

## La bronchopneumopathie éosinophilique idiopathique canine : revue de la littérature

Peeters D., Clercx C.

Département des Sciences Cliniques – Faculté de Médecine Vétérinaire – Université de Liège  
20, Bd de Colonster, B44 – 4000 Liège

Correspondance : Dr Peeters Dominique, mail : dpeeters@ulg.ac.be

**RESUME :** Dans l'espèce canine, diverses maladies caractérisées par une infiltration éosinophilique des poumons sont décrites, mais une classification claire de ces maladies n'est pas définie. Dans le présent article, nous revoyons succinctement ces différentes pathologies au travers d'une classification basée sur les causes de l'infiltration éosinophilique. La suite de l'article est consacrée à une revue de la littérature de la bronchopneumopathie éosinophilique idiopathique canine.

### INTRODUCTION

De nombreux termes, comme « infiltration pulmonaire par des éosinophiles », éosinophilie pulmonaire, pneumonie éosinophilique, hypersensibilité pulmonaire et bronchopneumopathie éosinophilique (BPE), ont été utilisés pour décrire l'infiltration du parenchyme pulmonaire par des éosinophiles chez le chien (Noone, 1986; Corcoran *et al.*, 1991; Clercx *et al.*, 2000; Norris et Mellema, 2004). Chez l'homme, différentes maladies caractérisées par l'infiltration des voies respiratoires basses par des éosinophiles sont décrites (Gibbs et Anderson, 1990), tandis que, dans l'espèce canine, une classification claire et nette n'est pas établie. La classification la plus logique et la plus utile pour les cliniciens est celle basée sur les signes cliniques et sur la cause de l'infiltration éosinophilique (Norris et Mellema, 2004).

Dans cet article, nous présenterons d'abord une classification des différentes pathologies canines dans lesquelles une infiltration éosinophilique de la muqueuse bronchique et/ou du parenchyme pulmonaire est présente. Le reste de l'article consistera en une revue de la littérature concernant la BPE idiopathique.

### CLASSIFICATION DES PATHOLOGIES ÉOSINOPHIQUES DES VOIES BASSES CHEZ LE CHIEN

#### Infiltration éosinophilique de cause déterminée

##### Parasites

L'infection par *Dirofilaria immitis* peut parfois causer une infiltration éosinophilique de l'interstitium et des alvéoles pulmonaires chez le chien (Calvert et Losonsky, 1985). Cette « pneumonie éosinophilique » est observée dans certains cas de dirofilariose occulte et est liée à un excès d'anticorps qui se lient aux microfilariaires et les retiennent dans les capillaires pulmonaires (Calvert et Losonsky, 1985), ce qui résulte en une réaction locale d'hypersensibilité et l'infiltration de nombreux neutrophiles et éosinophiles.

*Angiostrongylus vasorum* peut aussi être responsable de pneumonie éosinophilique chez le chien (Martin *et al.*, 1993), même si une étude récente a montré que ce sont les neutrophiles, et non les éosinophiles, qui sont prédominants dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (ILBA) de chiens infectés par ce parasite (Chapman *et al.*, 2004).

D'autres parasites, comme par exemple *Oslerus osleri*, *Filaroides hirthi*, *Crenosema vulpis* ou *Paragonimus kellicotti*, peuvent également être impliqués dans l'afflux d'éosinophiles dans les voies respiratoires (Taboada, 1991).

##### Autres agents infectieux

La littérature vétérinaire mentionne, par analogie avec la médecine humaine, que les infections pulmonaires chroniques par des mycobactéries ou des agents mycotiques (blastomycose, histoplasmosse, coccidioïdiomycose...) peuvent causer une infiltration pulmonaire éosinophilique (Noone, 1986). Cependant, cela ne semble pas être le cas pour la plupart des cas rapportés dans la littérature scientifique.

Quant à l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique décrite chez l'homme, il s'agit d'une entité bien définie dans laquelle une réaction d'hypersensibilité à *Aspergillus fumigatus* résulte en asthme clinique (Kumar, 2003). Cette forme d'aspergillose n'est pas décrite dans l'espèce canine même si cet agent pathogène a déjà été cultivé dans le ILBA de 2 chiens avec BPE (Clercx *et al.*, 2000).

### Autres causes

Chez l'homme, l'infiltration éosinophilique des bronches ou du parenchyme pulmonaire peut être associée à l'usage de certains médicaments (ampicilline, céphalosporines, triméthoprim-sulfaméthoxazole, tétracycline, piroxicam, propranolol...) ou à des pathologies respiratoires comme l'asthme, la fibrose pulmonaire idiopathique ou certaines tumeurs (Gibbs et Anderson, 1990; Gibson, 1990). Chez le chien, aucun cas de « pneumonie éosinophilique » lié à l'administration de médicament n'a été rapporté. La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie particulièrement rencontrée dans certaines races comme le West Highland white terrier, mais, dans l'espèce canine, elle n'est pas associée à une infiltration éosinophilique (Corcoran *et al.*, 1999). L'asthme n'est pas décrit chez le chien. Certaines tumeurs, comme le lymphome ou le mastocytome, ont été associées à de l'éosinophilie pulmonaire dans l'espèce canine (Bauer, 1989).

### Infiltration éosinophilique de cause indéterminée

#### Bronchopneumopathie éosinophilique idiopathique

La BPE idiopathique canine est une maladie caractérisée par l'infiltration d'éosinophiles dans les poumons et la muqueuse bronchique, dans laquelle aucune cause à l'origine de l'infiltration éosinophilique n'est identifiée (Clercx *et al.*, 2000). L'infiltration éosinophilique se cantonne au tractus respiratoire. La BPE canine ressemble à la pneumonie éosinophilique chronique décrite chez l'homme, par le fait que, dans les deux maladies, l'infiltration éosinophilique comprend la muqueuse bronchique et l'interstitium pulmonaire, et la réponse clinique aux glucocorticoïdes est souvent excellente (Marchand *et al.*, 1998; Clercx *et al.*, 2000).

#### Granulomatose pulmonaire éosinophilique

La granulomatose pulmonaire éosinophilique est une maladie rare, caractérisée par la présence de multiples nodules, de taille variable, constitués essentiellement de macrophages et d'éosinophiles, dans le parenchyme pulmonaire (Neer *et al.*, 1986; von Rotz *et al.*, 1986; Calvert *et al.*, 1988).

Dans de nombreux cas, les ganglions trachéo-bronchiques sont augmentés de taille. La cause en est rarement identifiée même si certains cas ont été diagnostiqués chez des chiens souffrant de dirofilariose occulte (Calvert *et al.*, 1988). Le pronostic de cette maladie est réservé à mauvais et la réponse aux glucocorticoïdes est habituellement décevante (Neer *et al.*, 1986; Calvert *et al.*, 1988). La granulomatose pulmonaire éosinophilique pourrait être une forme sévère de BPE ou une entité distincte de celle-ci, dans la mesure où certaines caractéristiques cliniques et radiographiques et le pronostic, sont cliniquement similaires à ceux observés dans certaines tumeurs pulmonaires comme l'histiocytose (Calvert, 1992).

#### Syndrome hyperéosinophilique idiopathique

Ce syndrome est caractérisé par une éosinophilie sanguine persistante, une éosinophilopoièse normale (ce n'est donc pas une leucémie éosinophilique) et l'infiltration éosinophilique de plusieurs organes (poumons, rate, foie, ganglions lymphatiques, intestin...) (Sykes *et al.*, 2001). Le Rottweiler semble prédisposé à développer cette maladie (Sykes *et al.*, 2001). Habituellement, une atteinte de l'état général est présente (léthargie, anorexie, dépression). Les autres signes cliniques dépendent des organes atteints (toux, vomissements, diarrhée, ascite...) (Sykes *et al.*, 2001).

### PATHOGÉNIE DE LA BRONCHOPNEUMOPATHIE ÉOSINOPHIQUE

La cause de l'infiltration éosinophilique dans la BPE n'est pas connue mais un phénomène d'hypersensibilité peut être fortement suspecté. En effet, la quantification des sous-populations de lymphocytes T (LT) exprimant le « marqueur » CD4 ou CD8 dans le ILBA de chiens souffrant de BPE et de chiens sains a permis de démontrer un rapport LT CD4+/LT CD8+ plus élevé chez les chiens avec BPE (Clercx *et al.*, 2002). Cette augmentation du rapport LT CD4+/LT CD8+ est similaire à ce qui est décrit dans l'asthme bronchique dans l'espèce humaine (Robinson *et al.*, 1992). Ceci suggère que la pathogénie de la BPE canine est, au moins en partie, liée à des phénomènes d'hypersensibilité de type 1

régulés par des LT de type Th2 (Clercx *et al.*, 2002). Les antigènes potentiellement responsables de cette réaction d'hypersensibilité n'ont pas encore été identifiés chez le chien.

La destruction et le remodelage tissulaire observés dans la BPE semblent au moins en partie liés à l'action de certaines protéinases appelées « métalloprotéinases de la matrice extracellulaire » (MMP). En effet, l'activité collagénolytique de ces enzymes est significativement augmentée dans le ILBA de chiens souffrant de BPE par rapport à l'activité dans le ILBA de chiens sains (Rajamaki *et al.*, 2002a; Rajamaki *et al.*, 2002b). Cette augmentation de l'activité collagénolytique est due à une augmentation des MMP-8, MMP-9 et MMP-13 (Rajamaki *et al.*, 2002a; Rajamaki *et al.*, 2002b). Dans la BPE, ces MMP semblent surtout être sécrétées par les macrophages et les cellules épithéliales et non par les éosinophiles (Rajamaki *et al.*, 2002a; Rajamaki *et al.*, 2002b).

### SIGNALEMENT

Les chiens souffrant de BPE sont habituellement de jeunes adultes (âge moyen au moment du diagnostic variant de 4 à 5 ans en fonction des études) (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002a), même si la maladie est parfois diagnostiquée avant l'âge de 1 an ou après 8 ans (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002a). Une prédisposition raciale est renseignée pour le Husky et le Malamute (Clercx *et al.*, 2000). Une plus grande proportion de femelles est généralement notée (rapport femelles/mâles (F/M) variant de 1,3 à 3 selon les études) (Clercx *et al.*, 2000; Clercx *et al.*, 2002; Rajamaki *et al.*, 2002a) bien que le rapport F/M soit de 0,5 dans une autre étude (Brownlie, 1990). Il est intéressant de noter que, dans l'espèce humaine, une plus grande proportion de femmes souffre de pneumonie éosinophilique chronique avec un rapport femme/homme aux alentours de 2 (Marchand *et al.*, 1998).

### SIGNES CLINIQUES

Le symptôme le plus fréquent est la toux chronique, présente dans 95 à 100% des cas (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002b). Elle est sonore et habituellement suivie de raclements de gorge, expectorations et

efforts de déglutition, ce qui peut parfois amener le clinicien à considérer certaines pathologies du tractus digestif antérieur dans le diagnostic différentiel (Clercx *et al.*, 2000). D'autres signes cliniques relativement fréquents sont de la dyspnée et du jetage nasal séreux, muqueux ou muco-purulent (Clercx *et al.*, 2000). Ce jetage peut être causé par la remontée des sécrétions bronchiques ou, plus rarement, par une rhinite éosinophilique concomitante (Clercx *et al.*, 2000). De l'intolérance à l'effort est moins souvent observée, et une atteinte de l'état général avec fièvre éventuelle est possible mais néanmoins très peu fréquente (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002b). L'auscultation des bruits respiratoires peut être normale, bien que des crépitements et sifflements puissent être présents (Clercx *et al.*, 2000).

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la BPE repose essentiellement sur la mise en évidence d'une inflammation éosinophilique lors de l'examen cytologique du ILBA ou de l'examen histopathologique de biopsies de muqueuse bronchique, et sur l'exclusion des causes potentielles de cette inflammation. Dans ce chapitre, les examens complémentaires utiles au diagnostic de BPE sont abordés.

### Hématologie

Une leucocytose et une éosinophilie circulante sont observées dans 30 à 50 % et 50 à 60 % des cas, respectivement (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002b). L'absence d'éosinophilie absolue ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de BPE. Chez l'homme, une éosinophilie sanguine n'est pas toujours présente non plus en cas de pneumonie éosinophilique chronique, même si cela semble moins fréquent que chez les chiens souffrant de BPE (Marchand *et al.*, 1998).

### Radiographie thoracique

En cas de BPE, des anomalies radiographiques sont toujours présentes dans les champs pulmonaires. La lésion radiologique la plus fréquente consiste en un *pattern* broncho-interstitiel diffus de sévérité variable (Clercx *et al.*, 2000). Un *pattern* alvéolaire est parfois aussi présent par endroits. Celui-ci peut être dû à l'infil-

tration éosinophilique ou à une infection bactérienne secondaire (Clercx *et al.*, 2000). Dans les cas très chroniques, de la bronchiectasie peut être observée (Brownlie, 1990; Clercx *et al.*, 2000).

### Endoscopie

En cas de suspicion de BPE, la bronchoscopie est l'examen complémentaire de choix pour confirmer le diagnostic. Elle permet la visualisation des lésions ainsi que la collecte de prélèvements pour la cytologie, l'histopathologie, la parasitologie et la bactériologie.

### Anomalies macroscopiques

Les anomalies principales observées lors de la **bronchoscopie** sont la présence abondante de matériel épais, jaune-vert, muqueux ou muco-purulent dans les bronches, une muqueuse sévèrement épaissie, irrégulière ou polypoïde ainsi qu'une diminution exagérée du diamètre des bronches, voire une fermeture complète de celles-ci, lors de l'expiration (Clercx *et al.*, 2000).

Quand un jetage nasal muqueux ou muco-purulent est présent, une **rhinoscopie** est conseillée. En cas de rhinite éosinophilique, du matériel identique à celui retrouvé dans les bronches est habituellement présent et, rarement, un épaississement polypoïde de la muqueuse peut être observé (Clercx *et al.*, 2000; Clercx *et al.*, 2002).

### Lavage broncho-alvéolaire

#### Cytologie

L'examen cytologique du culot de centrifugation du ILBA montre une augmentation de la quantité absolue et relative d'éosinophiles chez les chiens avec BPE par rapport aux chiens sains (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002b). Cependant, certains chiens sains peuvent parfois avoir une quantité relative ou absolue d'éosinophiles dans le ILBA plus élevée que la normale (Clercx *et al.*, 2000; Rajamaki *et al.*, 2002b). Certaines races, comme le Husky, semblent prédisposées à cette augmentation d'éosinophiles dans le ILBA sans association avec des signes cliniques ou endoscopiques d'inflammation bronchique (Clercx *et al.*, 2000). Il est important de garder ceci à l'esprit afin d'éviter un diagnostic erroné de BPE chez certains patients. La cytologie peut être utile dans certains cas pour identifier une cause

sous-jacente à l'éosinophilie. Ainsi, des larves de parasites ou des cellules tumorales peuvent parfois être observées (Hawkins, 2000). Par ailleurs, la présence de bactéries dans les neutrophiles permet d'identifier rapidement une infection bactérienne (Peeters *et al.*, 2000).

#### Microbiologie

Même s'il semble que la BPE ne soit que très rarement compliquée par une infection bactérienne secondaire (Clercx *et al.*, 2000), l'identification de celle-ci est primordiale afin d'instaurer rapidement un traitement anti-bactérien efficace. Comme les bronches et les poumons ne sont pas stériles chez le chien, même en l'absence d'infection des voies respiratoires, il est conseillé de réaliser des cultures bactériennes quantitatives afin de limiter les diagnostics erronés d'infection des voies respiratoires basses (Peeters *et al.*, 2000).

Les cultures mycotiques ne sont pas réalisées en routine en cas de suspicion de BPE. Dans une étude récente, *Aspergillus* a été isolé du ILBA de 2 chiens avec BPE (Clercx *et al.*, 2000). La signification de cette observation est incertaine. Chez l'homme, les cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ne sont pas rares (Kumar, 2003). Chez le chien, un lien clair entre ce champignon et la BPE n'est pas établi. En aucun cas, la présence d'éléments mycéliens n'a été rapportée lors de l'examen cytologique ou histopathologique de prélèvements obtenus chez des chiens atteints de BPE.

#### Histopathologie

Un système de gradation des lésions histopathologiques de BPE a été publié (Clercx *et al.*, 2000). Le grade 1 est le moins sévère. Il est caractérisé par un œdème de la *lamina propria* superficielle avec une infiltration éosinophilique légère soit juste au-dessous de la membrane basale de l'épithélium respiratoire soit dans l'épithélium lui-même. Le grade 2 montre une inflammation plus importante avec de nombreux lymphocytes, plasmocytes, macrophages et mastocytes en plus des éosinophiles dans les lésions. Le grade 3 montre une inflammation bronchique sévère avec un épaississement de la muqueuse. De l'hyperplasie, de la métaplasie squameuse ou des ulcérations de l'épithélium sont observées. L'inflammation est dominée par

les éosinophiles et les macrophages et s'étend à toute l'épaisseur de la muqueuse. Les autres anomalies parfois observées sont des microhémorragies, des macrophages chargés d'hémosidérine et de la fibrose.

#### **Autres tests**

Les tests présentés ici sont utiles pour exclure certaines causes d'infiltration éosinophilique broncho-pulmonaire.

#### **Analyse de matières fécales**

La recherche des œufs ou des larves de la plupart des parasites pulmonaires peut être réalisée dans les matières fécales en utilisant les techniques de flottaison ou de Baermann (Reinemeyer, 1995). Des examens faussement négatifs sont fréquents et il est conseillé de répéter l'examen en cas de suspicion d'infection parasitaire.

#### **Diagnostic de dirofilariose occulte**

Des tests Elisa pour la détection des antigènes de *Dirofilaria immitis* dans le sérum sont commercialisés (Dillon, 2000). Ces tests ont une très bonne sensibilité et spécificité. Il est conseillé de réaliser un de ces tests pour les chiens suspects de BPE séjournant ou ayant séjourné en région endémique de dirofilariose.

#### **Tests d'intradermoréaction**

La recherche d'allergènes potentiels à l'origine de la BPE peut se faire par tests d'intradermoréaction (« skin test »). Ceci a été réalisé dans une série de cas (Clercx *et al.*, 2002). Bien qu'une réaction positive ait été observée pour certains antigènes testés chez quelques chiens, une désensibilisation basée sur les résultats des « skin test » s'est révélée non concluante. Il serait sans doute plus intéressant de mesurer dans le sérum les taux d'IgE spécifiques des antigènes suspectés. A notre connaissance, ceci n'a pas encore été réalisé.

#### **TRAITEMENT**

Le traitement de la BPE est basé sur l'utilisation de prednisolone par voie orale (Clercx *et al.*, 2000; Norris et Mellema, 2004). La dose de départ est de 0,5-1 mg/kg 2 fois par jour avec diminution lente et progressive des doses en fonction de l'évolution clinique jusqu'à ce que l'on détermine la dose minimale nécessaire à l'absence

de signes cliniques (Clercx *et al.*, 2000). Cette dose minimale varie de 0,1 à 1 mg/kg tous les 2 jours en fonction des cas (Clercx *et al.*, 2000). Dans la plupart des cas, le traitement ne peut être arrêté sous peine de récurrence de la toux dans un délai de quelques semaines (Clercx *et al.*, 2000). Certains chiens ne répondent à la corticothérapie que de façon incomplète. Il est conseillé d'utiliser un vermifuge à large spectre (fenbendazole par exemple) au début du traitement, au cas où une infection vermineuse pulmonaire n'aurait pas été diagnostiquée par l'analyse du ILBA ou des matières fécales.

L'utilisation d'antibiotiques n'est pas conseillée si les examens bactériologiques (cytologie et culture) sont négatifs. En revanche, si l'animal présente de la fièvre lors de l'examen, il est conseillé de commencer une antibiothérapie à large spectre avant même la réception des résultats bactériologiques.

Peu d'informations sont disponibles sur la possibilité de désensibiliser les chiens souffrant de BPE. Comme mentionné plus haut, quelques chiens ont été désensibilisés sur base de résultats positifs de tests d'intradermoréaction mais ce traitement s'est révélé peu efficace (Clercx *et al.*, 2002).

#### **PRONOSTIC**

Le pronostic de la BPE canine est généralement bon pour autant que la corticothérapie soit prolongée tout au long de la vie du chien. Certains chiens ont cependant continuellement besoin de doses élevées de glucocorticoïdes pour faire disparaître les symptômes (Clercx *et al.*, 2002). Dans ces cas-là, le coût de la thérapie et les effets secondaires liés à celle-ci sont des facteurs parfois prohibitifs pour les propriétaires. Pour ces raisons, il est nécessaire de rechercher des moyens thérapeutiques alternatifs aux glucocorticoïdes. Dans l'asthme bronchique chez l'homme, de nouvelles thérapies basées sur la modulation de la réaction inflammatoire par diverses méthodes sont en cours d'investigation (Kips *et al.*, 2001; Maecker *et al.*, 2001; Klinman, 2004). Parmi celles-ci, certaines pourraient être testées chez les chiens avec BPE.

#### **CONCLUSIONS**

La BPE canine est une maladie caractérisée par l'infiltration des voies respiratoires basses par des éosinophiles. Pour l'heure, aucune étiologie spécifique n'a pu être mise en évidence. Le symptôme clinique le plus fréquent est de la toux chronique, habituellement sans atteinte de l'état général. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une composante inflammatoire éosinophilique dominante lors des examens cytologique ou histopathologique. Le traitement est basé sur l'utilisation, souvent à vie, de prednisolone par voie orale à faibles doses. Le pronostic de la BPE est généralement bon pourvu que le traitement ne soit pas interrompu.

#### **Canine eosinophilic bronchopneumopathy : literature review.**

#### **SUMMARY**

Several diseases characterized by pulmonary eosinophilic infiltrates are described in the dog, but a clear and accepted classification of these disorders is lacking. In the present paper, we briefly review most of these conditions through a classification based on the cause of the eosinophilic infiltrate. A complete literature review of canine idiopathic eosinophilic bronchopneumopathy is also included in the paper.

## BIBLIOGRAPHIE

- BAUER T. Pulmonary hypersensitivity disorders. In: Kirk R. (Ed.), *Current Veterinary Therapy*. WB Saunders: Philadelphia, 1989, 369-376.
- BROWNLIE S.E. A retrospective study of diagnosis in 109 cases of canine lower respiratory-disease. *J. Small Anim. Pract.*, 1990, **31**, 371-376.
- CALVERT C.A., LOSONSKY J.M. Pneumonitis associated with occult heartworm disease in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **186**, 1097-1098.
- CALVERT C.A., MAHAFFEY M.B., LAPPIN M.R., FARRELL R.L. Pulmonary and disseminated eosinophilic granulomatosis in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1988, **24**, 311-320.
- CALVERT C.A. Eosinophilic pulmonary granulomatosis. In: Kirk R., Bonagura J. (Eds.), *Current Veterinary Therapy*. WB Saunders: Philadelphia, 1992, 813-816.
- CHAPMAN P., BOAG A., GUITIAN J., BOSWOOD A. *Angiostrongylus vasorum* infection in 23 dogs (1999-2002). *J. Small Anim. Pract.*, 2004, **45**, 435-440.
- CLERCX C., PEETERS D., SNAPS F., HANSEN P., MCENTEE K., DETILLEUX J., HENROTEAUX M., DAY M.J. Eosinophilic bronchopneumopathy in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000, **14**, 282-291.
- CLERCX C., PEETERS D., GERMAN A.J., KHELIL Y., MCENTEE K., VANDERPLASSCHEN A., SCHYNTS F., HANSEN P., DETILLEUX J., DAY M.J. An immunologic investigation of canine eosinophilic bronchopneumopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 229-237.
- CORCORAN B.M., THODAY K.L., HENFREY J.I., SIMPSON J.W., BURNIE A.G., MOONEY C.T. Pulmonary infiltration with eosinophils in 14 dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 1991, **32**, 494-502.
- CORCORAN B.M., COBB M., MARTIN M.W., DUKES-MCEWAN J., FRENCH A., FUENTES V.L., BOSWOOD A., RHIND S. Chronic pulmonary disease in west highland white terriers. *Vet. Rec.*, 1999, **144**, 611-616.
- DILLON R. Dirofilaria in dogs and cats. In: Ettinger S., Feldman E. (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. WB Saunders: Philadelphia, 2000, 937-961.
- GIBBS A., ANDERSON E. Pulmonary vasculitis and eosinophilic pneumonia. In: Brewis R., Gibson G., Geddes D. (Eds.), *Respiratory medicine*. Baillière Tindall: London, 1990, 1165-1182.
- GIBSON G. Adverse pulmonary effects of drugs and radiation. In: Brewis R., Gibson G., Geddes D. (Eds.), *Respiratory Medicine*. Baillière Tindall: London, 1990, 1149-1164.
- HAWKINS E. Pulmonary parenchymal diseases. In: Ettinger S., Feldman E. (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. WB Saunders: Philadelphia, 2000, 1061-1091.
- KIPS J.C., TOURNOY K.G., PAUWELS R.A. New anti-asthma therapies: Suppression of the effect of interleukin (IL)-4 and IL-5. *Eur. Respir. J.*, 2001, **17**, 499-506.
- KLINMAN D.M. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, **4**, 249-258.
- KUMAR R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A clinical and serologic evaluation. *Chest*, 2003, **124**, 890-892.
- MAECKER H.T., HANSEN G., WALTER D.M., DEKRUYFF R.H., LEVY S., UMETSU D.T. Vaccination with allergen-IL-18 fusion DNA protects against, and reverses established, airway hyperreactivity in a murine asthma model. *J. Immunol.*, 2001, **166**, 959-965.
- MARCHAND E., REYNAUD-GAUBERT M., LAUQUE D., DURIEU J., TONNEL A.B., CORDIER J.F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The groupe d'études et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (germ"o"p). *Medicine (Baltimore)*, 1998, **77**, 299-312.
- MARTIN M.W.S., ASHTON G., SIMPSON V.R., NEAL C. *Angiostrongylus* in Cornwall - clinical presentations of 8 cases. *J. Small Anim. Pract.*, 1993, **34**, 20-25.
- NEER T., WALDRON D., MILLER R. Eosinophilic pulmonary granulomatosis in two dogs and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1986, **22**, 593-599.
- NOONE K. Pulmonary hypersensitivities. In: Kirk R. (Ed.), *Current Veterinary Therapy*. WB Saunders: Philadelphia, 1986, 285-292.
- NORRIS C., MELLEMA M. Eosinophilic pneumonia. In: King L. (Ed.), *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*. Saunders: St Louis, 2004, 541-547.
- PEETERS D.E., MCKIERNAN B.C., WEISIGER R.M., SCHAEFFER D.J., CLERCX C. Quantitative bacterial cultures and cytological examination of bronchoalveolar lavage specimens in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000, **14**, 534-541.
- RAJAMAKI M.M., JARVINEN A.K., SORSA T., MAISI P. Collagenolytic activity in bronchoalveolar lavage fluid in canine pulmonary eosinophilia. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002a, **16**, 658-664.
- RAJAMAKI M.M., JARVINEN A.K., SORSA T., MAISI P. Clinical findings, bronchoalveolar lavage fluid cytology and matrix metalloproteinase-2 and -9 in canine pulmonary eosinophilia. *Vet. J.*, 2002b, **163**, 168-181.
- REINEMEYER C. Parasites of the respiratory system. In: Bonagura J., Kirk R. (Eds.), *Current Veterinary Therapy*. WB Saunders: Philadelphia, 1995, 895-898.
- ROBINSON D.S., HAMID Q., YING S., TSICOPOULOS A., BARKANS J., BENTLEY A.M., CORRIGAN C., DURHAM S.R., KAY A.B. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992, **326**, 298-304.

- SYKES J.E., WEISS D.J., BUOEN L.C., BLAUVELT M.M., HAYDEN D.W. Idiopathic hypereosinophilic syndrome in 3 rottweilers. *J. Vet. Intern. Med.*, 2001, **15**, 162-166.
- TABOADA J. Pulmonary diseases of potential allergic origin. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1991, **6**, 278-285.
- VON ROTZ A., SUTER M.M., METTLER F., SUTER P.F. Eosinophilic granulomatous pneumonia in a dog. *Vet. Rec.*, 1986, **118**, 631-632.