



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID : 15545

**To cite this version :**

Belz, Mélodie. *Les effets indésirables de la céfalexine administrée chez les chiens atteints de pyodermite : étude prospective a l'ENVT (octobre 2013-juin 2015)*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 91 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CÉFALEXINE ADMINISTRÉE CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE PYODERMITE : ÉTUDE PROSPECTIVE A L'ENVT (OCTOBRE 2013 - JUIN 2015)

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**BELZ Mélodie**

Née, le 1<sup>er</sup> Février 1989 à Salon-de-Provence (13)

---

**Directeur de thèse : Mme Marie-Christine CADIERGUES**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Gérard CAMPISTRON**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**Mme Marie-Christine CADIERGUES**

**Mme Geneviève BENARD**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directrice** : **Madame Isabelle CHMITELIN**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Microbiologie moléculaire*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

#### **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PRYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

#### **MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- M. **TANIS Jean-Benoît**, *Anatomie – Imagerie Médicale*

## REMERCIEMENTS :

**A Monsieur le Professeur Gérard Campistron**, Praticien hospitalier et Professeur des Universités en Physiologie Hématologie qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

*Hommages respectueux*

**A Madame le Docteur Marie-Christine Cadiergues**, Docteur vétérinaire, maître de conférences en dermatologie à l'ENVT pour avoir accepté d'encadrer cette thèse et m'avoir accompagnée dans ce travail.

*Sincères remerciements*

**A Madame le Professeur Geneviève Benard**, Professeur en Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale à l'ENVT qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

*Sincères remerciements*

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse et notamment au Docteur Cédric Colmar qui a été l'interlocuteur de l'ANSES-ANMV et qui a su me fournir avec amabilité les données de l'ANSES-ANMV qui étaient nécessaires pour ce travail. A l'équipe du service de dermatologie de l'ENVT et plus particulièrement à Eloy pour m'avoir apporté son aide dans la collecte des données avec notamment la distribution des carnets. Au Docteur Christophe Thinet, directeur des cliniques pour m'avoir transmis les données dont j'avais besoin. Aux propriétaires des chiens pour avoir pris le temps de remplir les carnets et sans qui ce travail n'aurait pu aboutir.

*Sincères remerciements*



## TABLE DES MATIERES

Table des illustrations .....	11
Table des annexes .....	12
Table des abréviations .....	12
INTRODUCTION .....	13
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....	15
1. Les pyodermites.....	15
1.1. Les défenses de la peau .....	15
1.2. Etiologie des pyodermites .....	16
1.3. Classification des pyodermites .....	17
1.3.1. Les pyodermites de surface.....	17
1.3.2. Les pyodermites superficielles.....	18
1.3.3. Les pyodermites profondes .....	19
1.3.4. Les pseudo-pyodermites.....	21
1.4. Prise en charge des pyodermites : examen cytologique, examen bactériologique, prise en charge.....	22
1.4.1. Examen cytologique.....	22
1.4.2. Examen bactériologique.....	22
1.4.3. Traitement systémique .....	23
1.4.3.1. Les différents antibiotiques utilisés lors de pyodermites .....	23
1.4.3.2. Posologie .....	24
1.4.3.3. Durée du traitement .....	24
1.4.3.4. Antibiothérapie intermittente.....	25
1.4.4. Traitement local .....	25
2. La céfalexine .....	26
2.1. Présentation de la céfalexine .....	26
2.1.1. Généralité et historique.....	26
2.1.2. Structure de la céfalexine.....	26
2.1.3. Propriétés physiques.....	27
2.1.4. Propriétés chimiques .....	27
2.1.4.1. Propriétés dues au noyau céphem.....	27
2.1.4.2. Propriétés dues à la fonction acide carboxylique .....	27
2.2. Propriétés pharmacologiques.....	27
2.2.1. Mécanisme d'action .....	27
2.2.1.1. Paroi bactérienne : constituants.....	28
2.2.1.2. Synthèse de la paroi bactérienne.....	28
2.2.1.3. Action des céphalosporines sur les enzymes de la synthèse de la paroi	



bactérienne .....	29
2.2.2. Spectre d'action .....	30
2.2.3. Pharmacocinétique .....	31
2.2.3.1. Concentration minimale inhibitrice : CMI .....	31
2.2.3.2. Absorption.....	31
2.2.3.3. Distribution .....	32
2.2.3.4. Métabolisme .....	34
2.2.3.5. Elimination .....	34
2.2.3.6. Facteurs influençant la pharmacocinétique de la céfalexine :.....	34
2.2.3.6.1. Formulations .....	34
2.2.3.6.2. Voie d'administration .....	35
2.2.3.6.3. Age.....	35
2.2.3.6.4. Sexe .....	35
2.2.3.6.5. Nourriture .....	36
2.3. Céfalexine : formulation et utilisation en médecine vétérinaire .....	36
2.3.1. Les différentes spécialités de la céfalexine : .....	36
2.3.1.1. Les différentes spécialités en médecine vétérinaire des petits animaux de compagnie .....	36
2.3.1.2. Les différentes spécialités en médecine vétérinaire des animaux de production .....	37
2.3.1.3. Les différentes spécialités en médecine humaine.....	38
2.3.2. Domaines d'utilisation.....	38
2.3.2.1. En médecine vétérinaire.....	38
2.3.2.2. En médecine humaine .....	38
3. Pharmacovigilance et effets indésirables/événements indésirables de la céfalexine. ....	39
3.1. Pharmacovigilance .....	39
3.2. Les effets indésirables de la céfalexine recensés en médecine vétérinaire ....	41
3.2.1. Chez les petits animaux de compagnie .....	41
3.2.2. Chez les animaux de production .....	41
3.3. Les effets indésirables de la céfalexine recensés chez l'homme .....	42
3.4. Evènement indésirable : l'inefficacité thérapeutique de la céfalexine .....	42
3.4.1. Mécanisme de résistance bactérienne à la céfalexine .....	42
3.4.1.1. Modification de la structure des PFP.....	42
3.4.1.2. Incapacité de pénétrer jusqu'au site d'action .....	43
3.4.1.3. Destruction des céphalosporines par les enzymes bactériennes.....	44
3.4.2. Taille de l'inoculum.....	45
3.4.3. Facteurs physico-chimiques.....	45
3.4.4. Dosage et durée du traitement.....	45

<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROSPECTIVE A L'ENVT DES EFFETS INDESIRABLES DE LA CEFALEXINE ADMINISTREE CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE PYODERMITE.....</b>	<b>46</b>
1. Objectifs de l'étude.....	46
2. Matériel et méthodes.....	46
2.1. Population étudiée.....	46
2.2. Critères d'inclusion.....	46
2.3. Critères d'exclusion.....	47
2.4. Nombres d'animaux.....	47
2.5. Méthode de collecte des données.....	47
2.6. Méthode d'analyse des données.....	48
2.7. Déclaration des EI.....	48
3. Résultats.....	48
3.1. Etude de la population.....	48
3.1.1. Répartition des races dans la population.....	48
3.1.2. Répartition des âges de la population.....	49
3.1.3. Répartition du sexe dans la population.....	49
3.1.4. Répartition du statut physiologique dans la population.....	49
3.1.5. Répartition du poids dans la population.....	49
3.1.6. Répartition des posologies dans la population.....	50
3.1.7. Durée du traitement.....	50
3.1.8. Les différentes spécialités utilisées.....	51
3.2. Les effets indésirables/événements indésirables.....	51
3.2.1. Effets indésirables décrits par les propriétaires.....	51
3.2.2. Imputations.....	52
3.2.3. Comparaison des imputations de la population avec celles répertoriées par l'ANMV.....	53
3.2.4. Nourriture et EI/ Nourriture et habitude des propriétaires.....	54
3.2.4.1. Effet nourriture.....	54
3.2.4.2. Effet modalité d'administration.....	55
3.2.4.3. Habitude des propriétaires concernant la nourriture.....	55
3.2.4.3.1. Modalités d'administration : prises forcées/ non forcées.....	55
3.2.4.3.2. Modalités d'administration : avec ou sans nourriture.....	56
3.2.4.3.3. Nombre de repas par jour.....	57
3.2.5. Effet race.....	57
3.2.6. Effet sexe.....	57
3.2.7. Effet posologie.....	58
3.2.8. Effet spécialité.....	58

3.2.9.	Efficacité thérapeutique .....	58
3.3.	Observance.....	59
3.3.1.	Prises manquées .....	59
3.3.2.	Délais entre les administrations quotidiennes.....	59
3.3.3.	Efficacité thérapeutique et observance.....	60
3.4.	Les types de pyodermites .....	61
3.5.	Bactériologie .....	62
4.	Discussion .....	63
4.1.	Observance et coût .....	63
4.1.1.	Double biais .....	63
4.1.2.	Solutions pour améliorer l'observance .....	64
4.1.3.	Coût du traitement .....	64
4.1.4.	Relation entre l'efficacité thérapeutique et l'observance.....	65
4.2.	EI et déclarations.....	65
4.2.1.	Faible nombre de déclarations .....	65
4.2.2.	Imputations et traitements concomitants.....	66
4.2.3.	Comparaison des types d'EI.....	66
4.2.4.	Effet nourriture.....	67
4.3.	Faible recrutement de la population.....	67
4.3.1.	Diminution de l'utilisation des antibiotiques au sein de l'ENVV.....	67
4.3.2.	Bactériologie.....	68
<b>CONCLUSION:</b> .....		<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....		<b>73</b>
<b>ANNEXES :</b> .....		<b>81</b>

## Table des illustrations

### Tableaux :

Tableau 1: Les facteurs primaires des pyodermites chez le chien.....	16
Tableau 2: Classification des pyodermites .....	17
Tableau 3: Posologie des antibiotiques utilisés lors de pyodermites .....	24
Tableau 4: Spectre d'action de la céfalexine .....	30
Tableau 5 : Concentration minimale inhibitrice de la céfalexine pour différents pathogènes isolés en Europe et aux Etats-Unis chez le chien et le chat.....	31
Tableau 6: Fraction de la céfalexine libre ou liée aux protéines plasmatiques, déterminée in vitro sur 3 échantillons pour chaque concentration.....	34
Tableau 7: Les céfalexines disponibles sur le marché des petits animaux de compagnie.....	36
Tableau 8 : Les céfalexines disponibles sur le marché des animaux de production .....	37
Tableau 9 : Les céfalexines disponibles sur le marché humain.....	38
Tableau 10: Les effets indésirables/ évènements indésirables à déclarer.....	39
Tableau 11: Notation A B O N .....	41
Tableau 12 : Répartition des races.....	49
Tableau 13: Les types d'effets indésirables recensés au sein de la population étudiée.....	52
Tableau 14: L'imputation de la céfalexine concernant les EI .....	52
Tableau 15: L'imputation de la céfalexine concernant les effets indésirables recensés au sein de l'ANMV et au sein de la population pendant la durée d'étude. ....	53
Tableau 16 : Relation entre l'efficacité thérapeutique et l'observance au sein des pyodermites profondes.....	61

### Figures

Figure 1: Structure de la céfalexine.....	26
Figure 2: Structure du peptidoglycane .....	28
Figure 3: Concentration sérique de la céfalexine après administration orale de 20mg/kg .....	32
Figure 4: Courbe représentant la moyenne des concentrations de la céfalexine plasmatique totale, de la céfalexine au niveau interstitiel et de la céfalexine libre, après administration PO .....	33
Figure 5: Le système national de pharmacovigilance vétérinaire .....	40
Figure 6: Paroi d'une bactérie GRAM+ .....	43
Figure 7: Paroi d'une bactérie GRAM- .....	44
Figure 8: Répartition des posologies au sein de la population .....	50
Figure 9: Répartition de la durée du traitement dans la population .....	50
Figure 10: Répartition des spécialités utilisées au sein de la population .....	51
Figure 11 : Répartition des effets indésirables au sein de la population .....	52
Figure 12: Répartition de la prise de nourriture au moment de l'administration médicamenteuse en cas d'EI .....	54
Figure 13: Répartition de la prise de repas au moment de l'administration médicamenteuse en cas d'EI.....	55
Figure 14 : Répartition des modalités d'administrations médicamenteuses .....	56
Figure 15: Répartition des modalités d'administrations médicamenteuses .....	56
Figure 16: Répartition du nombre de repas par jour au sein de la population étudiée.....	57
Figure 17: Répartition des spécialités en cas d'EI .....	58
Figure 18: Répartition des prises manquées au sein de la population.....	59
Figure 19: Répartition de la durée séparant les prises médicamenteuses .....	60
Figure 20: Répartition des facteurs primaires de pyodermites profondes.....	62
Figure 21: Répartition des facteurs primaires de pyodermites superficielles .....	62

## **Table des annexes**

Annexe 1 : Fiche de consentement éclairé .....	81
Annexe 2 : Cahier de suivi du traitement antibiotique .....	82
Annexe 3: Modèle de déclaration.....	86
Annexe 4 : Exemple d'un retour de déclaration de l'ANSES-ANMV .....	88
Annexe 5 : Tableau récapitulatif des lésions de notre population lors de pyodermites profondes.....	89
Annexe 6 : Tableau récapitulatif des lésions de notre population lors de pyodermites superficielles.....	91

## **Table des abréviations**

AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire  
ANSES : Agence Nationale chargée de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
DAPP : Dermatite allergique aux piqûres de puces  
EI : Evènement indésirable  
ENVT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
EPA : Effet Post-Antibiotique  
PFP : Protéines Fixant la Pénicilline  
PM : Prise Manquée  
PO : *per os*  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la méticilline  
SPRM : *Staphylococcus pseudintermedius* Résistant à la méticilline

## INTRODUCTION

Les pyodermites sont définies comme des infections bactériennes de la peau avec ou sans production de pus. Elles constituent des motifs de consultation assez fréquents chez les chiens en dermatologie et/ ou sont fréquemment diagnostiquées lors de prurit. Pour traiter ces affections, une antibiothérapie par voie générale est souvent recommandée. Elle est en général de longue durée (jusqu'à trois mois lors de certaines pyodermites profondes). La céfalexine est un des antibiotiques les plus utilisés lors de ses affections.(1-3)

Les vétérinaires ont parfois utilisé de manière non raisonnée les antibiotiques en oubliant leur usage commun avec la médecine humaine. Ceci a contribué à l'émergence de souches de bactéries multirésistantes pouvant alors être transmises entre l'animal et l'homme, réduisant alors les possibilités de traitement en cas d'infection humaine. Face à ce constat, un plan national a été élaboré fin 2011: le plan écoantibio 2012-2017 visant à réduire les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Il a pour but de diminuer l'utilisation des antibiotiques de 25% en 5 ans.(4-7)

Comme tout médicament, la céfalexine est susceptible de provoquer des effets / évènements indésirables qui doivent être déclarés auprès de l'ANSES-ANMV. Cependant, même si la France est le premier pays européen en termes de nombre de déclarations, l'ANSES-ANMV, recense un nombre trop important de sous déclarations par les vétérinaires ainsi qu'une qualité insuffisante des déclarations avec p. ex. un nom erroné ou une mauvaise description des effets indésirables.

Cette thèse, débutée fin 2013, se situe alors dans un contexte de lutte contre l'antibiorésistance. Tout comme celle de Cédric Chiarlone (8), elle s'inscrit dans cette volonté de l'ANSES-ANMV d'améliorer son système de pharmacovigilance en sensibilisant les étudiants vétérinaires à la nécessité de cette surveillance des effets/ évènements indésirables. Elle a également pour but de répertorier les EI attendus (vomissement, diarrhée, inefficacité du traitement) et/ ou inattendus observés lors d'une administration orale de céfaléxine dans le cadre du traitement des pyodermites du chien (3, 9) ainsi que d'évaluer l'observance d'un traitement biquotidien prolongé.

Cette thèse est répartie en 2 parties. Dans une première partie nous envisagerons les pyodermites avec leur classification et leur prise en charge, la céfalexine avec ses propriétés

pharmacologiques et ses différentes formulations. Nous détaillerons également la pharmacovigilance, les différents évènements/ effets indésirables de la céfalexine recensés en médecine vétérinaire et humaine ainsi que l'antibiorésistance. La deuxième partie concernera l'étude prospective avec le matériel, les méthodes et les résultats obtenus. Elle permettra également de discuter de l'observance, du faible recrutement de notre population ainsi que des EI obtenus.

## **PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

Les pyodermites sont définies comme des infections bactériennes de la peau. Ce sont des motifs de consultation assez fréquents chez les chiens en dermatologie où elles sont fréquemment diagnostiquées lors de prurit. Elles sont très rarement primaires et sont le plus souvent secondaires à une autre affection qui entraîne une altération des défenses de la peau ou des défenses générales de l'animal et permet l'installation et la multiplication de germes.

### **1. Les pyodermites**

#### **1.1. Les défenses de la peau**

La peau est constituée de 3 couches de tissus : l'épiderme qui est la couche la plus superficielle, le derme et enfin l'hypoderme qui est la couche la plus profonde. C'est un organe protecteur qui comporte plusieurs voies d'élimination des microbes :

- les poils constituent la première défense physique de la peau en évitant le contact direct de la peau avec les agents pathogènes. De plus, le pelage permet d'héberger les microorganismes et donc d'éviter leur installation sur la peau (10, 11).
- l'épiderme est constitué de plusieurs couches (de la plus superficielle à la plus profonde): la couche cornée, la couche granuleuse, la couche de Malpighi et la couche basale. Lors de la cornéogénèse, les cellules de la couche basale subissent des modifications structurales et enzymatiques pour aboutir à la formation de cornéocytes : cellules kératinisées de la couche cornée. Ces cornéocytes sont intimement liés entre eux par des cornéo-desmosomes et sont entourés d'une matrice lipido-protéique assurant une véritable barrière mécanique et donc une protection contre la pénétration d'agents extérieurs. L'épiderme va également jouer un rôle de protection *via* la desquamation des cellules de la couche cornée. En effet, la desquamation permet en partie l'élimination des bactéries adhérentes. Les kératinocytes, cellules majoritaires de l'épiderme, synthétisent également des peptides antimicrobiens (les cathélicidines et les  $\beta$  défensines) qui, d'une part, permettent d'éliminer bactéries, virus, champignons et protozoaires et d'autre part, disposent d'un pouvoir chimiotactique sur les neutrophiles. Enfin, la microflore cutanée non pathogène, présente à la surface de l'épiderme s'oppose à la colonisation de la peau par des bactéries pathogènes (10–15).
- le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés : les cellules du système immunitaire permettent une défense de la peau. Le derme comporte également des glandes sébacées et sudoripares qui permettent la constitution d'un film lipidique acide (pH= 6) en surface empêchant la prolifération bactérienne (11–15).



## 1.2.Étiologie des pyodermites

Lors de pyodermites, les germes les plus incriminés sont (13, 15–18):

- *Staphylococcus pseudintermedius* dans plus de 90% des cas. C'est une bactérie coccoïde Gram + coagulase +, bactérie résidente de la cavité nasale, de la cavité buccale et des muqueuses anales qui peut être déposée de manière transitoire à la surface du poil.
- *Staphylococcus aureus* dans 5 à 7 % des cas. C'est une bactérie coccoïde Gram + coagulase +, bactérie commensale chez l'homme et non commensale chez le chien mais pouvant être isolée chez des porteurs sains (19).
- *Streptococcus spp*, *E coli*, *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*... Elles sont chacune responsables de 2 à 3 % des pyodermites.

Les pyodermites sont rarement primaires. Ces germes se développent grâce à des facteurs favorisants entraînant une altération de la barrière cutanée ou une immunodépression. Ces facteurs peuvent être locaux ou généraux (Tableau 1) (11, 13, 15, 20–22).

Tableau 1: Les facteurs primaires des pyodermites chez le chien

<b>Facteurs locaux</b>	<b>Facteurs généraux</b>
<b>Parasitaires</b> : Demodex, Dermatophytes, Sarcoptes	<b>Allergies</b> : dermatite atopique, DAPP, hypersensibilité alimentaire. Les allergies constituent le facteur prédisposant le plus fréquent des pyodermites
<b>Chimiques</b> : shampoings trop fréquents fragilisant la peau	<b>Insuffisances</b> rénale, hépatique
<b>Mécaniques</b> : traumatismes, frottements (plis de peau de certaines races entraînant une macération et une élévation de température à l'origine du développement bactérien)	<b>Dysendocrinies</b> : syndrome de Cushing, hypothyroïdie, diabète
<b>Biologiques</b> : sécrétions (épiphora chronique), désordres kérato-séborrhéiques	<b>Malnutrition</b>
	<b>Troubles de l'immunité</b>

Enfin comme toute bactérie, ces germes nécessitent des facteurs microbiens pour pouvoir se développer (15) :

- les adhésines qui sont des molécules de surface leur permettant d'adhérer à la surface de la peau en se liant aux récepteurs kératinocytaires. Ces adhésines peuvent être par exemple la protéine A, l'acide téichoïque, l'acide lipotéichoïque...

- des enzymes produites par les bactéries (lipase, protéase, hyaluronidase, coagulase...) qui permettent une effraction cutanée nécessaire à leur pénétration.
- les bactéries possèdent des toxines qui peuvent entraîner une fragilisation de la barrière cutanée (les toxines épidermolytiques détruisent les liaisons desmosomiales), une altération de la membrane des hématies et des leucocytes (hémolysine, leucocidine) ou un choc septique (enterotoxines).

### **1.3. Classification des pyodermites**

Les pyodermites sont classées selon la profondeur des lésions (Tableau 2) (13, 15, 20, 21, 23, 24) :

- les pyodermites de surface dans lesquelles l'atteinte se limite à la couche cornée de l'épiderme
- les pyodermites superficielles dans lesquelles l'atteinte concerne l'épiderme vivant sans altération de la membrane basale.
- les pyodermites profondes dans lesquelles le phénomène infectieux concerne le derme voir l'hypoderme après destruction de la membrane basale
- les pseudo-pyodermites dans lesquelles il s'agit initialement d'une inflammation stérile et où la composante infectieuse arrivera secondairement (absence de bactéries au départ).

Tableau 2: Classification des pyodermites (21, 23, 24)

Profondeur	Type
Pyodermites de surface	Intertrigos Syndrome de prolifération bactérienne Pyodermite muco-cutanée
Pyodermites superficielles	Impétigo Folliculites
Pyodermites profondes	Furonculoses Cellulites Abscesses
Pseudo-pyodermites	Dermatite pyotraumatique Croûtes de lait Cellulite juvénile Panniculite nodulaire stérile

#### **1.3.1. Les pyodermites de surface**

L'atteinte touche uniquement la couche cornée. Elle est qualifiée d'intertrigo lorsque l'atteinte est localisée à l'endroit des plis, de syndrome de prolifération bactérienne quand elles sont plus généralisées. (13, 15, 21).

- **L'intertrigo = pyodermite des plis** : le frottement des plis est à l'origine de la macération et de l'élévation de la température, ce qui est propice au développement bactérien. Il se traduit cliniquement par du prurit, de l'érythème, une accumulation de matériel marron au niveau des plis et une odeur nauséabonde.

On la retrouve dans les plis :

- labiaux qui sont développés chez certaines races : Cockers, Epagneuls, Saint Bernards
  - de la face : les brachycéphales ont un pli marqué au niveau du front où peut se développer les bactéries
  - de la queue : chez le bouledogue et le Carlin ou chez les chiens ayant eu une caudectomie trop courte.
  - de la vulve : chez les femelles stérilisées précocement ou obèses.
  - du corps : notamment chez les Sharpei ou le Basset Hound (plis du fanon) (13, 20, 21, 25).
- **Le syndrome de prolifération bactérienne** : cliniquement du prurit, de l'érythème, une alopecie (avec une délimitation nette), un aspect gras ainsi qu'une hyperpigmentation et une lichénification dues à la chronicité sont notés (13, 21, 25).
  - **La pyodermite cutanéomuqueuse** : elle est peu fréquente et touche principalement les bergers allemands et croisés. Elle se traduit cliniquement par des lésions peu prurigineuses symétriques et bilatérales (érythème, œdème, croûte et dans les cas les plus sévères : érosions, ulcérations) principalement au niveau des jonctions cutanéomuqueuses de la face (10, 25).

### **1.3.2. Les pyodermites superficielles**

Elles concernent l'épiderme « vivant ». Il y a alors la formation de pus qui est un mélange de sérosités et de polynucléaires neutrophiles. La lésion élémentaire caractéristique ici est la pustule.

- Cette dernière est soit centrée sur un follicule pileux (la collection de pus se forme dans le cul de sac folliculaire), et il s'agit alors de pustule folliculaire (bien délimitée et bombée) à l'origine d'une folliculite.

- Ou bien la pustule est non centrée sur un follicule pileux : la collection de pus se fait alors dans l'espace inter-folliculaire et la pustule est dite non folliculaire (plus flasque, moins bien délimitée) à l'origine d'impétigos (13, 21).

- **les folliculites** : ce sont les pyodermites superficielles les plus fréquentes. Les pustules folliculaires éclatent pour donner des collerettes épidermiques (croûtes jaunâtres). Le follicule pileux est infecté, le poil tombe ce qui entraîne une alopecie. La folliculite peut compliquer une démodécie ou la présence de dermatophytes (13, 21, 25).
- **l'impétigo** : On le rencontre fréquemment chez les chiots car leur système immunitaire n'est pas encore compétent. Il se caractérise par des pustules non folliculaires de la face ventrale de l'abdomen et de l'intérieur des cuisses. Les lésions disparaissent une fois que le chiot est suffisamment immunocompétent. L'impétigo est également rencontré chez le chien adulte mais dans ce cas-là, il est souvent associé à une immunodépression (Syndrome de Cushing ou corticothérapie) (13, 20, 21, 25).

### **1.3.3. Les pyodermites profondes**

Les pyodermites profondes sont plus graves que les pyodermites superficielles mais moins fréquentes. Le phénomène infectieux au début folliculaire s'étend au derme voire à l'hypoderme après destruction de la membrane basale. Deux types de pyodermites profondes sont décrits: les furonculoses et les cellulites (13, 20, 21).

- **Les furonculoses** : la lésion de furonculose est une progression de la folliculite : elle résulte de la rupture du cul de sac folliculaire. On observe alors une « pustule aubergine » au départ fermée et en relief qui finit par s'ouvrir et laisse échapper du pus sanieux (contient des globules rouges et des macrophages) avec des débris de poils (13, 20, 21).
  - o **Les furonculoses localisées** :
    - **L'acné** : est caractérisé par des lésions prurigineuses (pouvant s'accompagner de douleur) peu extensives localisées sur le menton et les lèvres. Retrouvé essentiellement chez les jeunes Boxer, Dogue allemand (4 à 8 mois), il régresse assez souvent de manière spontanée à l'âge adulte.
    - **Folliculite-furonculose pyotraumatique** : en périphérie de la lésion de dermatite pyotraumatique, on observe des lésions de furonculose satellite. Un traitement antibactérien prolongé doit être alors mis en place (25).
    - **Dermatite de léchage** : furonculose/cellulite. Il y a persistance de l'inflammation à cause des débris pileux qui agissent comme des corps

étrangers.

- **Les furonculoses étendues** : elles sont associées à une immunodépression qu'elle soit spontanée (Cushing, cancer, démodécie...) ou provoquée (corticothérapie...)
  
- **Les cellulites** : la lésion de cellulite est une progression de la furonculose : elle résulte de la coalescence de furoncles. De multiples ulcères douloureux sont présents (destruction totale du tissu cutané) (13, 20, 21).
  - **Les cellulites localisées** :
    - **Pyodermite des points de pression** : Cette infection concerne essentiellement les races lourdes qui développent des cals d'appui au départ bénin au niveau des zones de contact avec un sol dur (coude, jarret, ischium). Les traumatismes devenant plus importants et fréquents, des follicules pileux se rompent : les résidus de poils libérés dans le derme jouent alors un rôle de corps étrangers pro-inflammatoires. De plus, la modification de la peau du cal d'appui (lichénification, alopecie) permet aux bactéries une meilleure adhérence à la couche cornée. Il y a alors une multiplication bactérienne à la surface de la couche cornée puis une pénétration des bactéries via les microfissures à l'origine d'une atteinte profonde (13, 26).
  
    - **Pyodermite des espaces interdigitaux** : La cause primaire est soit locale (allergie de contact, épillet, démodécie, larves d'helminthes) soit générale (dermatite atopique)
  - **Les cellulites étendues** :
    - **Démodécie surinfectée** : les lésions sont très douloureuses et très suintantes.
    - **Syndrome de furonculose- cellulite** : on la retrouve généralement chez le berger allemand. C'est une affection qui est difficile à prendre en charge car les lésions sont réparties sur une grande surface du corps et sont ulcérées. Lorsque la zone péri-anale et les espaces interdigités sont atteints, le pronostic est sombre (13, 20, 25).

#### 1.3.4. Les pseudo-pyodermites

Elles sont caractérisées par une inflammation initialement stérile, le processus infectieux arrive secondairement (13, 20, 25).

- **La dermatite pyotraumatique ou « Hot spot »** : elle apparaît brutalement en quelques heures sous la forme d'une zone alopecique en général circulaire, bien délimitée et exsudative. Au début, le prurit est très intense puis une douleur lui succède. Elle est secondaire à un traumatisme auto-infligé (plaie de grattage) et les chiens ayant un sous poil dense sont prédisposés. Les causes peuvent être : une dermatite allergique aux piqûres de puces, un engorgement des sacs anaux, une otite, etc (15, 25).
- **Croûtes de lait** : Cette affection bénigne concerne les chiots laissés uniques avant le sevrage. Elle se caractérise par des croûtes qui agglutinent les poils et une exsudation jaunâtre.
- **La cellulite juvénile ou anasarcoïde juvénile** : elle apparaît brutalement chez les jeunes chiots de moins de 3 mois généralement (plusieurs chiots de la même portée sont souvent atteints). Elle est due à un dérèglement du système immunitaire. Elle se caractérise par des lésions œdémateuses qui débutent au museau, autour des yeux et qui peuvent atteindre le conduit auditif. Le chiot a alors un faciès d'hippopotame et au bout de quelques jours un exsudat séreux à séro-hémorragique apparaît au niveau des lésions. Le chiot est également abattu avec une perte d'appétit ainsi qu'une adénomégalie (15).
- **La panniculite nodulaire stérile** : est une maladie inflammatoire idiopathique du tissu adipeux. C'est une affection rare qui peut survenir sur n'importe quelle région du corps. Elle est caractérisée par des lésions nodulaires sous-cutanées qui peuvent être douloureuse, fluctuantes ou fermes. Des ulcérations sont possibles ainsi qu'un exsudat jaunâtre. Enfin une hyperthermie, un abattement peuvent également être associés. Une prédisposition raciale semble exister chez le teckel et le caniche mais celle-ci n'est pas systématiquement retrouvée (15, 27).

Cette classification des pyodermites en fonction de la profondeur est utile car elle permet d'adapter le traitement en fonction des couches cutanées atteintes (28).

## **1.4.Prise en charge des pyodermites : examen cytologique, examen bactériologique, prise en charge.**

### **1.4.1. Examen cytologique**

L'examen cytologique est une méthode rapide, peu coûteuse et facile à réaliser. Elle permet d'identifier des cellules inflammatoires telles que les neutrophiles et les macrophages fréquemment retrouvées dans les pyodermites. L'examen cytologique permet également la mise en évidence de bactéries facilement identifiées lors de pyodermites de surface ou superficielles. Elles sont en revanche plus difficiles à détecter lors de pyodermites profondes (25).

La présence de bactéries en position intracytoplasmique est un diagnostic de certitude d'une infection (29) contrairement aux bactéries extracellulaires. En effet, ces dernières peuvent également être présentes lors d'une contamination de la surface de la peau.

L'examen cytologique permet de distinguer les coques des bacilles mais ne permet en aucun cas d'identifier la souche bactérienne (11, 25).

### **1.4.2. Examen bactériologique**

Contrairement aux bacilles, la sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques est relativement connue et prévisible. L'antibiothérapie probabiliste lors d'infections à staphylocoques s'est révélée efficace dans la majorité des cas. Ainsi, la culture bactérienne et l'antibiogramme ne sont pas nécessaires dans toutes les situations. Cependant au vu de l'émergence de l'antibiorésistance (notamment avec les souches résistantes à la méticilline pour *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pseudintermedius*) certaines conditions doivent être respectées.

L'antibiothérapie probabiliste est appropriée quand toutes les conditions ci-dessous sont réunies (25, 30–32) :

- Une infection non dangereuse pour la vie de l'animal
- Un premier épisode d'infection cutanée
- Des lésions cliniques en accord avec une pyodermite de surface ou superficielle
- Un examen cytologique en accord avec une infection à staphylocoques
- Aucune raison de suspecter une antibiorésistance

La culture bactérienne et l'antibiogramme sont en revanche nécessaires quand l'une des conditions ci-dessous intervient (25, 30–32):

- Une infection dangereuse pour la vie de l'animal
- Des lésions cliniques en accord avec une pyodermite profonde
- Des signes cliniques et une cytologie non cohérents entre eux

- Des bacilles présents sur l'examen cytologique
- Une antibiothérapie probabiliste n'ayant pas résolu l'infection
- Une probable antibiorésistance :
  - après un ou plusieurs traitements antibiotiques à large spectre
  - lors d'infections nosocomiales ou post-opératoires
  - lors de la persistance de lésions
  - lors de contacts avec des humains ou animaux ayant eu des soins médicaux.

### **1.4.3. Traitement systémique**

#### **1.4.3.1. Les différents antibiotiques utilisés lors de pyodermites**

- Les antibiotiques utilisés lors d'antibiothérapie probabiliste sont regroupés dans la catégorie des antibiotiques de 1<sup>ère</sup> intention. Ils concernent des médicaments bien tolérés ayant une activité sur les staphylocoques. Ils comprennent (33, 34) :

Le cefadroxil, la céphalexine, l'amoxicilline potentialisée par l'acide clavulanique, la clindamycine, la lincomycine

La cefpodoxime et la céfovecine sont des antibiotiques ne nécessitant pas 2 administrations par jour contrairement aux précédents. Ils peuvent alors être **exceptionnellement** considérées comme des antibiotiques de 1<sup>ère</sup> intention lorsque l'administration est difficile ou lors de faible observance (34, 35).

La résistance intrinsèque des staphylocoques limite l'utilisation des tétracyclines, des pénicillines seules (34, 36) et de certaines sulfamides. Cependant les tétracyclines et les sulfamides peuvent être utilisés après antibiogramme.

- Les antibiotiques de 2<sup>nde</sup> intention doivent être utilisés après culture bactérienne et antibiogramme, lorsque le germe n'est pas sensible à l'antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention mais l'est à l'antibiotique de 2<sup>nde</sup> intention (33, 34). Ils comprennent :

La cefovecine, l'enrofloxacin, la marbofloxacin, la pradofloxacin

La récente baisse de sensibilité des staphylocoques aux fluoroquinolones est certainement due à un usage trop fréquent de ces antibiotiques (34, 37).

- Les antibiotiques de 3<sup>ème</sup> intention sont très importants en santé humaine et animale notamment pour le traitement des bactéries multi-résistantes. Les antibiotiques de 3<sup>ème</sup> intention doivent être utilisés après antibiogramme, lorsqu'un germe est non sensible aux antibiotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> intention mais l'est cependant pour la 3<sup>ème</sup> catégorie (34).

Ils comprennent en théorie :

Aminoglycosides, ceftazidime, imipenem, piperacilline, ticarcilline, chloramphenicol,



florfenicol, thiamphenicol, azythromycine, clarithromycine, rifampicine et fosfomycine. De plus, dans certains pays, l'utilisation de certains antibiotiques humains est interdite pour les animaux (ceftazidime, imipenem, piperacilline, ticarcilline, azithromycine, clarithromycine, rifampicine et fosfomycine). Ainsi l'utilisation de ces antibiotiques doit absolument être évitée même s'il y a une indication du point de vue de la sensibilité.

### **1.4.3.2.Posologie**

Les antibiotiques doivent être utilisés à la limite supérieure de l'intervalle recommandé. Il ne faut jamais les sous doser. Leur posologie est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3: Posologie des antibiotiques utilisés lors de pyodermites (33, 34)

<b>antibiotique</b>	<b>Posologie</b>	<b>voie</b>
Amoxicilline et acide-clavulanique	12,5 à 25 mg/kg toutes les 12h	PO
Cephalexine	22 à 30 mg/kg toutes les 12h	PO
Lincomycine	22 mg/kg toutes les 12h	PO
Clindamycine	11 mg/kg toutes les 12h à 24h	PO
Cefovecine	8 mg/kg tous les 14 jours	SC
Enrofloxacin	5-20 mg/kg toutes les 24h	PO
Marbofloxacin	2,5 à 5 mg/kg toutes les 24h	PO
Pradofloxacin	3 mg/kg toutes les 24h	PO
Chloramphenicol	50 mg/kg toutes les 8h	PO

### **1.4.3.3.Durée du traitement**

La durée du traitement dépend de la profondeur de la pyodermite. Les pyodermites superficielles nécessitent 2 à 3 semaines de traitement. Les pyodermites profondes nécessitent 4 à 6 semaines de traitement voire plus pour obtenir une résolution complète.

Les traitements ne doivent pas être interrompus et doivent être continués jusqu'à la résolution de l'infection et de la cytologie. Il est de plus recommandé de continuer le traitement après résolution clinique pendant 7 jours lors de pyodermites superficielles et 14 jours lors de pyodermites profondes (11, 33, 34). Cependant cette recommandation est basée sur l'expérience clinique. Des recherches plus approfondies sont nécessaires afin de confirmer le réel besoin de continuer l'antibiothérapie et sa durée supplémentaire (33).

#### **1.4.3.4. Antibiothérapie intermittente**

L'antibiothérapie intermittente, également appelée antibiothérapie pulsée consistait à utiliser régulièrement des antibiotiques sur une courte période lors de pyodermite récurrente (15). Deux études contrôlées ont montré que cela permettait de réduire la fréquence des récurrences en diminuant la pression bactérienne sur la peau. Dans la première étude, les auteurs ont utilisé de la céfalexine à 15 mg/kg 2 fois par jour pendant 3 jours consécutifs (38). Dans la deuxième étude, ils ont utilisé de la céfalexine à 15 mg/kg 2 fois par jour pendant 2 jours consécutifs (« week-end thérapie ») (39). Selon Carlotti *et al*, cette thérapie pulsée a permis de réduire considérablement la fréquence des récurrences (6,6 mois en moyenne contre 2,5 mois pour le groupe témoin), tout en n'augmentant pas l'apparition de résistance à la céfalexine (39). Cependant, depuis cette pratique a été contestée. Elle est actuellement prohibée du fait du risque d'antibiorésistance sur le long terme (34).

#### **1.4.4. Traitement local**

Les traitements antibactériens topiques sont certainement sous-utilisés à cause de la perception négative qu'ont les propriétaires sur la difficulté d'administration (33). Ils ont cependant été reconsidérés après l'émergence de souches multi résistantes (tels que *Staphylococcus pseudintermedius* et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline) (40, 41). Ils doivent être utilisés comme traitement adjuvant à l'antibiothérapie systémique. L'association permet alors une résolution plus rapide des lésions et une diminution de la durée du traitement systémique, une élimination des débris et des agents microbiens de la surface cutanée, une diminution des effets secondaires ainsi qu'une diminution du risque de sélectionner des souches résistantes (33). Les antimicrobiens topiques peuvent également être utilisés comme traitement unique lors de pyodermites superficielles (33) avec les mêmes précautions d'usage raisonné que les médicaments systémiques.

Beaucoup de topiques antibactériens existent en médecine vétérinaire. Ils comprennent des topiques antiseptiques (tel que le peroxyde de benzoyle, la chlorhexidine, des dérivés iodés, le lactate d'éthyle, la sulfadiazine argentine, le triclosan) et des topiques antibiotiques (tel que l'acide fusidique ou la mupirocine) (15, 33, 42). Cependant, pour la plupart des topiques, un nombre insuffisant d'études a été mené afin de confirmer leur réelle efficacité (42). Néanmoins, les shampoings à base de chlorhexidine à 2-3% ont montré leur efficacité dans plusieurs études *in vitro* (43-45) et dans plusieurs études *in vivo* (41, 46-48). Il en est de même pour le peroxyde de benzoyle même si son efficacité varie selon les études (41, 46, 49). Enfin l'acide fusidique

et la sulfadiazine argentique sont efficaces mais une seule étude clinique a permis de le démontrer (42).

Il est recommandé de couper les poils pour optimiser le contact avec le topique et de laisser ce dernier pendant un temps de contact de 10 minutes minimum et de continuer le traitement pendant 7 jours après la résolution clinique (33).

## 2. La céfalexine

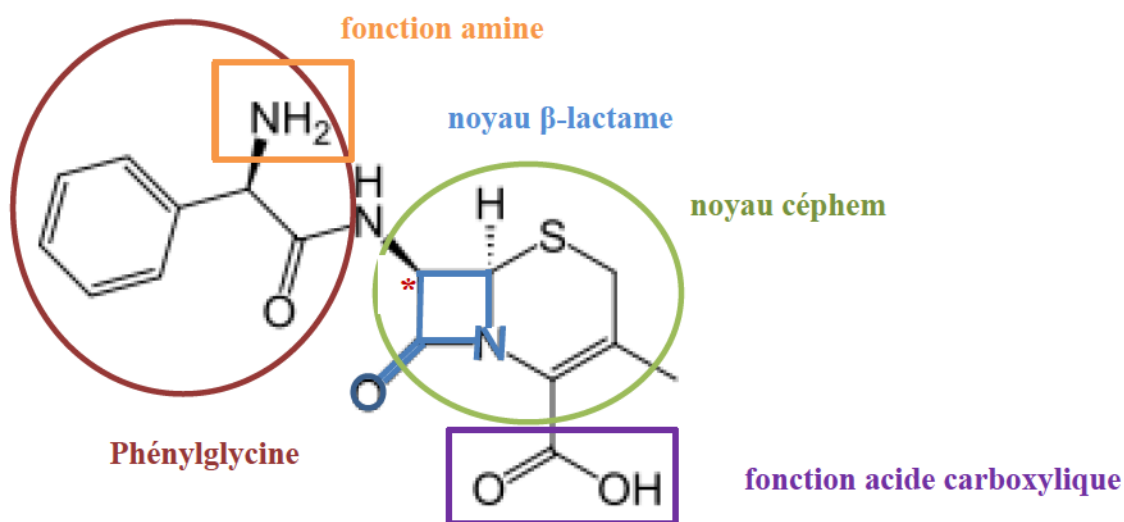
### 2.1. Présentation de la céfalexine

#### 2.1.1. Généralité et historique

La céfalexine est une céphalosporine de première génération appartenant à une large classe d'antibiotiques : les bêtalactamines. C'est un composé semi-synthétique qui a été découvert en 1967 par Morin *et al* dans les laboratoires Eli Lilly. Elle résulte de la désacétylation de la céphalosporine C (produite par le champignon *Cephalosporium acremonium*) puis réacylation à l'aide d'une chaîne alpha-aminobenzyle (50).

#### 2.1.2. Structure de la céfalexine

Figure 1: Structure de la céfalexine



La céfalexine présente un noyau céphem (figure 1) commun à toutes les céphalosporines. Il résulte de la condensation d'un noyau  $\beta$ -lactame (commun aux bêtalactamines) et d'un cycle dihydrothiazine porteur d'une fonction acide carboxylique et d'un groupement méthyle.

La céfalexine présente un carbone asymétrique en  $\text{C}_7$ , signalé par l'étoile rouge (\*) sur la figure 1.

Elle présente également un groupement amine porté par la phénylglycine (50–53).

### **2.1.3. Propriétés physiques**

La céfalexine se présente sous la forme d'une poudre cristallisée blanche, presque inodore (50, 52, 53).

Elle possède une activité optique en solution due à la présence du carbone asymétrique en C<sub>7</sub> (50, 52, 53).

La céfalexine est un composé amphotère : elle possède un caractère acide avec la fonction acide carboxylique (pka= 5.2) et un caractère basique avec la fonction amine de la phénylglycine (pka=7.3) (50, 52–54). Elle est hydrosoluble et possède également une certaine liposolubilité grâce au groupement méthyl en C<sub>3</sub> (50).

### **2.1.4. Propriétés chimiques**

#### **2.1.4.1. Propriétés dues au noyau céphem**

Le noyau céphem peut subir différents types d'hydrolyses telles que l'hydrolyse acide dans l'estomac. La stabilité de la céfalexine par voie orale s'explique par la présence d'un groupement au pouvoir électroattracteur : la phénylglycine qui diminue ainsi les attaques électrophiles et empêche l'hydrolyse acide (50, 53).

L'hydrolyse enzymatique entraîne l'ouverture du cycle et lui permet ainsi de se condenser aux protéines bactériennes. Cette condensation est à l'origine de l'action antibactérienne lorsque ces protéines sont des transpeptidases, mais lorsque ce sont des  $\beta$ -lactamases, elles inhibent l'action de la céfalexine (50, 51, 53).

#### **2.1.4.2. Propriétés dues à la fonction acide carboxylique**

La fonction acide de la céfalexine due à l'acide carboxylique permet la réalisation de sel de lysine qui est un sel insoluble. En effet, c'est un sel organique peu dissociable et ionisable. Il est alors utilisé dans la préparation de formes retards (50, 51, 53).

## **2.2. Propriétés pharmacologiques**

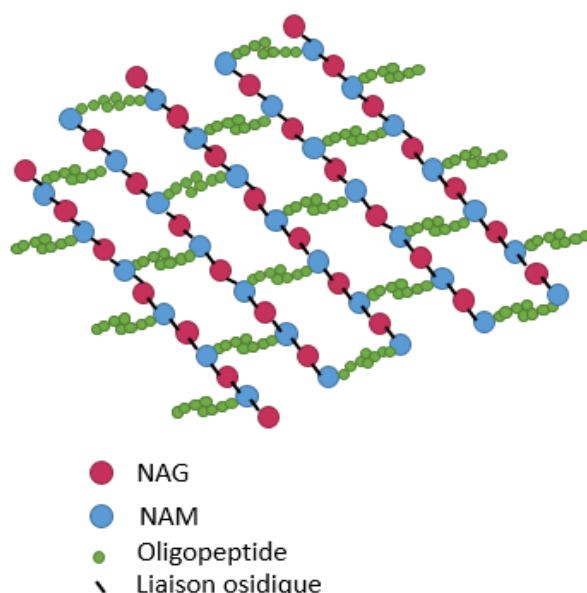
### **2.2.1. Mécanisme d'action**

La céfalexine tue les bactéries en inhibant la synthèse de leur paroi (50, 51, 55, 56).

### 2.2.1.1. Paroi bactérienne : constituants

Les parois bactériennes (figure 2) jouent un rôle essentiel dans la croissance normale et le développement des bactéries. Le peptidoglycane est un composant de la paroi cellulaire qui lui fournit sa stabilité et sa rigidité. Il est composé d'une partie glucidique (polysaccharide) et d'une partie protéique. La partie glucidique est constituée de deux sucres aminés : le N-acétylglucosamine (NAG) et l'acide N-acétyl muramique (NAM) reliés par une liaison osidique. Deux polysaccharides sont reliés entre eux par des ponts peptidiques au niveau du N-acétyl muramique formés par différents acides aminés : L-alanine, D-glutamate, L-lysine, Glycine, D-alanine (53, 55, 56).

Figure 2: Structure du peptidoglycane



### 2.2.1.2. Synthèse de la paroi bactérienne

La synthèse du peptidoglycane fait intervenir des enzymes bactériennes dont des PFP, (Protéines Fixant la Pénicilline), et se déroule en 3 étapes :

- la première étape est l'étape de formation des précurseurs. Elle se déroule dans le cytoplasme et aboutit à la formation de l'uridine diphosphate-N acétylmuramyl (UDP-NAM) et l'uridine diphosphate -N acétyl-glucosamine (UDP-NAG). Cette étape s'accompagne de l'ajout d'acides aminés à l'UDP-NAM pour former la chaîne pentapeptidique et obtenir l'UDP-NAM pentapeptide,
- lors de la deuxième étape l'UDP-NAM pentapeptide et l'UDP-NAG se lient pour former un polymère,

- la dernière étape consiste à la formation de liaisons peptidiques entre les chaînes de peptidoglycanes qui se réalisent grâce à une réaction de transpeptidation à l'extérieur de la cellule (50, 51, 55).

### **2.2.1.3. Action des céphalosporines sur les enzymes de la synthèse de la paroi bactérienne**

Les céphalosporines sont des analogues structuraux à un des composants de la paroi. Par conséquent, elles entrent en compétition dans la réaction enzymatique de la synthèse pariétale en se fixant sur le site actif de l'enzyme bactérienne par liaison covalente (suite à une réaction d'acylation) (50, 51, 53, 55).

Ces enzymes sur lesquelles les céphalosporines se fixent sont les mêmes que pour les pénicillines et c'est pourquoi elles sont appelées PFP ou PBP (Penicillin Binding Protein). Ces PFP ont un rôle essentiel dans la synthèse pariétale bactérienne car elles permettent des réactions de transpeptidation, de transglycosylation et de carboxylation (50, 51, 55, 56).

L'affinité pour les différentes PFP n'est pas la même selon les antibiotiques et la fixation des céphalosporines sur ces PFP provoque des effets qui vont différer selon la protéine concernée (50, 51, 56, 57). Il y a 4 PFP chez *Staphylococcus aureus* dont la PFP 2 et la PFP 3 qui sont essentielles. Georgopapadakou *et al* ont montré que la céfalexine se fixait exclusivement sur la PFP 3 à des concentrations proches de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice)(57). Elle se fixe à la PFP 2 à des concentrations 1000 fois plus élevées. La fixation de la céfalexine sur la PFP3 entraîne un élargissement de la bactérie suggérant que la PFP 3 intervient dans la formation du septum. La céfotaxime se fixe de manière sélective à la PFP 2 à des concentrations proches de la CMI. Elle se fixe à la PFP 3 à des concentrations 100 fois plus élevées. La fixation de la céfotaxime à la PFP 2 révèle des bactéries de taille normale avec une extrusion cytoplasmique suggérant que la PFP 2 permet la transpeptidation.

Une fois les PFP saturées par les céphalosporines, il y a inhibition de la croissance bactérienne puis mort de la bactérie avec ou sans lyse. (50, 51, 53, 55). Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer la lyse bactérienne (50, 53):

- La première hypothèse est que la céphalosporine en inhibant les PFP diminue l'activité de synthèse pariétale et donc s'oppose à l'anabolisme cellulaire. Or, l'activité naturelle de destruction cellulaire est en revanche maintenue : les autolysines responsables du turn over de la paroi bactérienne font alors de véritables trous dans la paroi bactérienne

à l'origine de son éclatement.

- La deuxième hypothèse est que la céphalosporine entraîne l'accumulation d'acide lipotéichoïque dans un premier temps. Ce dernier inhibe les hydrolases muréiques responsables des remaniements de la paroi : il y a donc une dégénérescence de la bactérie. Dans un second temps, le relargage de l'acide lipotéichoïque active les enzymes autolytiques.

### 2.2.2. Spectre d'action

La céfalexine a un spectre d'action majoritairement orienté vers les bactéries GRAM + mais possède cependant une activité modérée sur certaines bactéries GRAM – (tableau 4) (9, 50–53, 55, 58–60)

Tableau 4: Spectre d'action de la céfalexine(9, 50–53, 55, 58–60)

GRAM +		GRAM -	
Staphylocoques coagulases positives*	++	<i>E. Coli</i>	+
<i>Staphylococcus aureus</i> *	++	<i>Klebsiella spp.</i>	++
<i>Staphylococcus (pseud)intermedius</i> *	++	<i>Salmonella sp.</i>	++
Staphylocoques coagulases négatives *	++	<i>Pasteurella sp.</i>	++
Staphylocoques résistants à la méticilline	<b>R</b>	<i>Proteus spp</i> ***	+
<i>Streptococcus spp.</i> **	++/+++	<i>Proteus</i> indole positive	<b>R</b>
<i>Streptococcus faecalis</i>	<b>R</b>	<i>Haemophilus influenza</i>	+
<i>Enterococcus spp</i>	<b>R</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>R</b>
<i>Corynebacterium spp</i>	<b>R</b>	<i>Enterobacter spp.</i>	<b>R</b>
<i>Bordetella</i>	<b>R</b>	<i>Citrobacter spp.</i>	<b>R</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<b>R</b>	<i>Fusobacterium spp.</i>	+++
		<i>Bacteriodes spp</i>	+
		<i>Serratia</i>	<b>R</b>

Légende : R : CMI<sub>90</sub> > 32 µg/ml (Résistant) ; + : 16 < CMI<sub>90</sub> < 32 µg/ml (Peu sensible) ; ++ : 2 < CMI<sub>90</sub> < 8 µg/ml (Sensible) ; +++ : 0,2 < CMI<sub>90</sub> < 1 µg/ml (Très sensible) ; \* sauf pour les souches résistantes à la méticilline ; \*\* sauf pour *staphylococcus faecalis* ; \*\*\* sauf pour *Proteus* Indole positif

### 2.2.3. Pharmacocinétique

#### 2.2.3.1. Concentration minimale inhibitrice : CMI

La céfalexine est un antibiotique temps-dépendant. Pour être efficace, l'antibiotique temps-dépendant doit avoir une concentration au-dessus de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) le plus longtemps possible. Bien que le temps optimal au-dessus de la CMI n'ait pas été déterminé pour la plupart des céphalosporines chez les animaux de compagnie, en humaine et chez les animaux de laboratoire, la concentration plasmatique doit être au-dessus de la CMI pendant 50 % du temps pour les bactéries GRAM + et 60 à 70% pour les bactéries GRAM – (paroi plus épaisse) (61).

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) est la plus faible quantité d'antibiotique capable d'inhiber toute croissance bactérienne visible in vitro après 18 à 24 heures de contact (56).

Le tableau 5 résume la CMI des principaux germes rencontrés lors de pyodermites chez le chien.

Tableau 5 : Concentration minimale inhibitrice de la céfalexine pour différents pathogènes isolés en Europe et aux Etats-Unis chez le chien et le chat. (60)

	<i>S. intermedius</i> (270, Europe)*	<i>S. intermedius</i> (231, E-U)	<i>S. aureus</i> (36, Europe)	<i>E.Coli</i> (260, Europe) (223, E-U)	<i>Proteus</i> (71, Europe)	<i>Streptococcus</i> <i>spp</i> (27, Europe)
CMI <sub>50%</sub> en µg/ml	1	1	2	8	16	≤ 0.5
CMI <sub>90%</sub> en µg/ml	2	2	8	16	16	4
Répartition en µg/ml	≤ 0.5 - > 64	≤ 0.5 - 64	1 - > 64	2 - > 64	4 - 64	≤ 0.5 - 16

\* Le nombre de souches testées et la provenance sont mentionnés pour chaque pathogène.

#### 2.2.3.2. Absorption

L'absorption est l'étape permettant au médicament administré de passer dans la circulation générale.

La biodisponibilité est le pourcentage de molécules administrées atteignant la circulation générale. La biodisponibilité de la forme orale de la céfalexine varie dans la littérature de 57 à 70% chez le chien (62, 63). La céfalexine met environ 20 minutes avant d'atteindre la circulation générale (63).

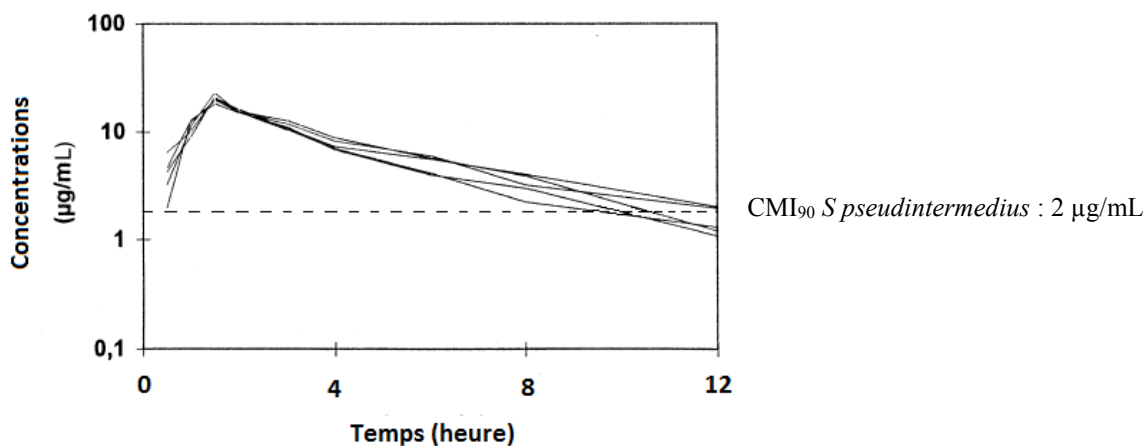
La concentration maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) de la céfalexine est de 20.3 µg/ml ± 1.7 après



une administration de 20 mg/kg per os (63). Le pic de concentration sérique est obtenu au bout d'1 heure  $\frac{1}{2}$  (63).

La concentration plasmatique de la céfalexine est au-dessus de la CMI<sub>90</sub> de *Staphylococcus pseudintermedius* pendant une dizaine d'heures environ.

Figure 3: Concentration sérique de la céfalexine après administration orale de 20mg/kg (63)



### **2.2.3.3. Distribution**

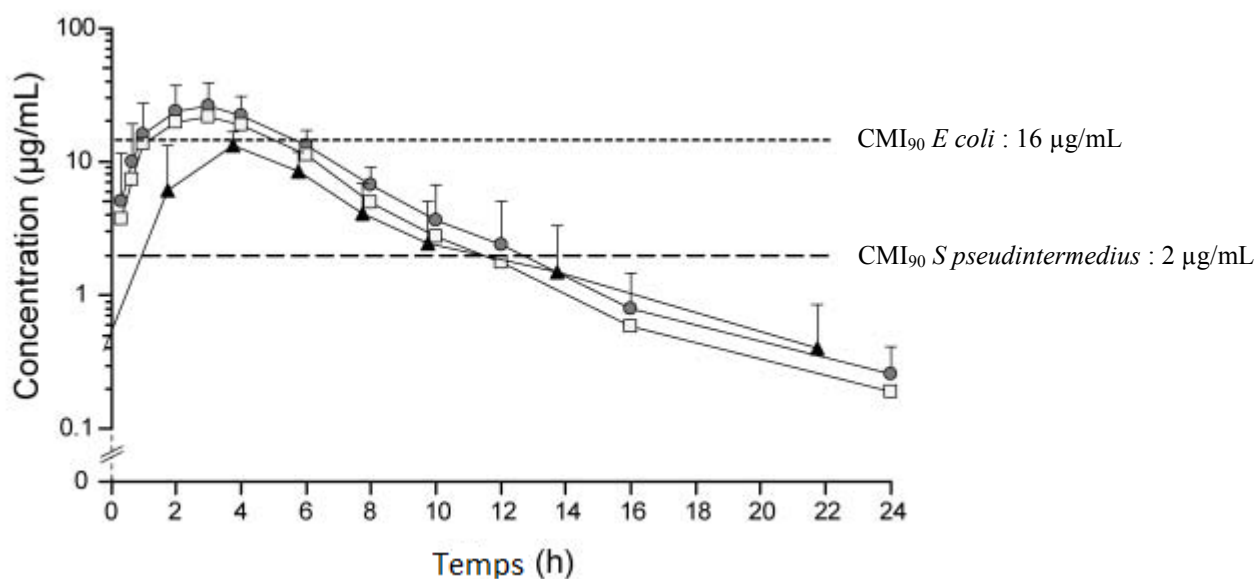
La distribution est le passage de la molécule du compartiment sanguin vers les tissus. Elle est essentielle à prendre en compte car selon Liu *et al* (64), les concentrations antibiotiques au niveau de la biophase sont responsables de l'effet antimicrobien et sont plus pertinentes que les concentrations sériques pour prédire l'efficacité thérapeutique. De plus, la fixation aux protéines plasmatiques est un critère important en pharmacocinétique étant donné que seule la fraction libre est active d'un point de vue pharmacologique. L'activité antimicrobienne dépend alors de la concentration libre en antibiotique et non de la concentration totale (65). La concentration libre en antibiotique au niveau de la biophase est donc le facteur permettant de prédire au mieux l'efficacité thérapeutique (65).

D'après Papich *et al*, (figure 4), la moyenne de la concentration libre de céfalexine au niveau interstitiel (donc au niveau de la biophase) dépasse la CMI<sub>90</sub> de *S. pseudintermedius* (2 µg/ml) pendant environ 12 heures après l'administration mais n'atteint pas la CMI<sub>90</sub> de *E. coli* (16 µg/ml) (65). Ceci justifie l'administration biquotidienne de la céfalexine lors de pyodermites afin d'avoir une concentration > CMI de *S. pseudintermedius* pendant le plus longtemps possible.

Cependant une étude a montré l'efficacité d'une seule dose quotidienne de 30 mg/kg de céfalexine dans le traitement de pyodermites superficielles chez le chien (66). Cette étude

justifie cette efficacité par le fait que la céfalexine est capable d'atteindre des doses élevées au niveau de la peau, particulièrement quand elle est administrée à des doses de 30 mg/kg 1 fois par jour contrairement à 2 doses de 15 mg/kg par jour. Il est possible que ce phénomène intervienne avec l'inflammation permettant une meilleure vascularisation du site d'infection (66). De plus, l'effet post-antibiotique (EPA) démontré *in vitro* (67) peut expliquer son efficacité prolongée (66). En effet, cette étude montre qu'après l'exposition à la céfalexine, il y a une suppression de la croissance de *Staphylococcus pseudintermedius* lors du retrait de cet antibiotique. Cet EPA augmente avec le temps d'exposition et la concentration en céfalexine et varie entre 0,7 et 3,3 heures. L'EPA peut s'expliquer par la persistance de liaisons entre la céfalexine et les protéines bactériennes malgré son retrait. *In vivo*, cela signifie que la céfalexine pourrait avoir sa concentration sous la CMI pendant un certain temps, sans risquer une croissance bactérienne (67). Cependant aucune donnée sur l'éventuelle sélection de souche résistante n'a été rapportée (56).

Figure 4: Courbe représentant la moyenne des concentrations de la céfalexine plasmatique totale (●), de la céfalexine au niveau interstitiel (▲) et de la céfalexine libre (□), après administration PO d'une dose de 25 mg/kg chez 6 chiens adultes. (Echelle logarithmique sur l'axe des ordonnées)(65)



Papich *et al* ont également permis de déterminer le % de la fixation de la céfalexine aux protéines plasmatiques, *in vitro* en se basant sur 3 échantillons pour des concentrations de 1µg/ml et 10µg/ml de céfalexine (65).

Tableau 6: Fraction de la céfalexine libre ou liée aux protéines plasmatiques, déterminée *in vitro* sur 3 échantillons pour chaque concentration

Concentration de céfalexine µg/ml	% céfalexine liée aux protéines plasmatiques	% céfalexine libre
1	25.94 ± 5.14	74.06
10	15.74 ± 6.4	84.26
Moyenne globale	20.84	79.16

Quand la fraction libre d'antibiotique est élevée, comme dans le cas de la céfalexine : la diffusion de l'antibiotique du compartiment sanguin vers les tissus est alors augmentée. Dans le cas de la céfalexine, la fraction liée est faible. Ceci aura un impact sur le temps de  $\frac{1}{2}$  vie qui sera alors faible. (53, 54)

Enfin le volume de distribution (=Vd) permet de quantifier la distribution d'un médicament dans l'organisme. L'étude menée par Papich *et al* (65) rapporte un Vd = 0.92 L/ kg ± 0.48 (moyenne obtenue sur 33 chiens à partir de plusieurs études)

#### **2.2.3.4.Métabolisme**

La céfalexine n'est pas métabolisée (55).

#### **2.2.3.5.Elimination**

La céfalexine est essentiellement éliminée par les reins (55, 61, 62). Carli *et al* ont montré que la valeur moyenne de la clairance est de 2.5 ml/min/kg (63), soit bien plus basse que le débit de filtration glomérulaire moyen rapporté chez les chiens ( 4,5 ± 2 ml/min/kg (68) ; 2,8 ± 0,96 ml/min/kg (69)) ce qui laisse suggérer une réabsorption tubulaire (63).

Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) est le temps nécessaire pour diminuer de moitié la quantité du médicament dans l'organisme. Papich *et al* obtiennent un  $t_{1/2}$  = 2,74 h ± 1,60 (moyenne obtenue sur 62 chiens à partir de différentes études) (65).

#### **2.2.3.6.Facteurs influençant la pharmacocinétique de la céfalexine :**

##### **2.2.3.6.1. Formulations**

Concernant les préparations *per os*, une étude a montré que la biodisponibilité variait selon la formulation. En effet l'utilisation de comprimés de céfalexine utilisant de l'hypromellose (HPMC) comme liant et du bicarbonate de sodium comme désintégrant permettrait une libération prolongée avec une biodisponibilité de 99,4% tandis qu'un comprimé à libération

prolongée de céfalexine standard aurait une biodisponibilité de 39.3% (70).

Cependant, dans une autre étude les auteurs ont comparé deux formulations A (céfalexine chlorhydrate dans de l'huile de tournesol) et B (céfalexine monohydrate dans de l'huile purifiée synthétique), administrées en intramusculaire à des doses de 10 mg/kg. Ils n'ont pas trouvé de différence significative des paramètres pharmacocinétiques entre ces deux formulations (71).

#### **2.2.3.6.2. Voie d'administration**

La voie d'administration chez le chien modifie les paramètres pharmacocinétiques de la céfalexine. En effet, la biodisponibilité est 25% plus basse après une administration *per os* qu'après une injection sous-cutanée ou intramusculaire. (72) De plus, le pic sérique intervient plus rapidement après une injection intramusculaire qu'après une injection sous-cutanée. Cette meilleure absorption peut s'expliquer par le fait que le territoire musculaire soit mieux perfusé (72). Enfin le temps de demi-vie est plus grand lors d'administration orale ( $t_{1/2} = 2,49$  heures  $\pm 0,29$ h en *per os* contre  $t_{1/2} = 1,33$ heure  $\pm 0,2$ h en intramusculaire) (63)

#### **2.2.3.6.3. Age**

La céfalexine met plus de temps à être absorbée chez les patients âgés (73). Ceci peut s'expliquer par la durée du transit qui augmente avec l'âge (73, 74). Cependant la biodisponibilité reste inchangée (73).

Le volume de distribution diminue également avec l'âge (73). La céfalexine étant une molécule polaire, la quantité d'eau diminuant avec l'âge il en résulte une moins bonne distribution (73, 74).

Enfin la céfalexine est éliminée plus lentement avec l'âge (73). Une explication est la diminution de la perfusion rénale, une diminution du débit de filtration glomérulaire et une perte de néphrons fonctionnels intervenant avec l'âge (73, 74).

#### **2.2.3.6.4. Sexe**

La céfalexine est éliminée plus lentement chez les chiennes entières que chez les mâles entiers (73). Les femmes ont un débit de filtration glomérulaire et une clairance plus faible que les hommes (74, 75). Ceci n'est pas le cas pour les chiens où une étude a montré que la clairance et la créatinine plasmatique étaient identiques pour les mâles et les femelles (75). Cependant, les auteurs ne précisent pas le stade physiologique de l'animal (stérilisation, oestrus, ...) ce qui aurait un impact sur l'effet sexe recherché (73).

### 2.2.3.6.5. Nourriture

La nourriture ne semble pas influencer l'absorption de la céfalexine. En effet deux études ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative des différents paramètres pharmacocinétiques de la céfalexine entre un chien à jeun et un chien nourri (76, 77).

## 2.3. Céfalexine : formulation et utilisation en médecine vétérinaire

### 2.3.1. Les différentes spécialités de la céfalexine :

#### 2.3.1.1. Les différentes spécialités en médecine vétérinaire des petits animaux de compagnie

Les différentes spécialités de céfalexine en médecine vétérinaire des animaux de compagnie sont résumées dans le tableau 9 ci-dessous :

Tableau 7: Les céfalexines disponibles sur le marché des petits animaux de compagnie (51, 78)

Dénomination du médicament (Detenteur d'AMM)	Principe actif	Forme pharmaceutique	Espèces cibles	Voie	Date d'AMM	Forme appétente
RILEXINE (VIRBAC)	céfalexine monohydrate 75 mg	Comprimé sécable	chien chat	VO	31 juillet 1992	Arôme foie de volaille
	céfalexine monohydrate 300 mg	Comprimé 300 mg	chien	VO	28 sept 1993	Arôme foie de volaille
	céfalexine monohydrate 600 mg	Comprimé 600 mg sécable	chien	VO	11 mai 2005	Arôme foie de volaille
	céfalexine sel de lysine 1g	Poudre à hydrater avec le diluant stérile avant injection	chien chat	SC IM IV	30 juin 1992	
CEFASEPTIN (SOGIVAL)	céfalexine monohydrate 75 mg	Comprimé sécable	chat	VO	22 dec 2010	Arôme foie de porc
	céfalexine monohydrate 300 mg	Comprimé quadrisécable	chien	VO	22 dec 2010	Arôme biscuit
	céfalexine monohydrate 750 mg	Comprimé quadrisécable	chien	VO	22 dec 2010	Arôme biscuit
CEPHACARE (ANIMALCARE)	céfalexine monohydrate 50 mg	Comprimé sécable	chien chat	VO	8 dec 2008	Arôme boeuf
	céfalexine monohydrate 250 mg	Comprimé sécable	chien	VO	8 dec 2008	Arôme boeuf
	céfalexine monohydrate 500 mg	Comprimé sécable	chien	VO	8 dec 2008	Arôme boeuf

THERIOS (SOGIVAL)	céfalexine monohydrate 60 mg	Comprimé sécable	chat	VO	29 mai 1996	Arôme H.C.A
	céfalexine monohydrate 75 mg	Comprimé sécable	chat	VO	12 juil 2010	Arôme Foie de porc
	céfalexine monohydrate 300 mg	Comprimé quadrisécable	chien	VO	4 août 1997	Arôme Biscuit
	céfalexine monohydrate 750 mg	Comprimé quadrisécable	chien	VO	23 nov 2004	Arôme Biscuit
TSEFALEN (I.C.F)	céfalexine monohydrate 500 mg	Comprimé pelliculé sécable	chien	VO	27 juil 2012	Non appétente
	céfalexine monohydrate 1g	Comprimé pelliculé sécable	chien	VO	27 juil 2012	Non appétente

### **2.3.1.2. Les différentes spécialités en médecine vétérinaire des animaux de production**

Les différentes spécialités de céfalexine en médecine vétérinaire des animaux de production sont résumées dans le tableau 10 ci-dessous :

Tableau 8 : Les céfalexines disponibles sur le marché des animaux de production (51, 78)

<b>Dénomination du médicament (Détenteur d'AMM)</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Espèce cible</b>	<b>Voie</b>	<b>Date d'AMM</b>
RILEXINE HL (VIRBAC)	céfalexine benzathine 375 mg	Suspension intra-mammaire	Bovin	Intra-mammaire	27 sept 1989
RILEXINE TRAITEMENT (VIRBAC)	Cefalexine monohydrate 200 mg	Suspension intra-mammaire	Bovin	Intra-mammaire	1 <sup>er</sup> oct 2010
UBROLEXIN (BOEHRINGER INGELHEIM)	Cefalexine monohydrate 200 mg Monosulfate de Kanamycine	Suspension intra-mammaire	Bovin	Intra-mammaire	25 août 2008

### **2.3.1.3. Les différentes spécialités en médecine humaine**

Les différentes spécialités de céfalexine en médecine humaine sont résumées dans le tableau 11 ci-dessous :

Tableau 9 : Les céfalexines disponibles sur le marché humain (79, 80)

<b>Dénomination du médicament (Détenant d'AMM)</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Cibles</b>	<b>Voie</b>	<b>Date d'AMM</b>
KEFORAL (EUROCEPT)	céfalexine monohydrate 500 mg	Comprimé pelliculé	Enfant Adulte	VO	21 mars 1983
	céfalexine monohydrate 1g	Comprimé pelliculé	Enfant Adulte	VO	21 mars 1983
	céfalexine monohydrate 250 mg	Poudre pour suspension buvable	Enfant Adulte	VO	21 mars 1983
	céfalexine monohydrate 500 mg	Poudre pour suspension buvable	Enfant Adulte		13 sept 1984
CEFACET (NORGINE PHARMA)	céfalexine monohydrate 500mg	Comprimé pelliculé sécable	Enfant Adulte	VO	31 août 1983
	céfalexine monohydrate 1g	Comprimé pelliculé sécable	Enfant Adulte	VO	20 déc 1983

### **2.3.2. Domaines d'utilisation**

#### **2.3.2.1. En médecine vétérinaire**

Chez les animaux de compagnie, la céfalexine est indiquée dans le traitement des infections respiratoires, gastro-intestinales, urogénitales, cutanées et des infections localisées des tissus mous causées par des bactéries sensibles à la céfalexine (78).

Chez les animaux de production, la céfalexine est indiquée dans les affections mammaires à germes sensibles à la céfalexine : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* (78).

#### **2.3.2.2. En médecine humaine**

La céfalexine est indiquée dans le traitement des angines, bronchites, les sinusites, les pneumopathies, les otites moyennes aiguës et les cystites (79).

### **3. Pharmacovigilance et effets indésirables/événements indésirables de la céfalexine.**

#### **3.1. Pharmacovigilance**

Dans cette partie, les éléments fondamentaux du système de pharmacovigilance vétérinaire en France seront restitués tels qu'ils sont énoncés dans le rapport de l'Anses en 2012 (81).

La pharmacovigilance vétérinaire permet la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché.

Cette surveillance en aval est nécessaire car les essais cliniques réalisés dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont effectués sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées. Il en découle alors que les effets indésirables susceptibles de survenir et les précautions d'utilisation mentionnés par l'AMM ne reflètent pas la réalité du « terrain » où la population traitée sera plus importante et où les conditions d'utilisation ne seront pas standardisées (81).

La pharmacovigilance vétérinaire concerne la surveillance des effets indésirables chez les animaux après administration de médicaments vétérinaires ou humains, des effets indésirables chez les humains après administration d'un médicament vétérinaire à un animal mais également des événements indésirables tels que la suspicion du manque d'efficacité, les risques éventuels sur l'environnement ainsi que la validité des temps d'attente (Tableau 10) (81).

Tableau 10: Les effets indésirables/ événements indésirables à déclarer, tiré de (8, 82)

Effet indésirable/ Evènement indésirable	Définition
Effet indésirable sur l'être humain	« Réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire » Article R5141-92 du CSP
Effet indésirable grave	« Effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité. » Article R5141-92 du CSP
Effet indésirable inattendu	« Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du RCP » Article R5141-92 du CSP
Effet indésirable attendu	Effet indésirable dont la nature, la gravité et l'effet concordent avec les mentions du RCP
Mésusage ou abus	« Utilisation en dehors des mentions du RCP. Usage d'un médicament vétérinaire d'une manière qui n'est pas



	conforme au RCP, notamment le mauvais usage ou l'abus grave du médicament » Article R5141-92 du CSP
Manque d'efficacité	Toute suspicion d'efficacité insuffisante d'un médicament vétérinaire par rapport à l'efficacité prévue
Validité du temps d'attente	Présence d'une quantité de résidus supérieurs à la LMR dans les produits de consommation malgré le respect du temps d'attente
Effet indésirable sur l'environnement	Tout effet qui soit à l'origine d'un désordre environnemental local ou plus étendu touchant la faune ou la flore.

Comme énoncé dans le rapport (81), l'efficacité de cette surveillance repose sur les déclarations des événements/effets indésirables qui sont faites aujourd'hui dans plus de 90 % des cas par les vétérinaires. Chaque déclaration fait l'objet d'un enregistrement et d'une expertise individuelle à la fois par les titulaires de l'AMM concernés et par les acteurs institutionnels que sont l'Anses-ANMV et le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL). Cette expertise individuelle permet d'associer au médicament cité dans la déclaration une note d'imputation qui définit à un temps « t » la probabilité du lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable observé (le système A B O N : Tableau 11). Les données transmises font ensuite l'objet d'une évaluation collective. Cette évaluation peut se dérouler au plan européen avec les experts des autorités compétentes des autres Etats européens et/ou au plan national, avec les experts de la Commission nationale des médicaments vétérinaires (81). « L'objectif de cette surveillance est de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates, pouvant aller de la modification du RCP à la suspension d'AMM. » (81).

Figure 5: Le système national de pharmacovigilance vétérinaire(81)

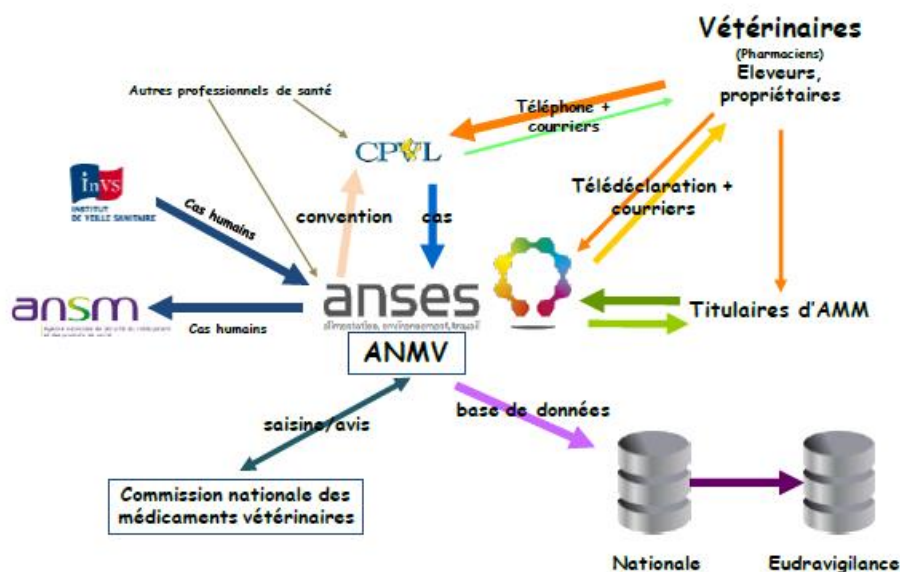


Tableau 11: Notation A B O N (8, 81)

Note d'imputation	Définition
A= Probable	Tous les critères suivant sont présents : -raisonnable correspondance dans le temps entre l'administration du médicament, la survenue et la durée des effets rapportés. -éléments cliniques cohérents, ou du moins plausibles, compte tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament. -aucune autre cause possible et un tant soit peu pertinente susceptible d'expliquer le cas.
B = Possible	L'imputabilité au médicament est l'une des plusieurs causes plausibles pouvant expliquer l'effet décrit, mais les données disponibles ne remplissent pas l'ensemble des critères justifiant une inclusion dans la catégorie A
O1 = Non concluant	Tous les cas où un lien avec le médicament ne peut être écarté mais où d'autres facteurs empêchent de conclure.
O = Non classable	Tous les cas où les données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité
N = Improbable	Tous les cas où des données suffisantes existent pour établir avec un degré raisonnable de certitude qu'une cause alternative et indépendante du médicament permet d'expliquer l'effet rapporté.

### **3.2. Les effets indésirables de la céfalexine recensés en médecine vétérinaire**

#### **3.2.1. Chez les petits animaux de compagnie**

Selon une étude menée par Kunkle *et al* (83) , la céfalexine serait le 3<sup>ème</sup> plus fréquent médicament *per os* à entraîner des effets secondaires chez le chien. Les principaux effets indésirables retrouvés chez les chiens et les chats sont des diarrhées et des vomissements (28, 61, 66, 78). Une baisse d'appétit et de la léthargie sont également rapportés (28, 66). De plus, des réactions allergiques et des réactions croisées avec d'autres bétalactamines peuvent arriver. Enfin de l'hyperthermie, de l'hématotoxicité et de la néphrotoxicité ont aussi été rapportées (61, 78).

#### **3.2.2. Chez les animaux de production**

Mis à part les contre-indications concernant l'hypersensibilité aux céphalosporines, aucun effet indésirable n'a été recensé chez les bovins (78).

### **3.3. Les effets indésirables de la céfalexine recensés chez l'homme**

Chez l'homme, plusieurs effets ont été répertoriés (55, 58, 79, 84) :

- manifestations allergiques avec des éruptions cutanées, de la fièvre, un choc anaphylactique, de l'œdème de Quincke, un prurit anogénital,
- très exceptionnellement un érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell,
- manifestations hématologiques: éosinophilie, thrombopénie, leucopénie qui sont réversibles à l'arrêt du traitement, anémie hémolytique,
- effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements. De rares cas de colite pseudomembraneuse ont également été rapportés,
- manifestations hépatiques telles que l'élévation transitoire des transaminases ASAT et ALAT, une atteinte hépatique, de l'ictère,
- Une néphrotoxicité a été rapportée avec quelques cas rares de néphrites interstitielles,
- Enfin, un usage prolongé du médicament peut entraîner un phénomène de résistance.

### **3.4. Evènement indésirable : l'inefficacité thérapeutique de la céfalexine**

#### **3.4.1. Mécanisme de résistance bactérienne à la céfalexine**

##### **3.4.1.1. Modification de la structure des PFP**

La principale illustration de ce mécanisme de résistance à la céfalexine peut se voir avec les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline. Cette résistance est due à l'acquisition d'une cassette chromosomique (SCCmec) qui porte le gène mecA. Ce dernier code une protéine membranaire additionnelle de haut poids moléculaire (PFP 2a) ayant une très faible affinité pour toutes les bêtalactamines ce qui diminue leur action inhibitrice. (55, 85, 86).

L'émergence récente de souches de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pseudintermedius* résistantes à la méticilline (SARM et SPRM respectivement) posent un réel problème de santé publique.

*Staphylococcus pseudintermedius* est le principal agent pathogène isolé chez le chien lors de pyodermites. Son importance zoonotique est cependant moins importante que *Staphylococcus aureus* (87). En effet même s'il existe une possible transmission du chien vers l'homme par contact, *Staphylococcus pseudintermedius* est rarement un agent pathogène en humaine. Cependant, un potentiel risque indirect serait la transmission de gènes de résistances de SPRM à des staphylocoques pathogènes humains (88).

*Staphylococcus aureus* représente en revanche un plus grand danger zoonotique. En effet même s'il est moins souvent impliqué en médecine vétérinaire, c'est un agent commensal chez

l'homme qui peut devenir un important pathogène et qui peut être transmis de l'homme au chien mais également du chien vers l'homme lors de contacts (89, 90). Chez les chiens le taux de portage de SARM varie de 0,7% au Portugal (91) à 2,3 à 9% au Royaume Uni (32, 89, 92).

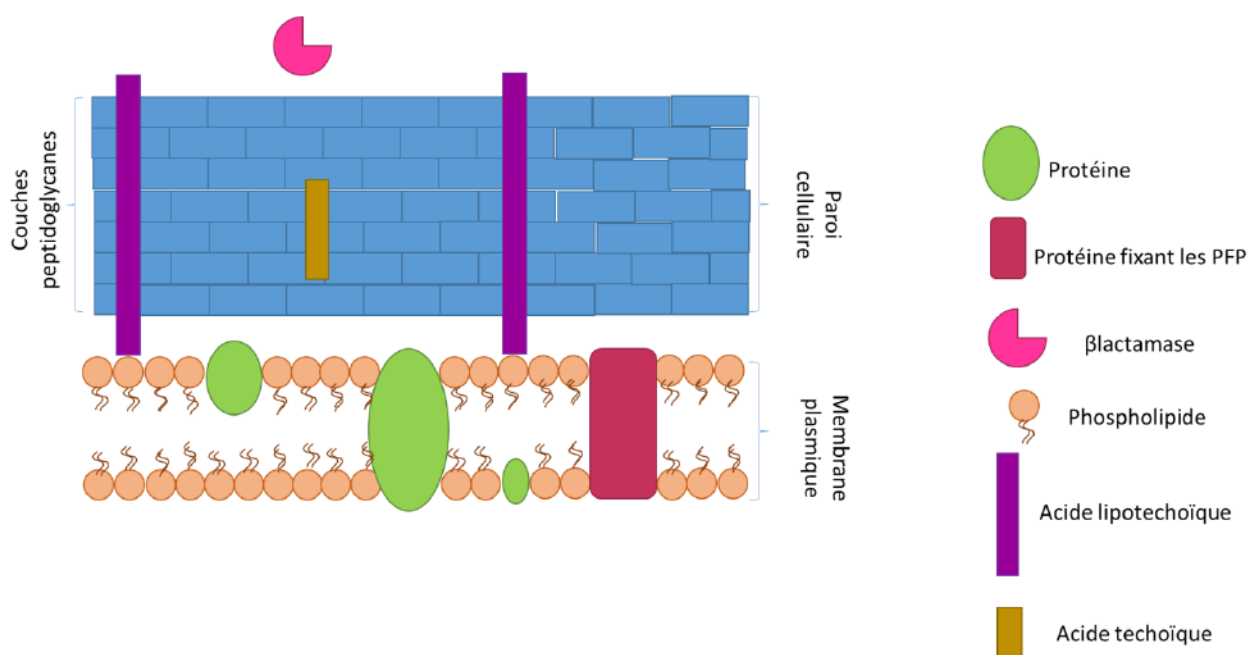
La prévalence de souches de staphylocoques résistantes à la méticilline varie selon les études dans les années 2000 en Europe de 0% à 23% (41, 85, 93–95). C'est le cas en France en 2002 où sur 50 souches de *Staphylococcus intermedius* provenant de chiens ayant une pyodermite, aucune n'était résistante à la méticilline (93).

Une étude en Espagne a montré que la prévalence de souches de staphylocoques résistantes à la méticilline augmentait lorsque les animaux étaient atteints de pyodermite récurrente et qu'ils avaient été traités préalablement avec des antibiotiques sur une longue durée. 7,5 % de souches de staphylocoques étaient résistantes à la méticilline chez des chiens atteints de pyodermite traités pour la 1<sup>ère</sup> fois contre 18,2 % chez des chiens déjà traités pour pyodermes récurrentes (85).

### 3.4.1.2. Incapacité de pénétrer jusqu'au site d'action

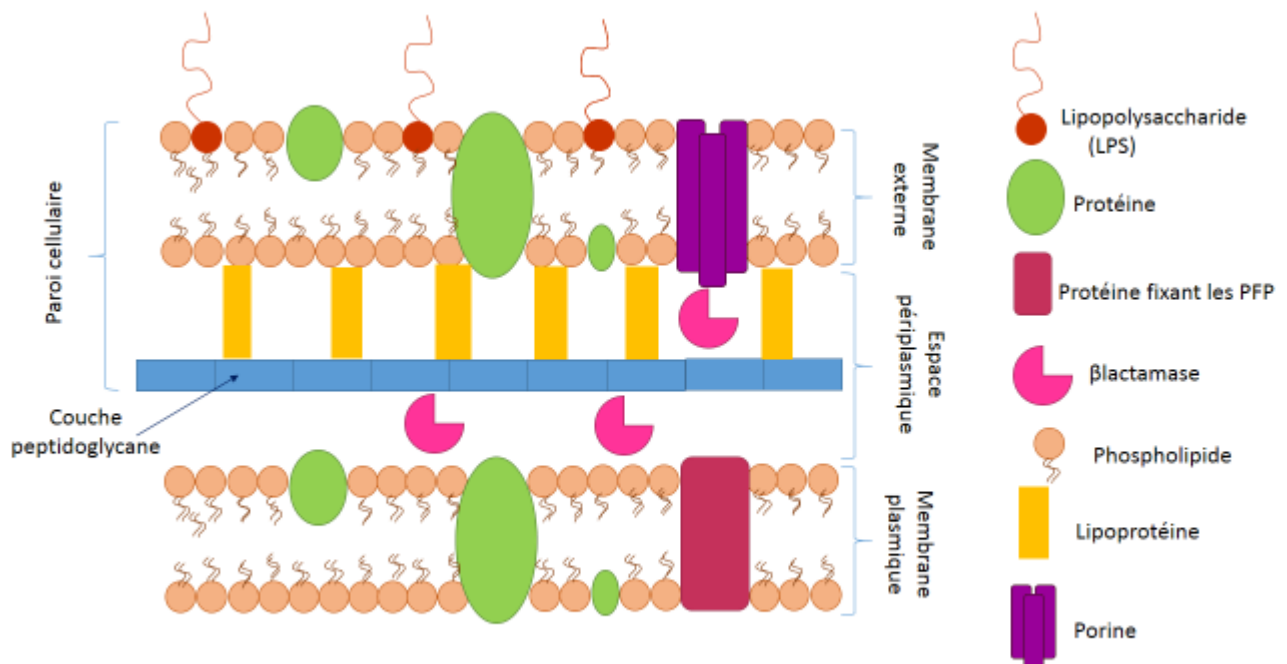
D'autres cas de résistance bactérienne à la céfalexine proviennent de leur incapacité de pénétrer jusqu'à son site d'action (41, 46). Chez les bactéries GRAM+, le peptidoglycane est très proche de la surface de la cellule (figure 6), les céphalosporines peuvent donc atteindre les PFP localisées dans la membrane plasmique. Il n'y a donc pas de problème dans ce cas-là.

Figure 6: Paroi d'une bactérie GRAM+



Ceci est en revanche différent pour les bactéries GRAM- qui présentent une autre structure (figure 7) : la membrane plasmique est recouverte par une membrane externe. Cette dernière fonctionne comme une barrière impénétrable pour quelques antibiotiques. Le passage des antibiotiques se fera uniquement à travers les porines. Cependant le nombre de porines varie selon les bactéries. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* est intrinsèquement résistante aux céphalosporines à cause d'un manque important de porines (53, 55).

Figure 7: Paroi d'une bactérie GRAM-



### 3.4.1.3. Destruction des céphalosporines par les enzymes bactériennes.

Les β-lactamases sont des enzymes produites par les bactéries, capables d'inactiver les β-lactamines en hydrolysant le cycle β-lactame. Les bactéries gram positif produisent une grande quantité de β-lactamases excrétée à l'extérieur de la cellule. Chez les bactéries gram négatif, les β-lactamases sont produites en faible quantité mais elles se situent dans l'espace périplasmique. Or, les enzymes nécessaires à la synthèse de la paroi de la bactérie sont situées à la surface externe de la membrane plasmique, ce qui fait que ces β-lactamases produites par les bactéries gram négatif sont situées pour assurer une protection optimale de la bactérie. Leur production correspond de loin au mécanisme de résistance aux céphalosporines le plus fréquent chez les bactéries GRAM- (51, 55). Il existe différentes β-lactamases avec pour chacune une spécificité de substrat différente. Les céphalosporinases et les β-lactamases à spectre étendue (BLSE) sont les β-lactamases qui ont une action sur la céfalexine (51, 53, 55).

Les gènes bactériens codant les céphalosporinases ont deux origines possibles : une origine plasmidique et une origine chromosomique (51, 53). En ce qui concerne les BLSE, les gènes codant les  $\beta$ -lactamases sont majoritairement portés par les plasmides qui peuvent se transférer d'une bactérie à l'autre (51, 53).

#### **3.4.2. Taille de l'inoculum**

L'efficacité des céphalosporines diminue avec la taille de l'inoculum. En effet, plus la population bactérienne augmente, moins ces antibiotiques seront puissants. Ceci est due à trois facteurs : un plus grand nombre de bactéries à l'origine de mutation spontanée entraînant l'émergence d'une population résistante, une plus grande quantité d'enzymes détruisant les céphalosporines et de  $\beta$ -lactamases produites, le stade de croissance de la culture bactérienne (55).

#### **3.4.3. Facteurs physico-chimiques**

La présence de protéines, du pus, un pH abaissé ou une faible pression d'oxygène ne réduisent pas notablement l'aptitude des antibiotiques  $\beta$ -lactames à tuer les bactéries. Cependant, les bactéries qui survivent à l'intérieur des cellules de l'hôte sont protégées des effets des antibiotiques  $\beta$ -lactames (55).

#### **3.4.4. Dosage et durée du traitement**

Un sous dosage ou un traitement trop court peut aboutir également à une inefficacité (34, 55).

**DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROSPECTIVE A L'ENVT DES EFFETS  
INDESIRABLES DE LA CEFALOXINE ADMINISTREE CHEZ LES CHIENS  
ATTEINTS DE PYODERMITE**

**1. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de l'étude est de répertorier les EI observés lors d'administration orale de céfalexine dans le cadre du traitement des pyodermites du chien. L'étude est une étude prospective, ouverte, basée sur le recueil précis des EI par le propriétaire tout au long de la phase de traitement, encadré par le clinicien prescripteur lors des suivis. L'objectif secondaire est d'établir des corrélations éventuelles d'EI avec des situations particulières :

- race
- durée de traitement
- moment de l'administration du médicament par rapport au repas
- modalité d'administration
- spécialité
- âge
- sexe...

**2. Matériel et méthodes**

**2.1. Population étudiée**

L'étude s'est déroulée sur une période de 20 mois (octobre 2013-juin 2015), au CHUV de l'INP-ENVT, dans l'unité de dermatologie.

**2.2. Critères d'inclusion**

- L'inclusion du cas était subordonnée à la signature du consentement éclairé par le propriétaire (Annexe 1).
- Seuls les chiens ont été inclus.
- Les animaux recrutés avaient fait l'objet d'un diagnostic de pyodermite (superficielle ou profonde) sur la base de l'examen dermatologique et de la mise en évidence d'éléments bactériens à l'examen cytologique de prélèvements cutanés. L'examen bactériologique était facultatif, laissé à la libre décision du clinicien.
- Les animaux de tout âge, sexe pouvaient être inclus.
- Les animaux faisant l'objet de prescription d'autres médicaments pouvaient être inclus. Les traitements concomitants étaient alors répertoriés.

La durée du traitement et le choix de la spécialité étaient laissés à l'appréciation du clinicien. La dose était comprise entre 15 et 30 mg/kg q12h.

### **2.3. Critères d'exclusion**

- Les animaux dont les propriétaires ne pouvaient pas assurer le suivi quotidien des EI.
- Les animaux dont le suivi n'était pas possible à l'ENVT.

### **2.4. Nombres d'animaux**

L'objectif est d'inclure le maximum de chiens sur la période de l'étude.

### **2.5. Méthode de collecte des données**

Pour recueillir les résultats, un cahier de suivi était remis au propriétaire. Il figure en annexe 2 et est rédigé comme suit :

- *une page de présentation avec la description de la prescription :*

- o poids du chien, spécialité, dosage, nombre de comprimés à administrer 2 fois par jour, la durée du traitement.
- o le nombre de médicaments délivrés ainsi que le numéro de lot
- o les dates des prochains rendez-vous

- *33 pages qui devaient être remplies par le propriétaire :*

Chaque page représente un jour de traitement et contient :

- o un tableau avec des cases à cocher (de 6h à 22h) au moment de :
  - l'administration du repas,
  - l'administration des comprimés
  - l'apparition des effets secondaires.

Les heures choisies vont de 6h à 22h afin de couvrir toute la journée et de tenir compte des propriétaires qui se lèvent tôt et/ou qui se couchent tard et qui donnent les repas de l'animal et le traitement à ce moment.

- o des cases à cocher précisant la modalité d'administration du traitement :
  - médicament enfoncé dans la gorge,
  - mélangé avec un peu de nourriture,
  - mélangé avec le repas
  - la prise manquée le cas échéant.

o des cases à cocher précisant ce qu'a fait le propriétaire lors de l'apparition des effets secondaires :

- arrêt du traitement (pouvant expliquer une inefficacité ultérieure),



- nouvelle administration du médicament (pouvant expliquer la persistance des effets secondaires),
- diète,
- changement d'alimentation...

- 1 fiche « autres prescriptions » pour indiquer les traitements concomitants.

- 2 fiches « cliniciens » pour les visites de contrôles.

Ces fiches présentent :

- o des cases à cocher pour
  - l'évaluation des efficacités clinique, bactériologique, cytologique du traitement
  - la perception d'efficacité du propriétaire
  - évaluer des EI éventuellement provoqués par des traitements concomitants.

## **2.6. Méthode d'analyse des données**

Les résultats sont analysés par des statistiques descriptives. Un test khi deux a été effectué lorsque les effectifs le permettaient, le seuil de signification étant de 5%.

## **2.7. Déclaration des EI**

Les EI constatés ont été déclarés au fur et à mesure par voie électronique à l'ANMV en utilisant le formulaire disponible sur le site (<http://www.ansespro.fr/notificationMV/>) (Annexe 3)

## **3. Résultats**

### **3.1. Etude de la population**

#### **3.1.1. Répartition des races dans la population**

La population étudiée est constituée de 21 chiens et comprend 15 races. La race la plus fréquemment retrouvée dans la population est le bouledogue Français (3 chiens). Le berger allemand, le Golden Retriever, le Bull terrier et le dogue argentin constituent les autres races les plus retrouvées dans la population (2 chiens pour chaque).

Tableau 12 : Répartition des races

<b>Races</b>	<b>Nombre</b>
Bouledogue français	3
Berger allemand	2
Bull terrier	2
Dogue argentin	2
Golden Retriever	2
Berger australien	1
Bouledogue anglais	1
Bouvier bernois	1
Boxer	1
Braque de Weimar	1
Cane Corso	1
Caniche nain	1
Lhasa Apso	1
Croisé pinscher	1
Yorkshire	1
<b>Total</b>	<b>21</b>

### **3.1.2. Répartition des âges de la population**

Les âges de la population varient de 0,3 à 10,1 ans. La médiane des âges de la population est de 4,3 ans. La moyenne et l'écart type des âges de la population sont respectivement de 4,5 ans et 2,8 ans.

### **3.1.3. Répartition du sexe dans la population**

On retrouve quasiment autant de mâles que de femelles au sein de la population étudiée. En effet les mâles constituent 12/21 (57,1%) des chiens de la population, tandis que les femelles représentent 9/21 (42,9%) des chiens étudiés.

### **3.1.4. Répartition du statut physiologique dans la population**

La plupart des chiens de cette population sont entiers : 16/ 21 (76,2%). Seulement 5/21 (23,8%) des chiens sont stérilisés.

### **3.1.5. Répartition du poids dans la population**

Les poids de la population étudiée varient de 2,6 kg à 45 kg. La médiane est de 28 kg. La population étudiée pèse en moyenne 24,5 kg et a un écart type de 13 kg

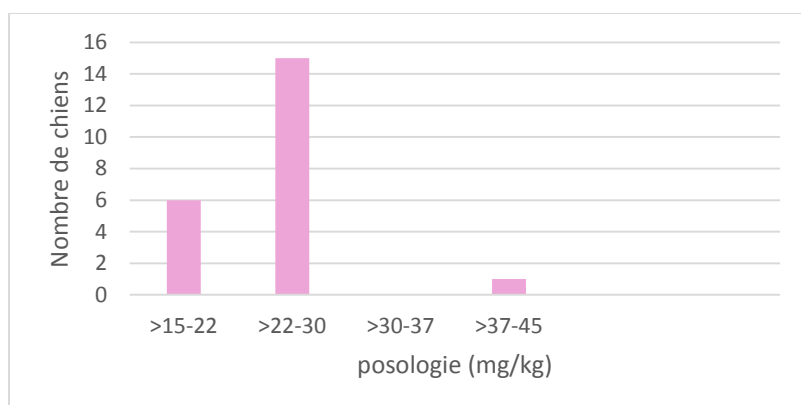
### **3.1.6. Répartition des posologies dans la population**

La posologie moyenne des chiens étudiés est de 24 mg/kg, l'écart type est de 5.

6/21 chiens (29%) ont reçu une posologie comprise entre 15 et 22 mg/kg. 15/21 chiens (71%) ont reçu une posologie comprise entre 22 et 30 mg/kg.

Une erreur de prescription/administration a été commise : 1 chien a reçu deux fois la dose normale deux fois par jour pendant 28 jours (44,2 mg/ kg à chaque administration).

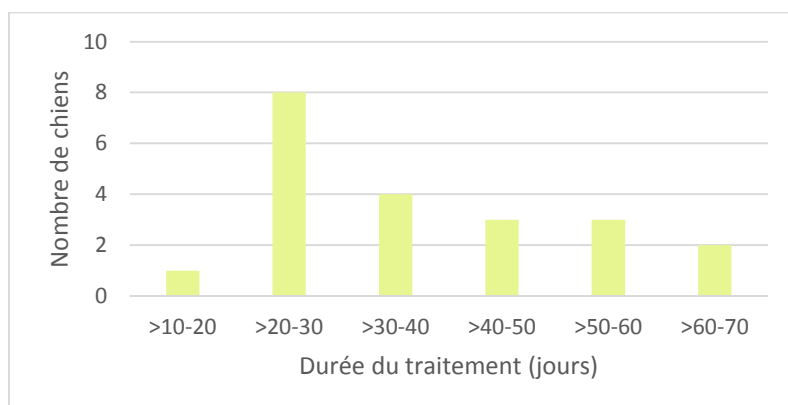
**Figure 8: Répartition des posologies au sein de la population**



### **3.1.7. Durée du traitement**

La durée de traitement varie de 11 jours à 62 jours au sein de la population. La durée moyenne du traitement au sein de la population est de 36,5 jours ; l'écart type est de 14,3. La médiane de la durée du traitement est de 33 jours.

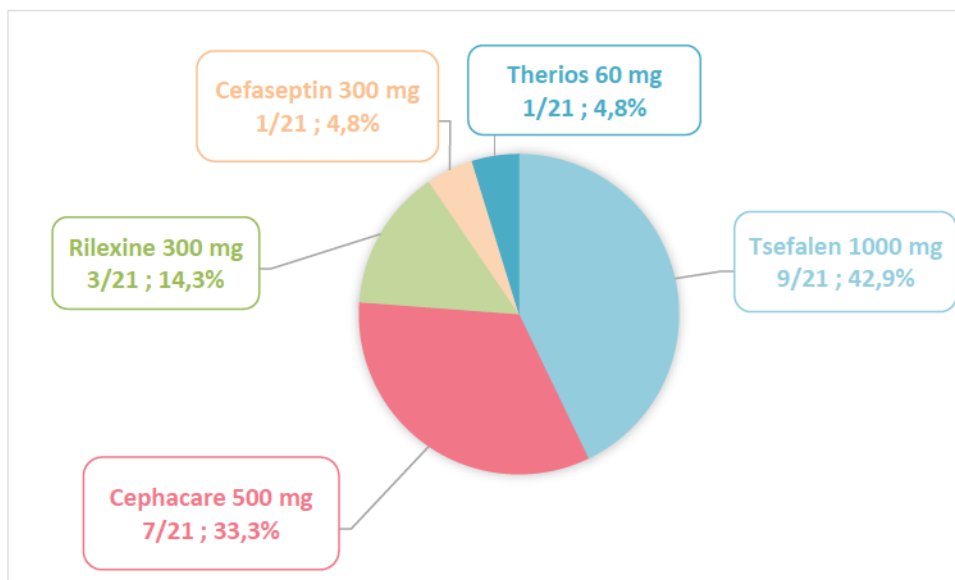
**Figure 9: Répartition de la durée du traitement dans la population**



### **3.1.8. Les différentes spécialités utilisées**

Les spécialités les plus utilisées dans la population sont le Tsefalen 1000 mg (9/21 soit 42,9%), le Cephacare 500 mg (7/21 soit 33,3%) et la Rilexine 300 mg (3/21 soit 14,3%)

Figure 10: Répartition des spécialités utilisées au sein de la population



### **3.2. Les effets indésirables/événements indésirables**

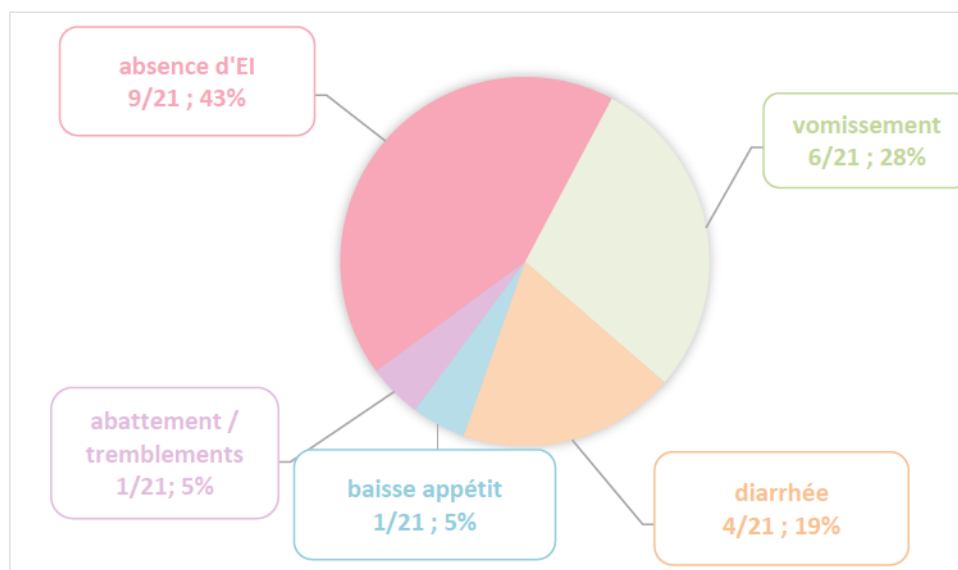
#### **3.2.1. Effets indésirables décrits par les propriétaires**

12/21 propriétaires (57%) ont signalés des effets indésirables sur leur animal.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les vomissements : ils représentent 6/12 soit 50% des effets indésirables déclarés par les propriétaires et concernent 6/21 chiens soit 28% de la population totale.

Les diarrhées représentent 4/12 soit 33% des effets indésirables déclarés par les propriétaires et concernent 4/21 chiens soit 19% de la population totale.

Figure 11 : Répartition des effets indésirables au sein de la population



### 3.2.2. Imputations

Parmi les effets indésirables décrits par les propriétaires l'abattement/tremblements sont des effets non attendus. Les autres effets indésirables : vomissement, diarrhée et perte d'appétit sont des effets secondaires attendus de la céfalexine.

Tableau 13: Les types d'effets indésirables recensés au sein de la population étudiée.

EI décrit	Type d'EI	Nombre survenue
Vomissement	EI attendu	6
Diarrhée	EI attendu	4
Baisse appétit	EI attendu	1
Abattement/ tremblements	EI non attendu	1

Sur les 12 déclarations faites à l'ANSES, le rôle de la céfalexine dans la survenue de ces effets indésirables a été imputée A « Probable » dans 2 cas seulement et B « Possible » dans 7 cas. Il a été imputé O « Non classable » dans 3 cas.

Tableau 14: L'imputation de la céfalexine concernant les EI

imputation	nombre
A	2
B	7
O1	0
O	3
N	0

### **3.2.3. Comparaison des imputations de la population avec celles répertoriées par l'ANMV**

Tableau 15: L'imputation de la céfalexine concernant les effets indésirables recensés au sein de l'ANMV et au sein de la population pendant la durée d'étude.

Imputations	Nombre total des déclarations à l'ANMV	Nombre des déclarations dans la population	% des déclarations dans la population	Nombre des autres déclarations à l'ANMV	% des autres déclarations à l'ANMV
A - Probable	13	2	17%	11	26%
B- Possible	18	7	58%	11	26%
O- Non classable O1- Non concluant	20	3	25%	17	41%
N-Improbable	3	0	0%	3	7%

Sur les 55 déclarations faites à l'ANMV pendant la période d'étude, 1 manque d'efficacité de la céfalexine a été enregistré. Les 54 autres déclarations qui comprennent les 12 déclarations réalisées au sein de la population étudiée ont pu attribuer une imputation à la céfalexine.

Le rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables a été imputée A « Probable »/ B « Possible » dans 75% des cas dans la population étudiée contre seulement 52% des cas pour les autres déclarations réalisées à l'ANMV. De plus pour les autres déclarations réalisées à l'ANMV, le rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables a été imputé O « Non classable »/ O1 « Non concluant »/ N « Improbable » dans 48% des cas contre seulement 25% dans notre population étudiée. Ceci peut s'expliquer par le fait que le carnet distribué au sein de notre étude permet au propriétaire de noter la posologie, la spécialité, le numéro de lot, les moments d'administration du médicament, du repas ainsi que la nature, la durée et le moment d'apparition des effets indésirables. Tout ceci a alors pu être retranscrit lors des déclarations à l'ANMV et a pu ainsi améliorer la qualité des déclarations. En effet, dans beaucoup de cas les déclarations sont incomplètes (nom erroné, absence de posologie, pas de description de l'EI, pas de délai mentionné entre l'administration du médicament et l'apparition de l'EI) aboutissant alors à une imputation O ou O1.

Un test Khi deux a alors été réalisé afin de savoir si l'imputation de la céfalexine comme A « Probable » / B « Possible » était significativement plus importante dans notre population étudiée que dans les autres déclarations faites à l'ANMV. La pvalue étant de 0,05 le test Khi

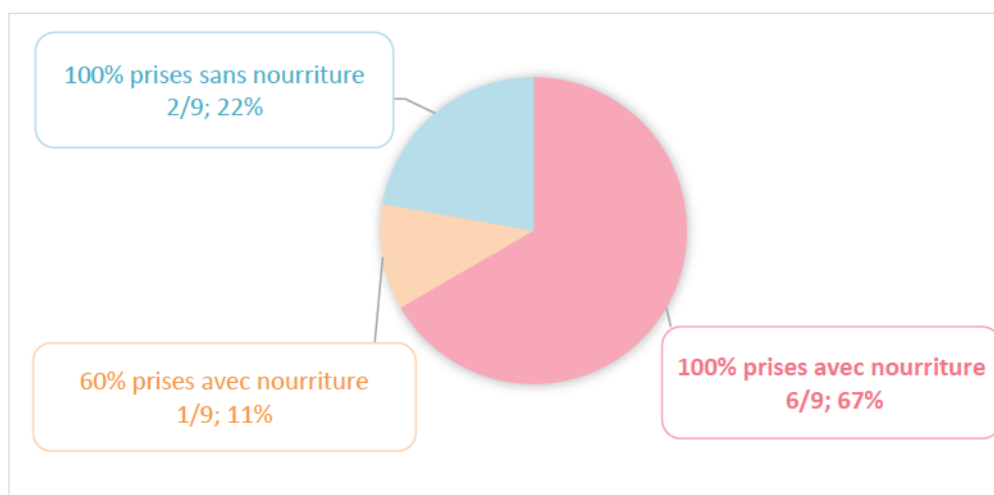
n'a pas permis pas de confirmer que les déclarations réalisées lors de notre étude augmentaient de manière significative la note d'imputation.

### **3.2.4. Nourriture et EI/ Nourriture et habitude des propriétaires**

#### **3.2.4.1. Effet nourriture**

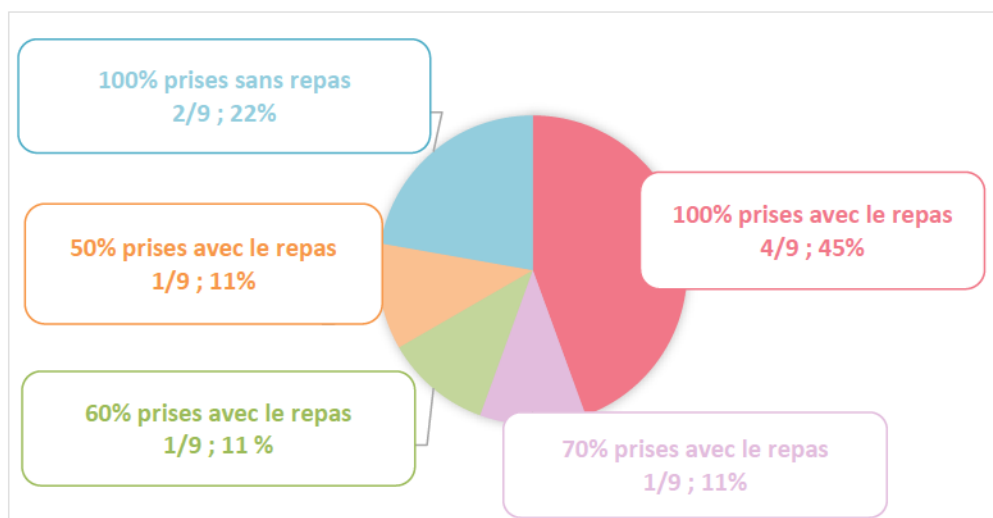
Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 6 (67%) ont eu lieu alors que le médicament était systématiquement administré avec de la nourriture, 2 (22%) ont eu lieu quand le médicament était administré sans nourriture. Enfin, 1 (11%) a eu lieu lorsque le médicament était associé 60% du temps à de la nourriture

**Figure 12: Répartition de la prise de nourriture au moment de l'administration médicamenteuse en cas d'EI**



Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 4 (45%) ont eu lieu alors que le médicament était systématiquement administré avec le repas.

Figure 13: Répartition de la prise de repas au moment de l'administration médicamenteuse en cas d'EI



#### **3.2.4.2. Effet modalité d'administration**

Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue de ces effets indésirables, 5 (56%) ont eu lieu lors d'administration non forcée, 4 (44%) ont eu lieu lors d'administration forcée.

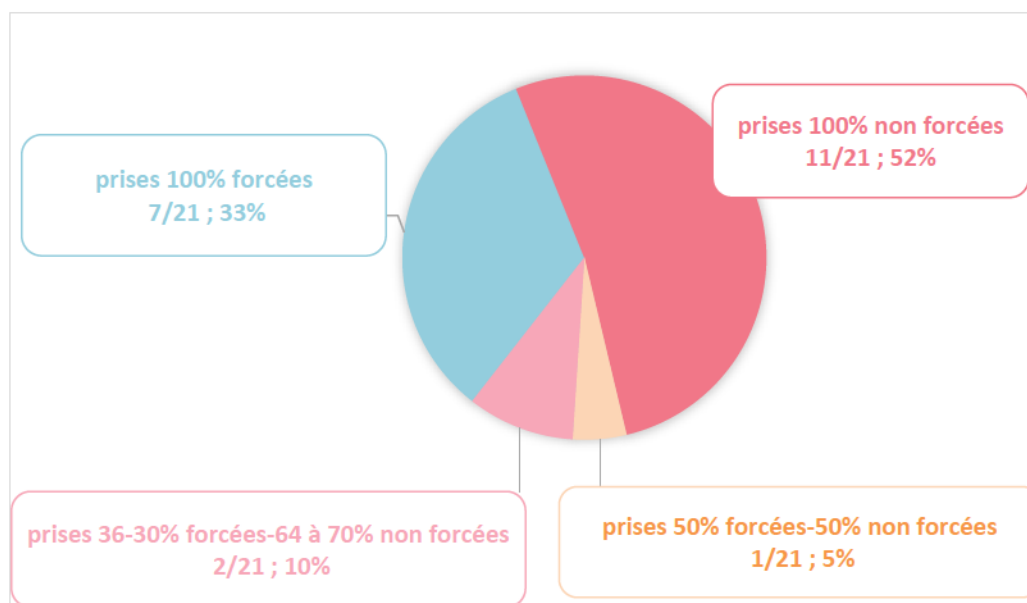
#### **3.2.4.3. Habitude des propriétaires concernant la nourriture**

##### **3.2.4.3.1. Modalités d'administration : prises forcées/ non forcées**

La majorité des propriétaires (11/21 soit 52%) ont tendance à administrer le médicament de manière non forcée. Le médicament peut être donné seul (le chien le croque tout seul) ou mélangé avec de la nourriture. 7/21 soit 33% des propriétaires mettent le médicament au fond de la gueule de l'animal (prise médicamenteuse forcée). Trois propriétaires ont alterné les prises forcées et non forcées dont un de manière équitable et deux avec des prises non forcées en majorité.



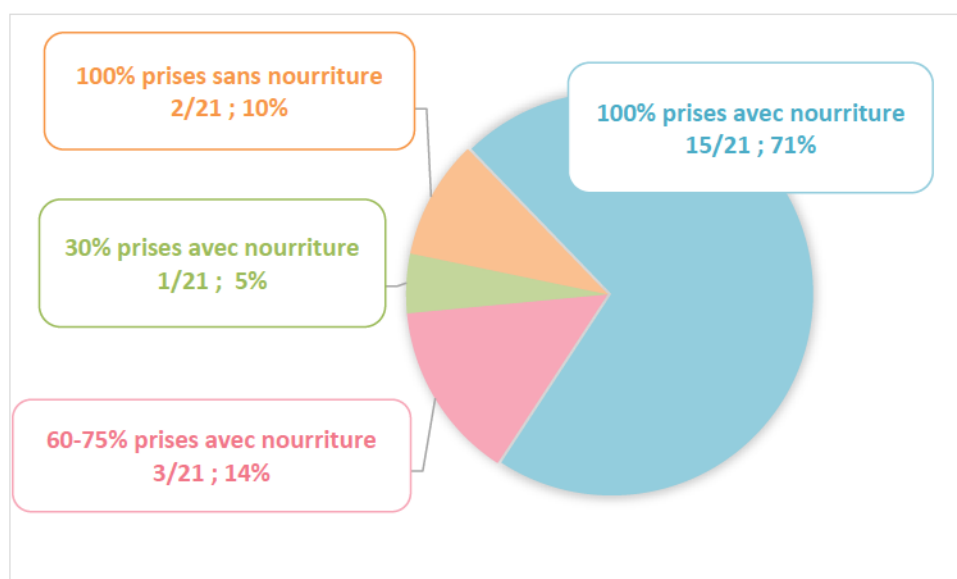
Figure 14 : Répartition des modalités d'administrations médicamenteuses



#### **3.2.4.3.2. Modalités d'administration : avec ou sans nourriture**

71% des propriétaires (15/21) donnent systématiquement le médicament avec de la nourriture (soit au moment du repas, soit avec un petit bout d'alimentation). Parmi eux, 60% (9/15) ont toujours administré le traitement au moment du repas. 10% des propriétaires (2/21) ont systématiquement donné le médicament sans nourriture. Enfin, les 4 propriétaires restant ont alterné les prises avec et sans nourriture.

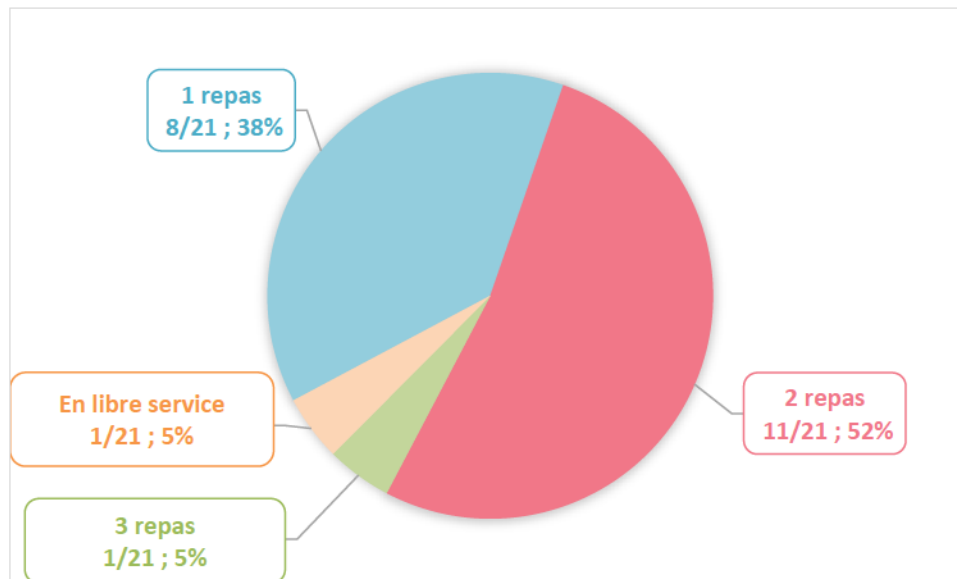
Figure 15: Répartition des modalités d'administrations médicamenteuses



### 3.2.4.3.3. Nombre de repas par jour

La grande majorité des propriétaires de la population étudiée donnaient 2 repas par jour (52%) ou 1 repas par jour (38%). Seulement un propriétaire administrait 3 repas par jour à son animal et un seul donnait à manger en libre service à son chien.

Figure 16: Répartition du nombre de repas par jour au sein de la population étudiée



### 3.2.5. Effet race

Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 3 ont eu lieu chez des Bouledogues Français (33%), 2 ont eu lieu chez des Golden Retriever (22%). Les 4 autres races concernées sont le Bouledogue Anglais, le Cane Corso, le Lhasa Apso et le Bouvier Bernois.

### 3.2.6. Effet sexe

Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 3 ont eu lieu chez des femelles, 6 ont eu lieu chez des mâles. Les effets indésirables sont donc plus fréquents chez les mâles que chez les femelles. Or notre population est elle-même constituée de plus de mâles (12/21 soit 57%) que de femelles (9/21 soit 43%). Un test Khi deux a alors été réalisé afin de savoir si la survenue des effets indésirables pouvait être due à un effet « sexe ». La pvalue étant de 0,45 (donc  $>0,05$ ), le test Khi deux n'a pas permis de prouver que les mâles sont plus sensibles à la céfalexine que les femelles.

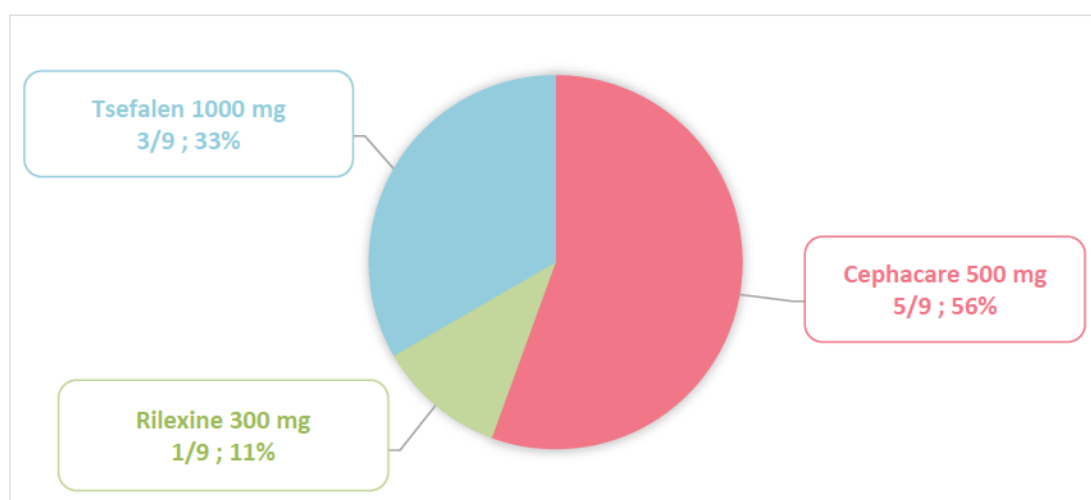
### 3.2.7. Effet posologie

Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 6 (67%) ont eu lieu chez des animaux ayant reçu une posologie supérieure à 22 mg/ kg dont un ayant reçu 44,2 mg/ kg (erreur d'administration/ prescription).

### 3.2.8. Effet spécialité

Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 5 (56%) ont eu lieu avec l'utilisation du Cephacare 500 mg, 3 (33%) ont eu lieu avec l'utilisation du Tsefalen 1000 mg et 1 (11%) a eu lieu avec l'utilisation de la Rilexine 300 mg. Le Cephacare 500 mg, le Tsefalen 1000 mg et la Rilexine 300 mg sont les spécialités les plus retrouvées lors d'apparition d'EI dans notre étude. Ce sont également les 3 spécialités les plus rencontrées dans notre population (respectivement 33%, 43% et 14%). Afin de savoir si la spécialité influe sur l'apparition des effets indésirables, un test Khideux a été réalisé. Pour le Cephacare (pvalue = 0,06), le Tsefalen (pvalue= 0,45) et la Rilexine (pvalue= 0,72), le test Khideux n'a pas permis de prouver que ces spécialités influent sur la survenue des EI. Cependant avec une population plus importante, un effet spécialité aurait peut-être pu être prouvé.

Figure 17: Répartition des spécialités en cas d'EI



### 3.2.9. Efficacité thérapeutique

Sur les 21 chiens étudiés, 17 (81%) ont présenté une guérison clinique à l'issue du traitement. Pour les 4 chiens (19%) présentant une amélioration clinique à l'issue du traitement, la prise en

charge s'est ensuite faite uniquement à l'aide de topiques. Aucune inefficacité thérapeutique n'a été remarquée/ rapportée.

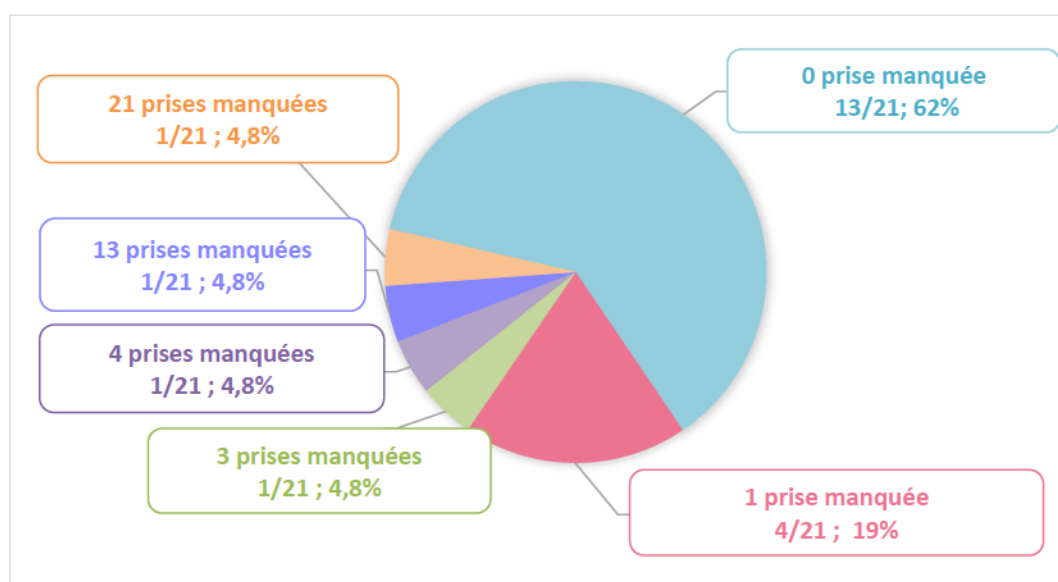
Les propriétaires ont noté une amélioration clinique au cours du traitement : 7 /21 propriétaires (33%) ont noté que leur chien présentait une amélioration clinique dans les 7 premiers jours de traitements, 11/21 (52%) dès les 8-15 jours de traitement et 3/21 (14%) entre 16 et 21 jours de traitement.

### **3.3. Observance**

#### **3.3.1. Prises manquées**

Sur les 21 propriétaires, 13 (64%) ont parfaitement administré le traitement et 4 (19%) ont oublié une seule prise. Les 4 autres propriétaires ont oublié 3, 4, 13 et 21 administrations.

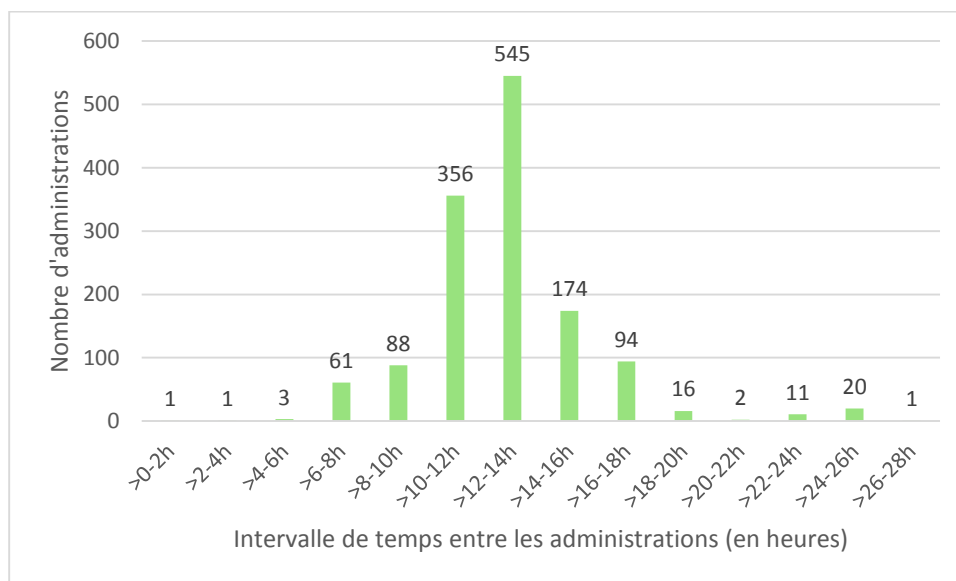
Figure 18: Répartition des prises manquées au sein de la population



#### **3.3.2. Délais entre les administrations quotidiennes**

La figure 19 représente la répartition de la durée séparant les prises médicamenteuses pour les chiens étudiés. Le délai moyen entre les administrations est de 12,8 heures, ce qui est très proche du délai recommandé entre les différentes prises de céfalexine (33, 34); l'écart type est de 3. De plus, la majorité des propriétaires donnent le médicament toutes les 10h-14h.

**Figure 19: Répartition de la durée séparant les prises médicamenteuses**



### **3.3.3. Efficacité thérapeutique et observance**

3/15 propriétaires ont trouvé que leur chien présentait seulement une amélioration clinique à partir de 16-21 jours de traitement. Concernant ces propriétaires (Tableau 16) :

- 1 a effectué 21 prises manquées et 37% des prises médicamenteuses étaient espacées de moins de 8h ou de plus de 14h.
- un autre a effectué 1 prise manquée et 89 % des prises médicamenteuses étaient espacées de moins de 8h ou de plus de 14h.
- un propriétaire a effectué 0 prise manquée et 34 % des prises médicamenteuses étaient espacées de moins de 8h ou de plus de 14h.

4/15 des chiens ont eu un traitement supérieur ou égal à 55 jours. Ils concernent ceux dont les propriétaires ont perçu une amélioration à partir de 16-21 jours de traitement. Nous retrouvons également 1 chien dont l'amélioration a été perçue par son propriétaire dès 14 jours de traitement. Ce dernier a effectué 3 prises manquées et 79% des prises médicamenteuses étaient espacées de moins de 8h ou de plus de 14h.

Tableau 16 : Relation entre l'efficacité thérapeutique et l'observance au sein des pyodermites profondes.

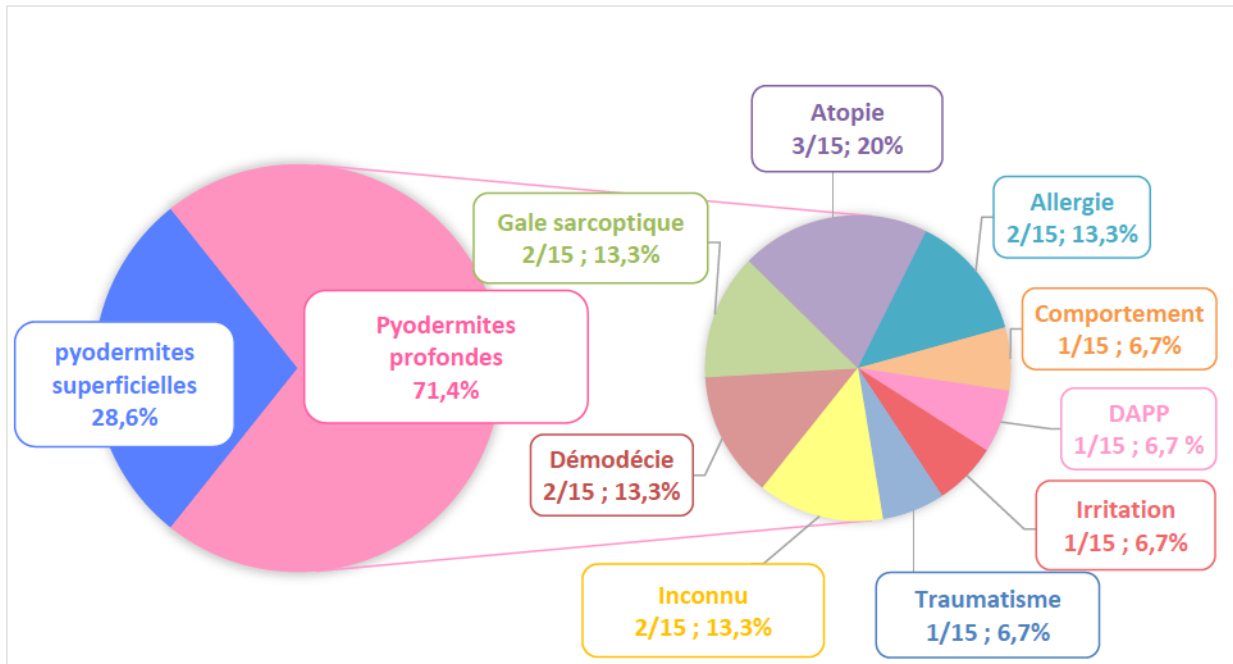
<b>Amélioration à partir de</b>	<b>Durée totale du traitement</b>	<b>Nombre de prises manquées</b>	<b>% des prises médicamenteuses espacées de moins de 8h ou de plus de 14 h</b>
7 jours	21 jours	0	3%
	25 jours	1	26%
	29 jours	0	3%
	51 jours	4	36%
8-15 jours	27 jours	0	20%
	31 jours	13	33%
	33 jours	1	37%
	36 jours	0	32%
	43 jours	0	2%
	43 jours	0	6%
	49 jours	0	0%
16-21 jours	57 jours	3	79%
	55 jours	0	34%
	62 jours	21	37%
	62 jours	1	89%

### **3.4. Les types de pyodermites**

La population étudiée (donc recevant un traitement systémique à l'aide de céfalexine) est essentiellement constituée de chiens atteints de pyodermites profondes. En effet, seulement 28,6% (6/21) des chiens recevant de la céfalexine sont atteints de pyodermite superficielle. Ceci peut s'expliquer par le fait que la prise en charge des pyodermites superficielles peut se faire uniquement à l'aide de topique (33).

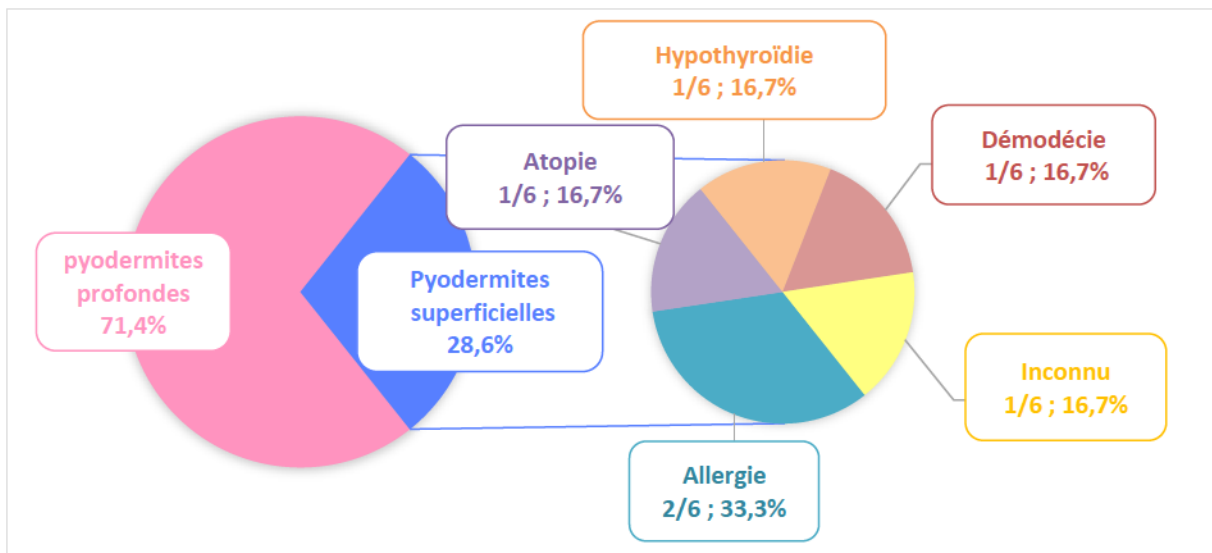
Au sein du groupe atteint de pyodermite profonde, le facteur primaire le plus fréquemment rencontré est l'atopie (20 %).

Figure 20: Répartition des facteurs primaires de pyodermites profondes



Au sein du groupe atteint de pyodermites superficielles, le facteur primaire le plus fréquemment rencontré est l'allergie (33,3%).

Figure 21: Répartition des facteurs primaires de pyodermites superficielles



### 3.5. Bactériologie

Sur les 21 chiens étudiés, seulement 7 (33,3%) ont fait l'objet d'un examen bactériologique avant la mise en place du traitement à base de céfalexine.

## **4. Discussion**

### **4.1. Observance et coût**

#### **4.1.1. Double biais**

Dans cette étude il y a eu un double biais concernant l'observance :

- Le premier vient de la sélection des propriétaires. En effet, seuls les propriétaires paraissant être capables d'une implication dans le traitement quotidien de leurs animaux ont été retenus.
- Le deuxième vient de la distribution du carnet qui permet alors au propriétaire un rappel à l'ordre concernant le traitement de leur animal.

Cependant, malgré ces 2 biais qui sont supposés améliorer l'observance, 38% des propriétaires ont effectué au moins une prise manquée. 95% des propriétaires (20/21) ont respecté au moins 80% des prises médicamenteuses.

Dans une étude concernant l'observance d'un traitement antibiotique *per os* de courte durée (10 jours), 44 % seulement des propriétaires ont respecté la prescription à 100% et 88% ont respecté au moins 80% des prises médicamenteuses (96). Ces chiffres nous montrent bien que sur un traitement long (allant de 11 à 62 jours), sans les 2 biais instaurés, l'observance aurait été sans doute moins bonne.

La faible observance est un facteur favorisant l'inefficacité thérapeutique, la sélection de bactéries résistantes, les infections récurrentes et un coût plus élevé (34, 35). En effet, les échecs thérapeutiques dus à une mauvaise observance du traitement antibiotique concernent 13,6% des chiens traités aux Etats-Unis (35). Cette observance est d'autant plus mauvaise que le nombre de prises par jour est multiplié (34, 97). L'observance comprend à la fois le sous-dosage, les prises manquées ainsi que l'arrêt précoce du traitement (34).

Un parallèle peut être effectué avec le traitement contre l'hypertension artérielle en humaine. Il consiste en un traitement long (à vie) avec plusieurs prises par jour et concerne une maladie d'apparence « peu visible ». Tout comme l'antibiothérapie, une meilleure observance de ce traitement permettrait une diminution des échecs thérapeutiques et un moindre coût (98). En effet, une mauvaise observance de ce traitement est directement corrélée à une augmentation de la pression artérielle et donc à l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire : respecter la prescription à 100% permettrait une diminution du risque de maladie cardiovasculaire de 32% (98, 99).



#### **4.1.2. Solutions pour améliorer l'observance**

En humaine, le premier frein à la prise du traitement lors de l'hypertension est une raison socioéconomique avec notamment un manque de prise en charge par la couverture sociale. Le deuxième facteur entraînant la non-prise médicamenteuse est la non-motivation du patient due à la non compréhension de la gravité de la maladie. Enfin, le dernier facteur influençant l'observance est la mauvaise communication entre le médecin et son patient concernant l'administration des médicaments (100) .

Des solutions ont été développées en médecine vétérinaire afin de palier à la « non motivation » du propriétaire en augmentant le temps de consultation pour lui expliquer la maladie, l'intérêt du traitement et le prévenir des éventuels effets indésirables (34). En effet, une étude a montré que l'observance était significativement meilleure lorsque le propriétaire trouvait que le vétérinaire avait suffisamment passé de temps lors de sa consultation (96). De plus, certains propriétaires peuvent ne pas être motivés à cause du danger perçu lors d'administrations orales forcées. C'est pourquoi la stratégie d'utiliser des médicaments appétents a été retenue (34).

Concernant la mauvaise communication pour l'administration médicamenteuse, les vétérinaires devraient utiliser un vocabulaire précis en disant par exemple « toutes les 12 heures » plutôt que « 2 fois par jour », donner les instructions écrites, simplifier au mieux les traitements concomitants afin que le propriétaire ne fasse pas de confusion dans le traitement (34). Une solution pour faciliter au mieux la prise d'un traitement biquotidien serait de donner un carnet à remplir lors de chaque administration où seraient récapitulés la posologie, la durée ainsi que les traitements concomitants afin de simplifier l'administration. Il aurait en plus un rôle de « rappel à l'ordre » et diminuerait les oublis. Une autre possibilité pour faciliter la prise d'un traitement biquotidien serait d'utiliser un pilulier. Cette solution serait à privilégier lors de l'administration de plusieurs traitements quotidiens *per os*.

#### **4.1.3. Coût du traitement**

Le traitement antibiotique lors de pyodermite est onéreux. En effet, le coût moyen TTC du traitement dans la population étudiée est de 2,10 euros /jour avec un écart type de 0,85 euros / jour. Au sein de notre population le traitement le moins onéreux est de 16,5 euros. Il concerne un chien d'un poids moyen (28 kgs) mais ayant la plus courte durée de traitement (11 jours). Le traitement le plus onéreux est de 183,15 euros. Il concerne un chien d'un certain gabarit (39

kgs) avec une longue durée de traitement (55 jours). Le prix du traitement dépend à la fois du poids de l'animal et de la durée d'administration. Il dépend également de l'observance étant donné qu'une faible observance entraîne une inefficacité thérapeutique et donc un surcoût. (34, 35)

#### **4.1.4. Relation entre l'efficacité thérapeutique et l'observance**

Les chiens ayant la durée de traitement la plus longue ou l'amélioration perçue le plus tardivement par leur propriétaire sont également ceux ayant eu le plus de prises manquées (21 PM) ou dont les propriétaires ont le moins respecté le délai recommandé entre les différentes prises de céfalexine (33, 34) (en bleu dans le tableau 13).

Cependant, même si pour ces chiens l'observance semble directement affecter l'efficacité du traitement, ceci n'est pas répétable pour toute la population :

- certains ont eu une durée de traitement de plus de 43 jours avec une amélioration perçue entre 10-15 jours alors qu'ils n'ont eu aucune prise manquée et que le délai recommandé entre les différentes prises de céfalexine était respecté dans plus de 94% des cas (en rose dans le tableau 13).
- d'autres ayant eu une observance moins bonne (jusqu'à 13 PM et/ou le délai entre les prises de céfalexine était non respecté dans plus de 32% des cas) ont eu une durée de traitement moins longue (en orange dans le tableau).

Cependant, la comparaison de l'efficacité thérapeutique entre les différents chiens de la population est biaisée car elle repose tout d'abord sur la durée du traitement. Or, cette durée dépend de la profondeur et de l'étendu des lésions. Même si nous avons uniquement comparé les pyodermes profondes entre elles, pour avoir une réelle comparaison il aurait fallu établir préalablement une grille de score permettant de « quantifier » précisément la pyoderme. De plus le 2<sup>ème</sup> critère utilisé pour parler de l'efficacité du traitement est un critère purement subjectif étant donné qu'il repose uniquement sur la perception du propriétaire.

## **4.2. EI et déclarations**

### **4.2.1. Faible nombre de déclarations**

Un rapport de l'ANSES estime que 5,9 % des carnivores domestiques ont été traités en 2013 avec des céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération (101). De plus, la population canine en France est estimée à 7,26 millions en 2013 (102). Ainsi, avec ces données, on peut estimer qu'environ 428 000 chiens auraient reçu un traitement à base de céfalexine en 2013. Or, dans

cette étude 57% des propriétaires ont noté des effets/événements indésirables sur leur animal. Par « extrapolation simpliste et maximaliste » avec les chiffres obtenus dans cette étude, 244 000 déclarations d'évènement/ effets indésirables concernant la céfalexine auraient dues être réalisées sur une période de 1 an ! Or, durant notre période d'étude (sur 20 mois), l'ANMV a enregistré un total de 55 déclarations d'effets/ événements indésirables sur toute la France concernant la céfalexine *per os* chez le chien, soit seulement 0,02% (55/244 000) des déclarations qui auraient pu être réalisées. Cela abonde dans le sens d'une sous déclaration majeure au sein du territoire français. Ce constat rejoint également celui d'une thèse réalisée en 2014 (8).

#### **4.2.2. Imputations et traitements concomitants**

L'imputation du rôle de la céfalexine dans la survenue des EI dépend également des traitements concomitants. Sur les 12 déclarations faites à l'ANMV, 7 avaient d'autres traitements concomitant tels que des traitements antiparasitaires *per os* pouvant également être à l'origine de signes digestifs (COMFORTIS, NEXGARD, MILBEMAX). Cependant leur rôle a été imputé N « Improbable » compte tenu de la chronologie (délai de survenu de l'EI non compatible par rapport à l'administration du médicament) contrairement à la céfalexine (imputations A « Probable » ou B « Possible »). D'autres traitements concomitants *per os* avec des immunodépresseurs/ immunomodulateurs (APOQUEL, DERMIPRED) ont été imputés N « Improbable » ou O1 « Non concluant » étant donné soit la chronologie soit la nature des signes cliniques (anorexie non compatible avec les corticoïdes). Dans 1 seule de nos déclarations, le délai de survenue et la nature des signes cliniques décrits étaient compatibles avec les 3 traitements concomitants ce qui a valu une imputation du rôle de la céfalexine, de l'ECTODEX et de l'ADVOCATE comme O « Non classable ».

#### **4.2.3. Comparaison des types d'EI**

Dans la population étudiée ainsi que dans toutes les déclarations effectuées auprès de l'ANMV, les vomissements sont les EI les plus rencontrés. Ils représentent dans les 2 cas 50% des déclarations. Dans la population étudiée, les diarrhées étaient les 2<sup>ème</sup> EI les plus rencontrés, ils représentaient 33% des déclarations ce qui est nettement plus qu'au sein des déclarations totales auprès de l'ANMV où ils représentent seulement 11%. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les propriétaires peuvent minimiser une diarrhée et ne pas forcément le rapporter comme EI si on ne leur demande pas explicitement.

#### **4.2.4. Effet nourriture**

Sur les 9 imputations « probables » / « possibles » du rôle de la céfalexine dans la survenue des effets indésirables, 6 (67%) ont eu lieu alors que le médicament était systématiquement administré avec de la nourriture et seulement 2 (22%) ont eu lieu quand le médicament était administré sans nourriture.

De plus, sur ces 9 imputations, 4 (45%) ont eu lieu alors que 100% des prises avaient lieu avec le repas et seulement 2 ont eu lieu alors que 100% des prises se faisaient sans repas. Dans les conditions de cette étude la nourriture ne semble pas diminuer l'apparition des EI. Cependant, des auteurs affirment que les vomissements ou la perte d'appétit sont surtout observés chez des animaux à jeûn (66). De plus, en parallèle avec l'amoxicilline et l'acide clavulanique responsables également d'EI tels que des vomissements et des diarrhées, il est conseillé de l'administrer en début de repas afin d'améliorer la tolérance digestive (103, 104). La divergence des résultats entre cette étude et la littérature peut s'expliquer par le faible recrutement. Des études ont montré que la prise alimentaire ne modifiait pas la biodisponibilité de la céfalexine et qu'elle peut alors être administrée au moment du repas (76, 77). Il serait alors intéressant de récolter plus de données afin de voir si la nourriture ne permettrait pas d'améliorer la tolérance digestive. Ainsi les RCP pourraient être modifiés pour conseiller une administration au moment du repas dans le cas où l'alimentation permettrait une diminution de la survenue de ces EI.

### **4.3. Faible recrutement de la population**

#### **4.3.1. Diminution de l'utilisation des antibiotiques au sein de l'ENVT**

Le faible nombre de chiens recrutés dans cette étude peut s'expliquer par la diminution de l'utilisation d'antibiotiques au sein du service de dermatologie de l'ENVT. En effet, les données de délivrance des spécialités de céfalexine de l'ENVT pouvant être administrées chez les chiens ont été comparées entre notre période d'étude (du 1<sup>er</sup> octobre 2013 au 30 juin 2015) et avant (du 1<sup>er</sup> septembre 2010 au 30 septembre 2013). Sachant que la céfalexine est surtout prescrite par le service de dermatologie à l'ENVT (on estime que dans moins de 5% des cas la céfalexine est utilisée dans les autres services de l'ENVT), nous avons considéré que les délivrances de la céfalexine effectuées à l'ENVT étaient les mêmes que celles réalisées par le service de dermatologie de l'ENVT. Ces données de délivrance ont ensuite été rapportées en gramme de céfalexine délivrées par chien au cours de ces périodes. Ainsi, pendant la période d'étude 1,97 grammes de céfalexine ont été délivrés par chien au sein du service de dermatologie de l'ENVT. Ce qui est nettement moins que du 1<sup>er</sup> septembre 2010 au 30 septembre 2013 où 3,07 grammes de céfalexine ont été délivrés par chien.

#### **4.3.2. Bactériologie**

Sur les 21 chiens étudiés, seulement 7 (33,3%) ont fait l'objet d'un examen bactériologique avant la mise en place du traitement à base de céfalexine. Cependant, ces chiffres ne sont pas représentatifs de la réalité. En effet, de nombreux chiens ont fait l'objet d'un examen bactériologique et ont reçu de la céfalexine mais n'ont pas pu être inclus dans l'étude à cause du délai de plusieurs jours avant le résultat.

## CONCLUSION:

Cette thèse a permis de récolter les EI de la céfalexine rencontrés lors de la prise en charge des pyodermites chez le chien. Les EI les plus fréquemment rencontrés correspondent à ceux listés dans la littérature : vomissements et diarrhées. Les vomissements représentent 50% des EI et 28% de la population étudiée. Les diarrhées représentent 33% des EI et 19% de la population étudiée.

Sur les 55 déclarations récoltées par l'ANSES-ANMV au sein de la France pendant la période d'étude, 22% (12/55) ont été effectuées par le biais de cette thèse. Cette contribution est importante dans la mesure où il s'agit uniquement des chiens atteints de pyodermite ayant consulté au service de dermatologie de l'ENVT. Ces chiffres montrent une réelle sous déclaration de la part des vétérinaires praticiens en France. Ce constat de sous-déclaration rejoint également celui de Cédric Chiarlone en 2014 (8) .

Au-delà d'améliorer le nombre de déclarations à l'ENVT, cette thèse a permis d'améliorer leur qualité. En effet trop souvent, les déclarations sont faites avec un nom erroné ou avec une description incomplète des EI, de la chronologie, etc ceci aboutissant à des imputations O « Non classable » ou O1 « non conclusif ». La proportion des imputations A « Probable » ou B « Possible » est plus élevée dans la population étudiée (75%) que parmi les autres déclarations (52%), traduisant une meilleure qualité des déclarations.

Un carnet à distribuer pendant les traitements serait peut-être une solution à développer par l'ANSES-ANMV pour sensibiliser les propriétaires/ les vétérinaires sur les effets indésirables et pour augmenter le nombre de déclarations. Ce carnet permettrait également d'améliorer la qualité des déclarations en notant le moment d'apparition des signes cliniques par rapport à l'administration des médicaments, la durée des symptômes, la posologie, la spécialité, le numéro de lot...

Ce carnet pourrait également être distribué lors de traitements biquotidiens prolongés afin d'améliorer l'observance. En effet, des instructions écrites tels que la posologie, la durée du traitement, les traitements concomitants, le délai à respecter entre les prises médicamenteuses éviteraient au propriétaire certaines confusions. Il permettrait de plus « un rappel à l'ordre » au propriétaire afin de diminuer le nombre de prises manquées.

Contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature, la nourriture ne semble pas diminuer l'apparition des EI (vomissements, perte d'appétit). Cette divergence peut s'expliquer par le faible échantillon d'animaux. Il serait alors intéressant de récolter plus de données afin de vérifier si la nourriture ne permettrait pas d'améliorer la tolérance digestive.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, Marie-Christine CADIERGUES, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **BELZ Mélodie** intitulée « **Les effets indésirables de la céfalexine administrée chez les chiens atteints de pyodermite : Etude prospective à l'ENVT (Octobre 2013-juin2015)** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 12 janvier 2016  
Docteur Marie-Christine CADIERGUES  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



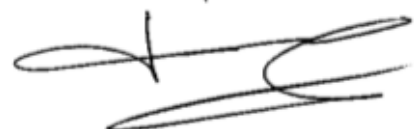
Vu :  
La Directrice de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Isabelle CHMITELIN



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Gérard CAMPISTRON



Vu et autorisation de l'impression :  
Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Mlle BELZ Mélodie  
a été admis(e) sur concours en : 2010  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/06/2014  
a validé son année d'approfondissement le : 24/09/2015  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.





## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. MATEUS, A., BRODBELT, D. C., BARBER, N. et STÄRK, K. D. C. Antimicrobial usage in dogs and cats in first opinion veterinary practices in the UK. *The Journal of Small Animal Practice*. octobre 2011. Vol. 52, n° 10, pp. 515-521.
2. RANTALA, M, HOLSO, K et LILLAS, A. Survey of condition-based prescribing of antimicrobial drugs for dogs at a veterinary teaching hospital. . 2004. Vol. 155, pp. 259-262.
3. GIGUÈRE, S, PRESCOTT, JF et BAGGOT, JD. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Fourth ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2006.
4. LERNER, Henrik et BERG, Charlotte. The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health? *Infection Ecology & Epidemiology*. 2015. Vol. 5, pp. 25300.
5. PROCTER, T. D., PEARL, D. L., FINLEY, R. L., LEONARD, E. K., JANECKO, N., REID-SMITH, R. J., WEESE, J. S., PEREGRINE, A. S. et SARGEANT, J. M. A cross-sectional study examining the prevalence and risk factors for anti-microbial-resistant generic *Escherichia coli* in domestic dogs that frequent dog parks in three cities in south-western Ontario, Canada. *Zoonoses and Public Health*. juin 2014. Vol. 61, n° 4, pp. 250-259.
6. GUARDABASSI, Luca, SCHWARZ, Stefan et LLOYD, David H. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. août 2004. Vol. 54, n° 2, pp. 321-332.
7. *Plan écoantibio 2012-2017 : Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire* [en ligne]. 2012. Disponible à l'adresse : <http://agriculture.gouv.fr/>
8. CHIARLONE, C. *Promouvoir la déclaration dans la profession vétérinaire : étude prospective et analyse du système de pharmacovigilance vétérinaire en milieu universitaire*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Toulouse, 2014.
9. MADDISON, Jill E, PAGE, Stephen W et CHURCH, David B. *Small animal clinical pharmacology*. 2nd edition. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Saunders Elsevier, 2008.
10. MATHIEU, Océane. *Le syndrome pyodermite cutanéomuqueuse chez le chien*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Lyon, 2010.
11. SCOTT, D.W, MILLER, W. H et GRIFFIN, C. E. *In Muller and Kirks Small Animal Dermatology*. 7th Edition. MULLER and KIRK, pp. 1-56, 184-222, 2000.
12. CADIERGUES, M.C. *Les états kérato-séborrhéiques (EKS)*. Cours 3ème année à l'ENVT. 2012.
13. CADIERGUES, M.C. *Bactériologie cutanée et Pyodermites*. Cours 3ème année à l'ENVT. 2012.
14. GOHIN, Stéphanie. *Mécanismes de défense de la peau : rôle des interactions neurovasculaires*. Thèse pour le doctorat Physiologie et Biologie des organismes, population

et interactions. Université de Lyon, 2011.

15. GUAGUÈRE, Eric et PRÉLAUD, Pascal. *Guide pratique de Dermatologie Canine*. pp 17-112, 2006.
16. ALLAKER, RP, GARRETT, N et KENT, L et al. Characterisation of *Staphylococcus intermedius* isolates from canine pyoderma and from healthy carriers by SDS-PAGE of exoproteins, immunoblotting and restriction endonuclease digest analysis. *J Med Microbiol*. 1993. pp. 39:429-433.
17. HILL, PB et MORIELLO, KA. Canine pyoderma. *J Am Vet Med Assoc*. 1994. pp. 204:334-340.
18. FOIL, Carol et FOSTER, Aiden. *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*. 2d edition. 2003.
19. BOOST, M.V, O'DONOGHUE, M.M et JAMES, A. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. *Epidemiol. Infect*. 2008. pp. 953-964.
20. GAVET, Jérôme. *Contribution à l'étude de la céfalexine pour le traitement de certaines infections cutanées chez le chien*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Lyon, 1999.
21. CADIERGUES, M.C. Sémiologie cutanée macroscopique des pyodermes canines. *Revue méd vet*. 2004. N° 155, pp. 371-374.
22. BENSIGNOR, E, GERMAIN, P.A, DAIX, B et FLORANT, E. Etude étiologique des pyodermes récidivantes chez le chien. *Revue méd vet*. 2005. N° 156, pp. 183-185.
23. FOURRIER, P, CARLOTTI, D.N et MAGNOL, J.P. Les pyodermes du chien. *Prat Med Chir Anim Comp*. 1988. pp. 467-503.
24. BENSIGNOR, E. *Atlas des pyodermes canines*. Med'Com Editions. Paris, 2000.
25. BECO, E, GUAGUÈRE, E, LORENTE MENDEZ, C, NOLI, C, NUTTALL, T et VROOM, M. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (1) : diagnosis based on clinical presentation, cytology and culture. *Veterinary Record*. janvier 2013. pp. 72-78.
26. GAILLARD, Elodie. *Intérêt de l'application d'un réparateur cutané Dermoscent® biobalm sur les cals d'appui du chien : étude clinique*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Toulouse, 2011.
27. HNILICA, K A. *Atlas de dermatologie chien chat et NAC - Symptômes- Diagnostics- Thérapeutique*. ELSEVIER MASSON, 2013.
28. SUMMERS, Jennifer F, BRODBELT, David C, FORSYTHE, Peter J, LOEFFLER, Anette et HENDRICKS, Anke. The effectiveness of systemic antimicrobial treatment in canine superficial and deep pyoderma : a systematic review. *Vet Dermatology*. 2012. pp. 305-e61.
29. PAPPALARDO, Ersilia, MARTINO, Piera Anna et NOLI, Chiara. Macroscopic, cytological and bacteriological evaluation of anal sac content in normal dogs and in dogs with selected dermatological diseases. *Veterinary Dermatology*. décembre 2002. Vol. 13, n° 6, pp. 315-322.

30. WEESE, J. Scott. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*. juin 2005. Vol. 41, n° 3, pp. 150-157.
31. MAY, Elizabeth R. Bacterial skin diseases: current thoughts on pathogenesis and management. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2006. Vol. 36, n° 1, pp. 185-202, viii.
32. LOEFFLER, Anette, BOAG, Amanda K., SUNG, Julia, LINDSAY, Jodi A., GUARDABASSI, Luca, DALSGAARD, Anders, SMITH, Heather, STEVENS, Kim B. et LLOYD, David H. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. octobre 2005. Vol. 56, n° 4, pp. 692-697.
33. HILLIER, Andrew, LLOYD, David H., WEESE, J. Scott, BLONDEAU, Joseph M., BOOTHE, Dawn, BREITSCHWERDT, Edward, GUARDABASSI, Luca, PAPICH, Mark G., RANKIN, Shelley, TURNIDGE, John D. et SYKES, Jane E. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Veterinary Dermatology*. juin 2014. Vol. 25, n° 3, pp. 163-175, e42-43.
34. BECO, L., GUAGUÈRE, E., LORENTE MÉNDEZ, C., NOLI, C., NUTTALL, T. et VROOM, M. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *The Veterinary Record*. 9 février 2013. Vol. 172, n° 6, pp. 156-160.
35. VAN VLAENDEREN, Ilse, NAUTRUP, Barbara Poulsen et GASPER, Sabina M. Estimation of the clinical and economic consequences of non-compliance with antimicrobial treatment of canine skin infections. *Preventive Veterinary Medicine*. 1 mai 2011. Vol. 99, n° 2-4, pp. 201-210.
36. YOON, Jang Won, LEE, Ki-Jong, LEE, So-Young, CHAE, Min-Joo, PARK, Jae-Keun, YOO, Jong-Hyun et PARK, Hee-Myung. Antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine patients in Korea. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. décembre 2010. Vol. 20, n° 12, pp. 1764-1768.
37. AUTHIER, Simon, PAQUETTE, Dominique, LABRECQUE, Olivia et MESSIER, Serge. Comparison of susceptibility to antimicrobials of bacterial isolates from companion animals in a veterinary diagnostic laboratory in Canada between 2 time points 10 years apart. *The Canadian Veterinary Journal*. août 2006. Vol. 47, n° 8, pp. 774-778.
38. GUAGÈRE, E, RÈME, C et MONDON, A. Use of cephalexin intermittent therapy to prevent recurrent pyoderma in dogs with underlying allergic dermatitis : a double-blind placebo-controlled trial. . Proceedings of the 19th ESVD/ECVD Congress. 2003.
39. CARLOTTI, D.N, JASMIN, P, GARDEY, L et SANQUER, A. Evaluation of cephalexin intermittent therapy (weekend therapy) in the control of recurrent idiopathic pyoderma in dogs : a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*. 2004. pp. 8-9.
40. LOEFFLER, Anette, LINEK, Monika, MOODLEY, Arshnee, GUARDABASSI, Luca, SUNG, Julia M. L., WINKLER, Margit, WEISS, Reinhard et LLOYD, David H. First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a

veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Veterinary Dermatology*. décembre 2007. Vol. 18, n° 6, pp. 412-421.

41. LOEFFLER, A., COBB, M. A. et BOND, R. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *The Veterinary Record*. 3 septembre 2011. Vol. 169, n° 10, pp. 249.
42. MUELLER, Ralf S., BERGVALL, Kerstin, BENSIGNOR, Emmanuel et BOND, Ross. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Veterinary Dermatology*. août 2012. Vol. 23, n° 4, pp. 330-341, e62.
43. YOUNG, Rebecca, BUCKLEY, Laura, MCEWAN, Neil et NUTTALL, Tim. Comparative in vitro efficacy of antimicrobial shampoos: a pilot study. *Veterinary Dermatology*. février 2012. Vol. 23, n° 1, pp. 36-40, e8.
44. LLOYD, D. H. et LAMPORT, A. I. Activity of chlorhexidine shampoos in vitro against *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. *The Veterinary Record*. 8 mai 1999. Vol. 144, n° 19, pp. 536-537.
45. OKWUMABUA, O., GOODMAN, F. et ELFASSY, O. Evaluation of in vitro activity of two topical products against three organisms isolated from canine referral patients with otitis externa and cutaneous pyoderma. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2000. Vol. 1, n° 4, pp. 261-263.
46. KWOCKHA, K. W. et KOWALSKI, J. J. Prophylactic efficacy of four antibacterial shampoos against *Staphylococcus intermedius* in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 1991. Vol. 52, n° 1, pp. 115-118.
47. MURAYAMA, N., NAGATA, M., TERADA, Y., SHIBATA, S. et FUKATA, T. Comparison of two formulations of chlorhexidine for treating canine superficial pyoderma. *The Veterinary Record*. 2 octobre 2010. Vol. 167, n° 14, pp. 532-533.
48. MURAYAMA, Nobuo, NAGATA, Masahiko, TERADA, Yuri, SHIBATA, Sanae et FUKATA, Tsuneo. Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Veterinary Dermatology*. décembre 2010. Vol. 21, n° 6, pp. 586-592.
49. ASCHER, F, MAYNARD, L et LAURENT, J. Controlled trial of ethyl lactate and benzoyl peroxide shampoos in the management of canine surface pyoderma and superficial pyoderma. *Advances in Veterinary Dermatology*. 1990. pp. 375-382.
50. SALVE, P. *Les Céphalosporines en thérapeutique bovine*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Lyon, 1995.
51. PANNAUX, G. *Résistance aux céphalosporines dans la flore commensale digestive des ruminants*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Alfort, 2012.
52. CAMUS, ML. *Contribution à l'étude de la céfalexine dans le traitement des infections du tractus urinaire d'origine basse chez le chien*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Alfort, 1999.
53. DELEPIERRE, C. *les cephalosporines en thérapeutique canine détermination des concentrations minimales inhibitrices pour cinq cephalosporines vis-à-vis de différentes souches bactériennes*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Nantes, 1998.

54. *The Merck index, an encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 11th édition. Budavari S ed, 1989.
55. GOODMAN et GILMAN. *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9ème Edition. Hardman & Limbird pp 1069-1091, 1998.
56. LEPILLET, S. *Etude rétrospective de l'utilisation de l'Enrofloxacin et de la Céfalexine dans le traitement des pyodermites bactériennes canines et félines étude clinique portant sur 79 cas*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Toulouse, 2007.
57. GEORGOPAPADAKOU, N. H., DIX, B. A. et MAURIZ, Y. R. Possible physiological functions of penicillin-binding proteins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. février 1986. Vol. 29, n° 2, pp. 333-336.
58. PLUMB, Donald. *Veterinary Drug Handbook*. 4th Edition. 2002.
59. CAPRILE, Kelli A. The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1 mars 1988. Vol. 11, n° 1, pp. 1-32.
60. STEGEMANN, M. R., PASSMORE, C. A., SHERINGTON, J., LINDEMAN, C. J., PAPP, G., WEIGEL, D. J. et SKOGERBOE, T. L. Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended- spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. juillet 2006. Vol. 50, n° 7, pp. 2286-2292.
61. RIVIERE, J.E et PAPICH M.G. *Veterinary Pharmacology & therapeutics*. 9th Edition pp 865-893. 2009.
62. MASON, I.s. et KIETZMANN, M. Cephalosporins – pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology. *Veterinary Dermatology*. 1 septembre 1999. Vol. 10, n° 3, pp. 187-192.
63. CARLI, S., ANFOSSI, P., VILLA, R., CASTELLANI, G., MENGOZZI, G. et MONTESISSA, C. Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. octobre 1999. Vol. 22, n° 5, pp. 308-313.
64. LIU, Ping, MÜLLER, Markus et DERENDORF, Hartmut. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *International Journal of Antimicrobial Agents*. avril 2002. Vol. 19, n° 4, pp. 285-290.
65. PAPICH, Mark G., DAVIS, Jennifer L. et FLOERCHINGER, Amanda M. Pharmacokinetics, protein binding, and tissue distribution of orally administered cefpodoxime proxetil and cephalexin in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 2010. Vol. 71, n° 12, pp. 1484-1491.
66. TOMA, S., COLOMBO, S., CORNEGLIANI, L., PERSICO, P., GALZERANO, M., GIANINO, M. M. et NOLI, C. Efficacy and tolerability of once-daily cephalexin in canine superficial pyoderma: an open controlled study. *The Journal of Small Animal Practice*. août 2008. Vol. 49, n° 8, pp. 384-391.
67. BOUSQUET, E., GANIERE, J.-P., RUVOEN, N. et LARRAT, M. Post-antibiotic effect of cephalexin against isolates of *Staphylococcus intermedius* obtained from cases of

canine pyoderma. *Veterinary Dermatology*. 1 septembre 1999. Vol. 10, n° 3, pp. 253-255.

68. BAGGOT, J. *Principles of drug disposition in domestic animals : the basis of veterinary clinical pharmacology*. Philadelphia, 1977.
69. FINCO, D.R. *Kindney function. In Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th Edition. London, 1997.
70. YIN, Lifang, QIN, Chao, CHEN, Kaisheng, ZHU, Chunli, CAO, Hui, ZHOU, Jianping, HE, Wei et ZHANG, Qiang. Gastro-floating tablets of cephalexin: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 16 août 2013. Vol. 452, n° 1-2, pp. 241-248.
71. REBUELTO, M., MONTOYA, L., KREIL, V., AMBROS, L., WAXMAN, S., ALBARELLOS, G. et HALLU, R. Pharmacokinetics of two once-daily parenteral cephalexin formulations in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. octobre 2005. Vol. 28, n° 5, pp. 419-423.
72. SILLEY, P., RUDD, A. P., SYMINGTON, W. M. et TAIT, A. J. Pharmacokinetics of cephalexin in dogs and cats after oral, subcutaneous and intramuscular administration. *The Veterinary Record*. 2 janvier 1988. Vol. 122, n° 1, pp. 15-17.
73. PRADOS, Ana Paula, SCHAIQUEVICH, Paula, KREIL, Verónica, MONFRINOTTI, Agustina, QUAINÉ, Pamela, TARRAGONA, Lisa, HALLU, Ruben et REBUELTO, Marcela. A population pharmacokinetic approach to describe cephalexin disposition in adult and aged dogs. *Veterinary Medicine International*. 2014. Vol. 2014, pp. 789353.
74. MODRIC, S. et MARTINEZ, M. Patient variation in veterinary medicine--part II--influence of physiological variables. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. juin 2011. Vol. 34, n° 3, pp. 209-223.
75. IZZAT, N. N. et ROSBOROUGH, J. P. Renal function in conscious dogs: potential effect of gender on measurement. *Research in Experimental Medicine. Zeitschrift Für Die Gesamte Experimentelle Medizin Einschliesslich Experimenteller Chirurgie*. 1989. Vol. 189, n° 5, pp. 371-379.
76. CHICOINE, A., COX, W., HUANG, L., WANG, G. et DOWLING, P. Bioavailability and pharmacokinetics of a novel cephalexin oral paste formulation in fed and fasted dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2009. Vol. 32, n° 4, pp. 400-402.
77. CAMPBELL, B. G. et ROSIN, E. Effect of food on absorption of cefadroxil and cephalexin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. octobre 1998. Vol. 21, n° 5, pp. 418-420.
78. *Index des médicaments vétérinaires autorisés en France* [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr>
79. *Vidal la base de données en lignes des prescripteurs libéraux* [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.vidal.fr>
80. *ansm-Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr>

81. ORAND, JP, LAURENTIE, S et BEGON, E et al. *Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables*. Maisson-Alfort : Anses- Agence nationale du médicament vétérinaire, 2012.
82. *Code de la santé Publique* [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://legifrance.gouv.fr>
83. KUNKLE, G. A., SUNDLOF, S. et KEISLING, K. Adverse side effects of oral antibacterial therapy in dogs and cats: an epidemiologic study of pet owners' observations. *Journal of the American Animal Hospital Association*. février 1995. Vol. 31, n° 1, pp. 46-55.
84. HADDAD, L.M. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 2nd Edition. Philadelphia, 1990.
85. HUERTA, Belén, MALDONADO, Alfonso, GINEL, Pedro J., TARRADAS, Carmen, GÓMEZ-GASCÓN, Lidia, ASTORGA, Rafael J. et LUQUE, Inmaculada. Risk factors associated with the antimicrobial resistance of staphylococci in canine pyoderma. *Veterinary Microbiology*. 2 juin 2011. Vol. 150, n° 3-4, pp. 302-308.
86. ECKHOLM, Nicole G., OUTERBRIDGE, Catherine A., WHITE, Stephen D. et SYKES, Jane E. Prevalence of and risk factors for isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. from dogs with pyoderma in northern California, USA. *Veterinary Dermatology*. février 2013. Vol. 24, n° 1, pp. 154-161.e34.
87. WEESE, J. Scott et VAN DUIJKEREN, Engeline. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology*. 27 janvier 2010. Vol. 140, n° 3-4, pp. 418-429.
88. GUARDABASSI, L, LOEBER, M. E et JACOBSON, A. Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. *Veterinary Microbiology*. 14 janvier 2004. Vol. 98, n° 1, pp. 23-27.
89. LABRO, M.T et BRYSKIER, J.M. 25: *Animaux de compagnie et staphylocoques résistants à la méticilline*. Anses. Bulletin de veille scientifique. 2014.
90. LEONARD, F. C. et MARKEY, B. K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. janvier 2008. Vol. 175, n° 1, pp. 27-36.
91. COUTO, N., POMBA, C., MOODLEY, A. et GUARDABASSI, L. Prevalence of methicillin-resistant staphylococci among dogs and cats at a veterinary teaching hospital in Portugal. *The Veterinary Record*. 16 juillet 2011. Vol. 169, n° 3, pp. 72.
92. LOEFFLER, A., PFEIFFER, D. U., LINDSAY, J. A., SOARES MAGALHÃES, R. J. et LLOYD, D. H. Prevalence of and risk factors for MRSA carriage in companion animals: a survey of dogs, cats and horses. *Epidemiology and Infection*. juillet 2011. Vol. 139, n° 7, pp. 1019-1028.
93. GANIERE, J.-P., MEDAILLE, C. et MANGION, C. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health*. février 2005. Vol. 52, n° 1, pp. 25-31.
94. VANNI, M., TOGNETTI, R., PRETTI, C., CREMA, F., SOLDANI, G., MEUCCI, V.



et INTORRE, L. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi* isolated from dogs. *Research in Veterinary Science*. octobre 2009. Vol. 87, n° 2, pp. 192-195.

95. RANTALA, M., LAHTI, E., KUHALAMPIL, J., PESONEN, S., JÄRVINEN, A. K., SAIJONMAA-KOULUMIES, null et HONKANEN-BUZALSKI, T. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. in dogs given antibiotics for chronic dermatological disorders, compared with non-treated control dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2004. Vol. 45, n° 1-2, pp. 37-45.

96. GRAVE, K. et TANEM, H. Compliance with short-term oral antibacterial drug treatment in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. avril 1999. Vol. 40, n° 4, pp. 158-162.

97. ADAMS, Vicki J., CAMPBELL, John R., WALDNER, Cheryl L., DOWLING, Patricia M. et SHMON, Cindy L. Evaluation of client compliance with short-term administration of antimicrobials to dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 2005. Vol. 226, n° 4, pp. 567-574.

98. KOÇKAYA, Güvenç et WERTHEIMER, Albert. Can we reduce the cost of illness with more compliant patients? An estimation of the effect of 100% compliance with hypertension treatment. *Journal of Pharmacy Practice*. juin 2011. Vol. 24, n° 3, pp. 345-350.

99. MATSUMURA, K., ARIMA, H., TOMINAGA, M., OHTSUBO, T., SASAGURI, T., FUJII, K., FUKUHARA, M., UEZONO, K., MORINAGA, Y., OHTA, Y., OTONARI, T., KAWASAKI, J., KATO, I., TSUCHIHASHI, T. et COMFORT INVESTIGATORS. Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT study. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. octobre 2013. Vol. 106, n° 10, pp. 909-914.

100. BAROLETTI, Steven et DELL'ORFANO, Heather. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 30 mars 2010. Vol. 121, n° 12, pp. 1455-1458.

101. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2013\_Volumes et estimations de l'exposition des animaux aux antibiotiques*. Anses- Agence nationale du médicament vétérinaire, 2014.

102. *Enquête de la Chambre syndicale des fabricants d'aliments pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers (FACCO) et de l'institut TNS SOFRES : Plus de 12 millions de chats!* 2014.

103. *Base de données publiques des médicaments* [en ligne]. 8 mars 2015. Disponible à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/>

104. MILAN, David. *Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie*. Nancy, 2003.

## ANNEXES :

### Annexe 1 : Fiche de consentement éclairé



## **Cliniques de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**

23, Chemin des Capelles – BP.87614 – 31076 Toulouse cedex 3

Tél. : 05 61 19 38 62 – Fax : 05 61 19 39 39

### **CONSENTEMENT ECLAIRE**

### **DERMATOLOGIE**

Détenteur de l'animal :

Animal :

Toulouse le :

Je déclare avoir pris connaissance des informations suivantes :

- Mon chien est atteint d'une infection de la peau par des bactéries (pyodermite).
- Il nécessite un traitement antibiotique pendant plusieurs semaines.
- L'antibiotique choisi par mon vétérinaire est de la céfalexine.
- Cet antibiotique est très largement utilisé, depuis de nombreuses années et est très bien toléré par les chiens.
- Cependant, comme tout médicament, il peut entraîner des effets indésirables. La notice du médicament signale de rares effets digestifs.
- Mon vétérinaire souhaite répertorier les effets indésirables observés par les propriétaires au cours du traitement de leur chien.
- Il me sera remis un cahier qui me permettra de noter précisément les conditions d'administration du médicament et de relever les éventuels effets indésirables.
- Ce cahier sera à remplir à chaque administration, y compris lors d'administration manquée.
- Il sera rapporté à chaque visite.

Mon vétérinaire m'a également informé(e) de mon droit de refuser de participer à cette étude ou à retirer mon consentement à tout moment de l'étude, sans conséquence aucune. C'est en parfaite connaissance de cause que je donne mon consentement et accepte librement de participer à l'étude. Je m'engage à maintenir la confidentialité sur cette étude.

Je m'engage à remplir le cahier qui me sera remis et à le rapporter à chaque visite.

Je ne donnerai aucun autre traitement à mon animal pendant la durée de l'étude mis à part ceux que mon vétérinaire pourrait me prescrire.

Je m'engage à informer immédiatement mon vétérinaire de tout évènement qui pourrait intervenir pendant la durée du traitement, ou toute suspicion d'évènement contraire.

Date :



Nom du propriétaire :

Nom du vétérinaire :

Signature :

Signature :

Annexe 2 : Cahier de suivi du traitement antibiotique

ETIQUETTE	<b>CAHIER DE SUIVI DE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE</b>								
	<i>Ne pas oublier de ramener ce cahier lors de la prochaine visite</i>								
	<b>Date des prochains rendez-vous:</b> ..... .....								
<p><b>PRESCRIPTION :</b></p> <p><b>pour pyodermite</b>    <input type="checkbox"/> de surface    <input type="checkbox"/> superficielle    <input type="checkbox"/> profonde</p> <p>Poids du chien: .....kg</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cefaseptin 75 mg</td> <td><input type="checkbox"/> Therios 750 mg</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cefaseptin 300 mg</td> <td><input type="checkbox"/> Rilixine 75 mg</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cephacare 500 mg</td> <td><input type="checkbox"/> Rilixine 300 mg</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Tsefalen 1000mg</td> <td><input type="checkbox"/> Autres .....</td> </tr> </table> <p>..... comprimés à administrer 2 fois par jour pendant ..... jours</p> <p>Nombres de comprimés délivrés : .....</p> <p>N° du lot : .....</p>	<input type="checkbox"/> Cefaseptin 75 mg	<input type="checkbox"/> Therios 750 mg	<input type="checkbox"/> Cefaseptin 300 mg	<input type="checkbox"/> Rilixine 75 mg	<input type="checkbox"/> Cephacare 500 mg	<input type="checkbox"/> Rilixine 300 mg	<input type="checkbox"/> Tsefalen 1000mg	<input type="checkbox"/> Autres .....	 <p>Dr Marie-Christine Cadiergues : 05.61.19.32.68 M<sup>lle</sup> Mélodie Belz : 06.88.65.94.61</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px;">INP TOULOUSE</div> <div style="text-align: center;">         ECOLE NATIONALE VÉTÉRAIRE     </div> </div> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Cahier n° : .....</p>
<input type="checkbox"/> Cefaseptin 75 mg	<input type="checkbox"/> Therios 750 mg								
<input type="checkbox"/> Cefaseptin 300 mg	<input type="checkbox"/> Rilixine 75 mg								
<input type="checkbox"/> Cephacare 500 mg	<input type="checkbox"/> Rilixine 300 mg								
<input type="checkbox"/> Tsefalen 1000mg	<input type="checkbox"/> Autres .....								

<b>1<sup>er</sup> jour</b>	Date :																	
		6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h
Administration du repas																		
Administration du médicament																		
Vomissement																		
Diarrhée																		
Autre effet secondaire																		
Préciser : .....																		
<b>1<sup>ère</sup> administration du médicament</b> <input type="checkbox"/> Prise manquée <b>Médicament :</b> <input type="checkbox"/> Enfoncé dans la gorge <input type="checkbox"/> Mélangé avec un peu de nourriture <input type="checkbox"/> Mélangé avec le repas										<b>2<sup>ème</sup> administration du médicament</b> <input type="checkbox"/> Prise manquée <b>Médicament :</b> <input type="checkbox"/> Enfoncé dans la gorge <input type="checkbox"/> Mélangé avec un peu de nourriture <input type="checkbox"/> Mélangé avec le repas								
<b>Effets secondaires : Qu'avez-vous fait lors de l'apparition des effets secondaires ?</b> <input type="checkbox"/> Changement d'alimentation <input type="checkbox"/> Arrêt du traitement <input type="checkbox"/> Rien <input type="checkbox"/> Diète <input type="checkbox"/> Nouvelle administration <input type="checkbox"/> Autre : ..... .....																		

<b>2<sup>ème</sup> jour</b>	Date :																
	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h
Administration du repas																	
Administration du médicament																	
Vomissement																	
Diarrhée																	
Autre effet secondaire																	
Préciser : .....																	

<b>1<sup>ère</sup> administration du médicament</b> <input type="checkbox"/> Prise manquée <u>Médicament :</u> <input type="checkbox"/> Enfoncé dans la gorge <input type="checkbox"/> Mélangé avec un peu de nourriture <input type="checkbox"/> Mélangé avec le repas	<b>2<sup>ème</sup> administration du médicament</b> <input type="checkbox"/> Prise manquée <u>Médicament :</u> <input type="checkbox"/> Enfoncé dans la gorge <input type="checkbox"/> Mélangé avec un peu de nourriture <input type="checkbox"/> Mélangé avec le repas
--	--

<b>Effets secondaires : Qu'avez-vous fait lors de l'apparition des effets secondaires ?</b>		
<input type="checkbox"/> Changement d'alimentation	<input type="checkbox"/> Arrêt du traitement	<input type="checkbox"/> Rien
<input type="checkbox"/> Diète	<input type="checkbox"/> Nouvelle administration	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....		

... fiches identiques pour les jours intermédiaires...

<b>33<sup>ème</sup> jour</b>	Date :																
	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h
Administration du repas																	
Administration du médicament																	
Vomissement																	
Diarrhée																	
Autre effet secondaire																	
Préciser : .....																	

<b>1<sup>ère</sup> administration du médicament</b> <input type="checkbox"/> Prise manquée <u>Médicament :</u> <input type="checkbox"/> Enfoncé dans la gorge <input type="checkbox"/> Mélangé avec un peu de nourriture <input type="checkbox"/> Mélangé avec le repas	<b>2<sup>ème</sup> administration du médicament</b> <input type="checkbox"/> Prise manquée <u>Médicament :</u> <input type="checkbox"/> Enfoncé dans la gorge <input type="checkbox"/> Mélangé avec un peu de nourriture <input type="checkbox"/> Mélangé avec le repas
--	--

<b>Effets secondaires : Qu'avez-vous fait lors de l'apparition des effets secondaires ?</b>		
<input type="checkbox"/> Changement d'alimentation	<input type="checkbox"/> Arrêt du traitement	<input type="checkbox"/> Rien
<input type="checkbox"/> Diète	<input type="checkbox"/> Nouvelle administration	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....		

**Autres prescriptions**



Spécialité	Posologie	Fréquence (par jour)	Voie d'administration	Date du début du traitement	Date de fin du traitement

**FICHE CLINICIEN du 1<sup>er</sup> contrôle**

**Efficacité du traitement**

1) Clinique

- Guérison clinique
- Amélioration clinique
- Pas d'amélioration

2) Cytologique (si réalisée)

Nombres de germes pour 10 champs:.....

Cellules inflammatoires :

GNN                       présence     absence

Phagocytose

Autres (Précisez) : .....

.....

3) Avis client

Avez-vous perçu une amélioration de l'état de votre animal ?

Non

Oui : à partir de quand ? .....

.....

Date :

Nom du clinicien :

**Effets indésirables**

Pouvez-vous incriminer d'autres causes que le traitement administré lors des effets indésirables ?

Un changement d'alimentation brutal antérieur aux effets indésirables

L'animal ayant fait les poubelles

Autre : .....



FICHE CLINICIEN du 2<sup>ème</sup> contrôle

**Efficacité du traitement**

1) Clinique

- Guérison clinique
- Amélioration clinique
- Pas d'amélioration

2) Cytologique (si réalisée)

Nombres de germes pour 10 champs:.....

Cellules inflammatoires :

- GNN                       présence       absence
- Phagocytose
- Autres (Précisez) : .....

.....

3) Avis client

Avez-vous perçu une amélioration de l'état de votre animal ?

- Non
- Oui : à partir de quand ? .....

.....

Date :  
Nom du clinicien :

**Effets indésirables**

Pouvez-vous incriminer d'autres causes que le traitement administré lors des effets indésirables ?

- Un changement d'alimentation brutal antérieur aux effets indésirables
- L'animal ayant fait les poubelles
- Autre : .....



Annexe 3: Modèle de déclaration



Agence Nationale du  
Médicament Vétérinaire

REPUBLIQUE FRANÇAISE

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
CHEZ L'ANIMAL SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ  
À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Art. R. 5141-103 à R 5141-105-1 du Code de la Santé Publique

*Les informations recueillies par l'agence nationale du médicament vétérinaire seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et le propriétaire de l'animal disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Ce droit d'accès s'exerce auprès de l'agence nationale du médicament vétérinaire.*

**PHARMACOVIGILANCE**



**PROPRIÉTAIRE DE L'ANIMAL**

Nom (3 premières lettres) [ ]

Prénom (première lettre) [ ]

Code postal [ ]

CACHET DU DECLARANT

**COORDONNEES DU DECLARANT**

Nom [ ] Prénom [ ]

Adresse [ ]

N° téléphone [ ]

Vétérinaire [ ] Pharmacien [ ] Autre [ ]

<b>ANIMAL(AUX) TRAITE(S)</b>	Nb. d'animaux traités [ ]	Nb. d'animaux ayant réagi [ ]	Nb. d'animaux morts [ ]
Espèce : [ ]	Race / type de production (laitier/viande) : [ ]	Identification / Tatouage : [ ]	
Sexe Mâle <input type="checkbox"/> Femelle <input type="checkbox"/>	Physiologie	Gestation <input type="checkbox"/>	Castration <input type="checkbox"/> Allaitement <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
Poids (kilos) : [ ]	Age : [ ]		
État de santé au moment de l'administration: Bon <input type="checkbox"/> Correct <input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Critique <input type="checkbox"/> Non connu <input type="checkbox"/>			
Administration à titre: Curatif <input type="checkbox"/> Préventif <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>			
Motif du traitement (diagnostic / symptômes traités) [ ]			

MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S) ADMINISTRÉ(S) <b>AVANT</b> L'EFFET INDÉSIRABLE			
<i>(si le nombre de produits dépasse 3, prière de dupliquer le formulaire)</i>			
	1	2	3
Nom du médicament	[ ]	[ ]	[ ]
Forme pharmaceutique	[ ]	[ ]	[ ]
Substance(s) active(s)/valence vaccinale	[ ]	[ ]	[ ]
Dosage (ex : 250 mg/2,5 ml)	[ ]	[ ]	[ ]
Laboratoire pharmaceutique (Titulaire de l'AMM)	[ ]	[ ]	[ ]
N° d'AMM	[ ]	[ ]	[ ]
N° de lot	[ ]	[ ]	[ ]
Date de péremption	[ ]	[ ]	[ ]
Voie/site d'administration	[ ]	[ ]	[ ]
Dose, fréquence	[ ]	[ ]	[ ]
Début du traitement (date et heure)	[ ]	[ ]	[ ]
Durée du traitement (ou date de fin)	[ ]	[ ]	[ ]
Administré par (vétérinaire, propriétaire, autre)	[ ]	[ ]	[ ]
Déjà administré auparavant ? *	[ ]	[ ]	[ ]
Y a-t-il eu ré-administration ultérieure ? *	[ ]	[ ]	[ ]
Si oui, la réaction est-elle réapparue ? *	[ ]	[ ]	[ ]

\* (oui, non, ne sait pas)

tsvp

tsvp

Date de survenue de l'événement indésirable	Délai entre l'exposition médicamenteuse et l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
/ /		

EVOLUTION	Mort	Euthanasie	Guérison avec séquelles	Guérison sans séquelles	Inconnue	En cours
Date						
Nombre d'animaux						

**DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE**  
Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité et toute autre information utile :

[ ]

**TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE :**  
Autres mesures thérapeutiques :

Arrêt du médicament	oui	non	?	sans objet
Médicament 1				
Médicament 2				
Médicament 3				

**INVESTIGATIONS effectuées/en cours, y compris d'autres hypothèses (examens complémentaires, autopsie...) :**

[ ]

**AVIS SUR LE CAS :**  
Commentaires :

Rôle du médicament	probable	possible	douteux
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			

**NOM DU DECLARANT, DATE ET SIGNATURE :**

[ ]



Annexe 4 : Exemple d'un retour de déclaration de l'ANSES-ANMV



**Agence nationale du  
médicament vétérinaire**

Fougères, le 5 juin 2015

**Melodie BELZ  
4 impasse Theodore Sudre  
31100 TOULOUSE**

**Département  
Pharmacovigilance**

Objet : Retour d'information déclaration  
d'effets indésirables  
Nos réf : **15 ANMV 00849**

**Dossier suivi par :**  
Cédric COLMAR

**Ligne directe :**  
02 99 94 78 43

**E- mail :**  
secphv@anses.fr

**N. Réf. :**  
SL/CS/304/15

**V. Réf. :**

Docteur,

Je vous prie de trouver ci joint les conclusions relatives à la déclaration d'effets indésirables transmise à l'Anses – ANMV le 28/05/2015. Ces effets indésirables, survenus en décembre 2014, relatent un changement de couleur et de consistance des selles chez un chien de votre clientèle (SER - 31400), après administration de COMFORTIS 1620 MG COMPRIMES A CROQUER POUR CHIENS et TSEFALEN 1000 en novembre et décembre 2014.

Cette déclaration a été enregistrée sous le numéro 15 ANMV 00849 (référence que vous voudrez bien rappeler pour tout échange).

Le délai d'apparition et la nature des signes cliniques décrits sont très évocateurs d'un effet de TSEFALEN. De tels troubles digestifs sont des effets secondaires possibles et bien connus du produit, mentionnés dans la notice. Le contexte de surdosage répété, ainsi que la bonne rémission des symptômes après correction de la posologie, confirment cette hypothèse. Par conséquent, le rôle de TSEFALEN est imputé A (Probable).

La chronologie des symptômes étant peu compatible avec une administration mensuelle, et l'historique du cas permettant de dégager assez clairement une autre cause, le rôle de COMFORTIS peut raisonnablement être imputé N (Improbable).

Je vous remercie pour les informations transmises, qui au-delà de cette expertise individuelle, s'intégreront dans l'analyse statistique de l'ensemble des déclarations reçues, et par là-même contribueront à la surveillance constante du rapport bénéfice/risque des médicaments concernés.

Le département pharmacovigilance de l'ANMV se tient à votre disposition pour tout échange relatif à cette évaluation.

Je vous prie de recevoir, Docteur, mes salutations distinguées.

**Le Chef du Département Pharmacovigilance**

**Sylviane LAURENTIE**

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des lésions de notre population lors de pyodermites profondes

**Pyodermites profondes**

Facteur primaire	Race	Sexe	Age	Stérilisé(e)	Localisation	Type de lésion	Cytologie cutanée
Démodécie	Berger Allemand	F	9 mois	Non	Corps entier	Alopécie en moucheture	Coques ++ GNN phagocytose
					Membres	Hyperpigmentation, Epaissement cutané	
					Espaces interdigités	Erythème, furoncle	
	Lhasa Apso	M	10ans et 1 mois	Non	Cou, babines	Erosions, lésions suintantes	Coques GNN phagocytose
					Yeux	Erythème	
					Pattes	Alopécie, douleur, suppuration, comédons	Coques GNN phagocytose
					Dos	Alopécie, hyperpigmentation, épaissement cutané, manchons pilaires	
Abdomen					Comédons, hyperpigmentation		
Gale sarcoptique	Boxer	F	6 ans	Oui	Corps	hyperpigmentation	
					Genou G	cellulite	
	Dogue argentin	F	7 ans 7 mois	Non	Jarret G	Furonculose, placard cellulitique	GNN, macrophage, GR
					Post D	Lésions papulo-croûteuse	
					Cuisse G	croûtes	
F. médiale membres	Erythème, papules						
Atopie	Bouledogue Français	M	4 ans et 4 mois	Non	F palmaire et plantaire	Erythème	qqes GNE, GNN
					Base de la queue, dos	furonculose	GNN, macrophage, peu de cocci
					PG	furoncle	
	Bouledogue Anglais	M	6 ans et 11 mois	Non	Ant D et Post G, F dorsale	furoncles	GNN +++, phagocytose, diplocoques, coccobacille
					Plis du cou, face, queue	lichénification	Coques +++, bacilles, GNN, coccobacilles
					oreilles	Conduit sténosé, cerumen, inflammation	Coccies, bacilles, débris cornéocytes/keratinocytes, rares malassezia
					EID, F palmaire, F plantaire	Erythème, macération	
					corps	Erythème, EKS	
Flanc et dos	croûtes						

Atopie	Bull Terrier	F	5 ans et 7 mois	Non	Espaces interdigités, digités, palmaires	Onychogryphose, Erythème +++, furonculose, cellulite, alopecie	
					Face, babines, truffe	Papules, croûtes, granulome	
					Partie proximale des mbres ant, vulve	Furoncle, Erythème	
DAPP	Berger Allemand	M	4ans et 1mois	Non	Truffe	Ulcération	
					Pli cubital D et G, cou	Erythèmes, croûtes	
					Lignes du dos	Squames pityriasiformes	
					Cuisse G	Lésions alopeciques hyperkératinisées	
					Tarse G	Masse indurée alopecique, hyperkératinisée, douloureuse, érythémateuse	Coques ++ GNN dégénérés +
					Babines	Cheilite	GNN, coques, phagocytose
Irritation (léchage)	Berger Australien	M	3 ans et 10 mois	Non	Ant G	Plaie suintante, fibrose	GNN, macrophage, GR, rares GNE
Stress /Allergie (léchage)	X Pinscher	F	5 ans et 4 mois	Oui	Radio - Carpe Droit	Zone alopecique suintante	GNN ++ coques
					Espaces interdigités	Erythème, coloration des poils	
					vulve	pustule	
Allergie (léchage)	Golden Retriever	M	4 ans et 1 mois	Non	F. ventrale abdomen, Ars	Alopecie diffuse	
					Métatarse G	Alopecie, Erythème, épaissement cutané, cellulite	
					Babines, F interne cuisses	Erythème	Malassezia
Comportemental (léchage)	Golden Retriever	M	4 ans et 9 mois	Non	F Dorsale carpe G	Plaque épaisse, alopecique, suintante, érythémateuse	Bacilles GNN

Annexe 6 : Tableau récapitulatif des lésions de notre population lors de pyodermites superficielles

Facteur primaire	Race	Sexe	Age	Stérilisé(e)	Localisation	Type de lésion	Cytologie cutanée
Atopie (suspicion)	Bouledogue Français	F	1 an et 10 mois	Non	Flanc, Abdomen, Membres, périnée	pustules	Macrophages GNN bactéries
					Face	Alopécie, Œdème, Erythème	
					Espaces interdigités	Erythème	
Démodécie	Braque de Weimar	M	4 mois	Non	ventre	Pustules, papules	Coques, bacilles GNN Macrophages
					ars	excoriation	
Inconnu	Dogue Argentin	M	1 an	Non	Babine, chanfrein, dos	Erythème	
					Région cervico-ventrale, ventre, aine, ars, F int cuisses	Erythème, papules, pustules	GNN+++ Coques
Allergie alimentaire (suspicion)	Bouledogue Français	F	1 an 1/2	Non	Menton, Abdomen	Furonculose	Coques + Macrophages hématies
					Cou, Thorax Intérieur cuisse	Erythème, papules	
					Ars	Erythème +++, Papules, pustules	
	Cane Corso	M	1 an et 6 mois	Non	Contour yeux	Alopécie, érythème	
					Abdomen	Alopécie, collerettes épidermiques, papules et pustules folliculaires	GNN+++, macrophages ++, coques, phagocytose.
					Fourreau, zone anale	érythème	
Hypothyroïdie	Caniche nain	F	9 ans et 9 mois	Oui	Région périoculaire D et G	Alopécie, érythème	
					Zone lombaire	Colerette épidermique	Coques ++, GNN ++
					aine	Erythème, papules	Coques ++

**LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CEFALEXINE ADMINISTREE CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE PYODERMITE : ETUDE PROSPECTIVE A L'ENVT (OCTOBRE 2013-JUIN 2015)**

**RESUME :**

Les pyodermites sont des infections bactériennes de la peau. Ce sont des motifs de consultation assez fréquents chez les chiens en dermatologie. Pour traiter ces affections, une antibiothérapie par voie générale est souvent recommandée. La céfalexine est un des antibiotiques les plus utilisés lors de ces affections.

Cette étude prospective concernant 21 chiens atteints de pyodermite a permis de récolter dans 57% des cas des effets indésirables de la céfalexine. Parmi ces effets indésirables, les plus fréquemment rencontrés sont les vomissements et les diarrhées. L'administration avec la nourriture ne semble pas améliorer la tolérance digestive lors d'administration médicamenteuse de céfalexine. Ce travail a également permis d'évaluer l'observance d'un traitement biquotidien prolongé. Enfin une sous-déclaration des effets indésirables ainsi qu'une qualité insuffisante des déclarations a pu être mise en évidence en France.

**MOTS-CLES :** céfalexine, pyodermite, effets indésirables, chiens, pharmacovigilance, observance, antibiorésistance

---

**ADVERSE DRUG REACTIONS OF CEPHALEXIN GIVEN TO DOGS WITH PYODERMA: PROSPECTIVE STUDY AT ENVT (OCTOBER 2013-JUNE 2015)**

**SUMMARY:**

Pyoderma are very frequent bacterial skin infections affecting dogs examined for skin problems. An antibiotic therapy, mostly with cephalexin, is commonly recommended.

In this thesis, we analyze such cephalexin adverse reactions based on a prospective study carried out on 21 dogs with pyoderma. 57% of dogs had adverse reactions, mainly vomiting and diarrhea. It reveals that giving cephalexin with food does not improve the level of digestive tolerance. It eventually contributes to the evaluation of the compliance related to a long treatment with drug administration occurring twice a day and demonstrates that cephalexin adverse reactions are either underdeclared or poorly reported in France.

**KEY WORDS:** Cephalexin, pyoderma, adverse drug reaction, dogs, pharmacovigilance, compliance, antimicrobial resistance