioxidants in the lung. *Am. J. Respir. Dis.*, 1987, **135**, 773-774.
- TUMEN J., MEYRICK B., BERRY L. Jr, BRIGHAM K.L. Antiproteases protect cultured lung endothelial cells from endotoxin injury. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **65**, 835-843.
- VERHOEFF J., HAJER R., VAN DEN INGH T.S.G.A.M., DORRESTEIJN J. Clenbuterol hydrochloride in calves with a natural bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet. Rec.*, 1986, **2**, 105-107.
- WELSH C.H., LIEN D., WORTHEN G.S., WEIL J.V. Pentoxifylline decreases endotoxin-induced pulmonary neutrophil sequestration and extravascular protein accumulation in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 1106-1114.
- WEST J.B. Pulmonary Pathophysiology. The Essentials, 3rd, Williams & Wilkins, Baltimore, 1987.
- WHEELER A.P., JESMOK G., GRIGHAM K.L. Tumor necrosis factor's effects on lung mechanics, gas exchange, and airway reactivity in sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1990, **68**, 2542-2549.
- WILL D.H. Cold-induced pulmonary hypertension in cattle. *J. Appl. Physiol.*, 1978, **38**, 495-498.
- WORTHEN G.S., HASLETT C., REES A.J., GUMBAY R.S., HENSON J.E., HENSON P.M. Neutrophil-mediated pulmonary vascular injury. Synergistic effect of trace amounts of lipopolysaccharide and stimuli on vascular permeability and neutrophil sequestration in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **136**, 19-28.
- WRIGHT P., ISHIHARA Y., BERNARD R.G. Effects of nitropruside on lung mechanics and hemodynamics after endotoxemia in awake sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 2026-2032.