

ANNEE 2002

**EFFETS SECONDAIRES ET INCOMPATIBILITES DES
ANTIBACTERIENS EN MEDECINE VETERINAIRE DES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

.....

par

Sylvie, Aurélia d'ARCANGELA

Née le 12 octobre 1976 à Paris 15^{ème} (75)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Madame JOSEPH-ENRIQUEZ

Professeur de Pharmacie et Toxicologie à l'E.N.V.A.

Assesseur : Monsieur BOULOUIS

Professeur de Microbiologie à l'E.N.V.A.

EFFETS SECONDAIRES ET INCOMPATIBILITES DES ANTIBACTERIENS EN MEDECINE VETERINAIRE DES CARNIVORES DOMESTIQUES

NOM et Prénom : d'ARCANGELA Sylvie

RESUME :

Les effets secondaires et les incompatibilités des antibactériens en médecine vétérinaire des carnivores domestiques sont nombreux et variés. Afin de mieux les connaître, un réseau de pharmacovigilance s'est mis en place en France par l'intermédiaire de deux centres (Lyon et Nantes) qui vont surveiller, enregistrer et répertorier les différents cas transmis par les vétérinaires avec information de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire et de la direction générale de l'AFSSA (janvier 2002).

Différents facteurs prédisposants existent chez le chien et le chat (facteurs physiologiques, pharmacologiques et pathologiques).

Les effets indésirables relèvent de différents mécanismes : toxicité directe d'organes (néphrotoxicité, hépatotoxicité, ...), réactions d'hypersensibilité (principalement cutanées), perturbations microbiologiques et, plus secondairement, effets sur les analyses de laboratoire. Les mécanismes faisant appel à une sensibilité individuelle particulière (idiosyncrasie) sont parmi les moins bien compris.

Enfin, les incompatibilités des antibactériens avec d'autres médicaments peuvent survenir, non seulement hors de l'organisme (incompatibilités pharmaceutiques), mais aussi au cours des différentes étapes marquant leur devenir dans l'organisme (incompatibilités pharmacocinétiques) ainsi que lors de leur action sur les organes cibles (incompatibilités pharmacologiques).

Des tableaux récapitulatifs permettent de guider les vétérinaires dans la mise en place d'une thérapeutique antibactérienne raisonnée.

Mots-Clés : Effets secondaires – Incompatibilités – Antibactériens – Pharmacovigilance vétérinaire – Chien – Chat

JURY :

Président Pr

Directeur Pr Enriquez

Assesseur Pr Boulouis

Adresse de l'auteur :

Melle d'ARCANGELA Sylvie
42 Avenue des Crêtes
64600 ANGLET

ADVERSE EFFECTS AND INCOMPATIBILITIES OF ANTIBACTERIALS AGENTS ON DOMESTIC CARNIVORES IN VETERINARY MEDICINE

SURNAME : d'ARCANGELA

Given name : Sylvie

SUMMARY :

In veterinary medicine, numerous and various are the adverse effects and incompatibilities of antibacterials agents on domestic carnivores. In order to learn more about them, a pharmacovigilance network was set up in France by the medium of two centers (one in Lyon and one in Nantes) which survey, register and index the different cases transmitted by veterinarians, and inform the National Committee of Veterinary Pharmacovigilance and the head management of the AFSSA (French Agency for Food Safety) (January 2002).

Different predisposing factors are to be found among dogs and cats (physiological, pharmacologic and pathologic factors).

Adverse effects are coming from various mechanisms : direct toxicity on organs (nephrotoxicity, hepatotoxicity, ...), reactions of hypersensitivity (mostly cutaneous), microbiological disturbances and, more secondarily, effects on laboratory analyses. Mechanisms coming from an individual and particular sensitivity (idiosyncrasy) are among the least understood.

Lastly, antibacterial incompatibilities with other drugs may occur, not only outside the organism (pharmaceutic incompatibilities), but also during the different stages characterizing their mutation inside the organism (pharmacokinetic incompatibilities) and also during their action on specific organs (pharmacological incompatibilities).

Veterinarians are guided by recapitulatory lists in order to set up a rational antibacterial therapy.

Key words : Adverse effects – Incompatibilities – Antibacterial agents – Veterinary pharmacovigilance – Dog – Cat

JURY :

President Pr

Director Pr Enriquez

Assessor Pr Boulouis

Author's Address :

Miss d'ARCANGELA Sylvie

42 Avenue des Crêtes

64600 ANGLET

A Monsieur le Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse,

A Madame le Professeur Enriquez de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort qui a bien voulu diriger notre travail,

A Monsieur le Professeur Boulouis de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort qui a bien voulu participer à notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A mes parents, merci pour leur soutien tout au long de ces années.

A mes amis, merci.

Aux docteurs Bouchon et Girard, merci de m'avoir aidée dans la découverte et l'exercice de leur profession.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	7
I. GENERALITES	9
A. DEFINITIONS	9
1. <i>Effets secondaires et pharmacovigilance</i>	9
a) Effets secondaires : définitions	9
b) Importance de la pharmacovigilance	10
c) Organisation de la pharmacovigilance en France	10
d) Données recueillies concernant les carnivores domestiques : Données du CNITV- Lyon 1999	11
2. <i>Incompatibilités</i>	11
B. CONDITIONS D'EXPRESSION	12
1. <i>Effets secondaires</i>	12
a) Mécanismes.....	12
• Toxicité directe	12
• Réactions d'hypersensibilité	13
• Perturbations microbiologiques	14
• Interférences analytiques.....	14
b) Facteurs prédisposants	15
• Facteurs physiologiques.....	15
♦ Espèce	15
♦ Race	15
♦ Sexe	16
♦ Age.....	16
♦ Etat immunitaire	17
• Facteurs pharmacologiques.....	17
♦ Forme galénique et inéquivalence thérapeutique	17
♦ Modalités d'administration.....	17
♦ Conservation.....	18
• Facteurs pathologiques.....	18
♦ Affections rénales	19
♦ Affections hépatiques	20
♦ Maladies cardiaques ou vasculaires.....	20
2. <i>Incompatibilités</i>	21
a) Incompatibilités pharmaceutiques.....	21
• Rappels sur l'ionisation des molécules	21
• Précipitation	23
• Chélation	23
• Hydrolyse	24
• Effet du pH des solvants et des solutions.....	24
• Oxydoréduction.....	24
• Autres	25
b) Incompatibilités pharmacocinétiques.....	25
• Au niveau de la résorption	25
♦ Résorption digestive	26

♦ Résorption parentérale	27
• Au niveau de la distribution	27
♦ Transport sanguin	28
♦ Répartition tissulaire.....	28
• Au niveau des biotransformations.....	30
♦ Compétitions métaboliques	30
♦ Inductions métaboliques	31
♦ Inhibitions métaboliques.....	31
• Au niveau de l'excrétion	31
♦ Elimination urinaire	31
♦ Elimination biliaire	32
c) Pharmacologiques	33
II. EFFETS SECONDAIRES DES ANTIBACTERIENS	35
A. TOXICITE DIRECTE	35
1. <i>Intolérance locale</i>	35
a) Administration topique.....	35
b) Administration orale	36
• Macrolides et molécules apparentées.....	36
• Tétracyclines	36
c) Administration parentérale.....	36
• Macrolides.....	37
• Tétracyclines	37
• Pénicillines	37
• Céphalosporines	37
• Aminosides.....	38
• Sulfamides.....	38
• Quinolones	38
2. <i>Toxicité rénale</i>	40
a) Aminosides.....	40
b) Antibiotiques polypeptidiques	42
c) Céphalosporines	42
d) Tétracyclines	42
e) Sulfamides.....	43
f) Quinolones.....	44
g) Cas des animaux âgés et/ou insuffisants rénaux	44
h) Cas du nouveau-né.....	44
3. <i>Toxicité hépatique</i>	46
a) Sulfamides.....	46
b) Tétracyclines	47
c) Macrolides et molécules apparentées.....	47
d) Autres.....	48
e) Cas des animaux âgés et/ou insuffisants hépatiques	48
f) Cas du nouveau-né.....	48
4. <i>Toxicité sanguine</i>	50
a) Atteintes irréversibles.....	50
b) Atteintes réversibles.....	50
• Chloramphénicol	50
• Macrolides et apparentés.....	52

• Sulfamides.....	52
♦ Effets secondaires sur la moelle osseuse	52
♦ Troubles de l'hémostase	54
♦ Propriétés méthémoglobinisantes	54
♦ Cas de la dapsone	54
• Tétracyclines	55
• Béta-lactamines	55
• Nitrofuranes	55
5. <i>Toxicité nerveuse</i>	57
a) Troubles neurosensoriels.....	57
• Aminosides.....	57
• Quinolones	59
• Nitro-imidazoles.....	59
• Antibiotiques polypeptidiques	59
• Chloramphénicol	59
b) Troubles neuromusculaires	59
• Antibiotiques polypeptidiques	59
• Aminosides.....	60
• Macrolides et apparentés.....	60
c) Troubles neurologiques divers	61
• Pénicillines	61
• Quinolones	61
• Chloramphénicol	61
• Sulfamides.....	62
• Nitrofuranes	62
• Tétracyclines	62
• Nitro-imidazoles.....	62
6. <i>Toxicité cardiovasculaire</i>	66
a) Aminosides.....	66
b) Macrolides et apparentés.....	66
c) Chloramphénicol	66
d) Tétracyclines	67
e) Quinolones	67
7. <i>Chondrotoxicité</i>	69
8. <i>Toxicité sur la fonction de reproduction</i>	71
a) Particularités liées à la gestation	71
b) Tétracyclines	71
c) Aminosides et apparentés.....	72
d) Nitrofuranes	72
e) Sulfamides.....	72
f) Quinolones.....	72
9. <i>Toxicité endocrinienne</i>	73
a) Sulfamides.....	73
b) Macrolides.....	74
10. <i>Toxicité oculaire</i>	75
a) Sulfamides.....	75
b) Aminosides	76
c) Chloramphénicol	77
11. <i>Autres</i>	78

a) Troubles digestifs	78
b) Troubles métaboliques	78
c) Phototoxicité	78
d) Toxicité dentaire	78
B. TOXICITE IMMUNOLOGIQUE : LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE	82
1. <i>Choc anaphylactique</i>	83
a) Béta-lactamines	84
b) Tétracyclines	84
c) Sulfamides.....	84
d) Antibiotiques polypeptidiques	84
2. <i>Perturbations sanguines</i>	85
a) Thrombopénie	85
b) Anémie hémolytique	86
c) Neutropénies	87
d) Réactions idiosyncrasiques	87
3. <i>Polyarthrite non septique du Doberman</i>	87
4. <i>Dermites de contact allergiques</i>	89
a) Réaction cutanée	89
b) Conjonctivite.....	90
5. <i>Dermites allergiques suite à une administration par voie générale</i>	90
a) Urticaire et angioœdème	91
b) Vascularite	92
c) Erythrodermie	93
d) Erythème polymorphe.....	93
e) Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).....	94
f) Eruption cutanée fixe.....	95
g) Pemphigus.....	95
h) Dermatose lichénoïde.....	96
i) Photoallergie	96
j) Autres manifestations cutanées.....	97
C. TOXICITE MICROBIOLOGIQUE	100
1. <i>Surinfections microbiennes</i>	100
2. <i>Troubles sanguins</i>	101
3. <i>Cas du nouveau-né</i>	101
D. EFFETS DES ANTIBACTERIENS SUR LES EXAMENS DE LABORATOIRE.....	101
1. <i>Effets analytiques</i>	102
2. <i>Effets biologiques</i>	102
III. INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES	105
A. INCOMPATIBILITES PHARMACEUTIQUES	105
B. INCOMPATIBILITES PHARMACOCINETIQUES	107
1. <i>Au niveau de la résorption</i>	108
a) Résorption digestive.....	108
b) Résorption parentérale	109
2. <i>Au niveau de la distribution</i>	110
3. <i>Au niveau des biotransformations</i>	111
a) Compétitions métaboliques.....	111
b) Inductions métaboliques	111
c) Inhibitions métaboliques	112
4. <i>Eliminations urinaire et biliaire</i>	113

a) Elimination urinaire	113
b) Elimination biliaire	115
C. INCOMPATIBILITES PHARMACOLOGIQUES.....	115
CONCLUSION.....	117
ANNEXE	119
BIBLIOGRAPHIE	127

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : CALCUL DE LA DOSE ET DE L'INTERVALLE D'ADMINISTRATION EN PRESENCE D'UNE INSUFFISANCE RENALE	19
FIGURE 2 : pKa DES ANTI-INFECTIEUX.	22
FIGURE 3 : EQUILIBRES DE DISSOCIATION IONIQUE DES ACIDES ET DES BASES (EQUATIONS D'HENDERSON-HASSELBALCH).	22
FIGURE 4 : CHELATION DES FLUOROQUINOLONES PAR LES IONS DIVALENTS.....	23
FIGURE 5 : DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME DES PRINCIPAUX ANTI-INFECTIEUX (REGLES DE LA DIFFUSION PASSIVE) ET FORMES D'ELIMINATION.	29

TABLEAU 1 : DOSES ET INTERVALLES D'ADMINISTRATION DES AMINOSIDES EN FONCTION DE LA CREATININE PLASMATIQUE	20
TABLEAU 2 : INTOLERANCE LOCALE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	39
TABLEAU 3 : TOXICITE RENALE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	45
TABLEAU 4 : TOXICITE HEPATIQUE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	49
TABLEAU 5 : TOXICITE SANGUINE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	56
TABLEAU 6 : MANIFESTATIONS NEUROTOXIQUES DES AMINOSIDES ET CONSEQUENCES.	58
TABLEAU 7 : TOXICITE NERVEUSE DES ANTIBACTERIENS (HORMIS LES AMINOSIDES) ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.....	63
TABLEAU 8 : TOXICITE CARDIOVASCULAIRE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	68
TABLEAU 9 : CHONDROTOXICITE DES QUINOLONES ET CONSEQUENCES CHEZ LE CHAT ET LE CHIEN.....	70
TABLEAU 10 : ANTIBIOTIQUES ET GESTATION.....	73
TABLEAU 11 : TOXICITE ENDOCRINIENNE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES	75
TABLEAU 12 : TOXICITE OCULAIRE DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.....	77
TABLEAU 13 : AUTRES TOXICITES DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES	79

TABLEAU 14 : PRINCIPALES TOXICITES D'ORGANES DES ANTIBACTERIENS ET CONSEQUENCES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	80
TABLEAU 15 : PRINCIPALES MANIFESTATIONS CUTANEEES ALLERGIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE DUES AUX ANTIBACTERIENS CHEZ LE CHIEN	98
TABLEAU 16 : PRINCIPALES MANIFESTATIONS CUTANEEES ALLERGIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE DUES AUX ANTIBACTERIENS CHEZ LE CHAT	98
TABLEAU 17 : PRINCIPALES TOXICITES IMMUNOLOGIQUES DES ANTIBACTERIENS CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.	99
TABLEAU 18 : MODIFICATIONS DES PARAMETRES DE LABORATOIRE SUR LES ANALYSES D'URINE SUITE A L'ADMINISTRATION D'ANTIBACTERIENS	103
TABLEAU 19 : MODIFICATIONS DES PRINCIPAUX MARQUEURS EN ANALYSE SANGUINE SUITE A L'ADMINISTRATION D'ANTIBACTERIENS	104
TABLEAU 20 : INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES DES ANTIBACTERIENS AVEC LES PRINCIPAUX SOLUTES AQUEUX INJECTABLES DESTINES A DES PERFUSIONS	106
TABLEAU 21 : INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES DES ANTIBACTERIENS AVEC D'AUTRES PRINCIPES ACTIFS SOUS FORME DE SOLUTES INJECTABLES	107
TABLEAU 22 : INCOMPATIBILITES DES ANTIBACTERIENS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET CONSEQUENCES SUR LA RESORPTION DIGESTIVE	109
TABLEAU 23 : INCOMPATIBILITES DES ANTIBACTERIENS AVEC LES AUTRES MEDICAMENTS ET CONSEQUENCES SUR LA FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES	110
TABLEAU 24 : INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES IMPLIQUANT LES ANTIBACTERIENS ET UNE ACTIVITE D'INDUCTION METABOLIQUE HEPATIQUE	112
TABLEAU 25 : INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES IMPLIQUANT LES ANTIBACTERIENS ET UNE ACTIVITE D'INHIBITION METABOLIQUE HEPATIQUE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES	113
TABLEAU 26 : INCOMPATIBILITES DES ANTIBACTERIENS AVEC LES AUTRES MEDICAMENTS : MECANISMES ET CONSEQUENCES SUR LEUR ELIMINATION URINAIRE	114
TABLEAU 27 : PRINCIPALES TOXICITES SYNERGIQUES ENTRE CERTAINS ANTIBACTERIENS ET DIVERS AUTRES TRAITEMENTS	116

INTRODUCTION

Ces dernières années, la médicalisation de plus en plus fréquente et soutenue des animaux de compagnie a conduit, en médecine vétérinaire des carnivores domestiques, à une augmentation de l'utilisation quotidienne des antibactériens.

Cependant, ces médicaments doivent être utilisés à bon escient, car les risques d'effets secondaires sont nombreux et leur prescription ne doit, en aucun cas, être banalisée. Ces effets indésirables concernent, au sens de la pharmacovigilance, les réactions nocives et non voulues des antibactériens se manifestant dans les conditions normales d'emploi ainsi que le mésusage, mais on peut aussi inclure les effets engendrés par cette classe thérapeutique sur certains paramètres biochimiques et hématologiques.

C'est pourquoi, nous devons garder en mémoire qu'il existe des potentialités toxiques à différentes posologies pour chaque molécule antibactérienne, y compris aux posologies recommandées, et que leur mode d'expression varie selon que la molécule est utilisée seule ou en association avec une autre, de même classe médicamenteuse, ou de classe différente, conduisant alors à des interactions qui sont à l'origine d'effets secondaires souvent méconnus. C'est ce que nous nous proposons également d'éclaircir dans cette étude bibliographique.

Après avoir rappelé, dans un premier temps, quelques définitions et généralités, concernant notamment certains aspects de la pharmacovigilance en France, nous passerons en revue, dans une deuxième partie, les principaux effets secondaires et toxiques des antibactériens. Enfin, en troisième partie, nous traiterons des effets secondaires liés aux incompatibilités médicamenteuses des antibactériens. Nous n'aborderons pas le problème des résistances bactériennes aux antibactériens par simple choix, même si dans l'avenir la Pharmacovigilance Vétérinaire devrait s'y intéresser.

I. GENERALITES

Afin de mieux comprendre la survenue d'effets secondaires suite à l'administration d'antibactériens aux carnivores domestiques et l'intérêt que ces effets suscitent depuis peu en médecine vétérinaire, nous allons, après un bref rappel de définitions, présenter les différentes conditions d'expression de ces effets.

A. DEFINITIONS

Les antibactériens, administrés seuls ou simultanément à d'autres médicaments, sont à l'origine de différents effets secondaires. Il est parfois difficile d'attribuer à un tableau clinique une origine médicamenteuse. Lorsque cela est possible ou que l'on peut émettre une suspicion, ces effets doivent être signalés par le clinicien au réseau de pharmacovigilance français.

1. Effets secondaires et pharmacovigilance

a) Effets secondaires : définitions

Donner une définition précise des « effets secondaires » d'un médicament n'est pas chose aisée car il semble qu'il n'y ait aucune différence entre un « effet secondaire » et un « effet indésirable ».

La directive 2000/37/CEE a modifié les dispositions relatives à la pharmacovigilance de l'article 42ter de la directive 81/851/CEE, donnant ainsi les définitions suivantes (106) :

- Effet indésirable : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ;
- Effet indésirable grave : effet indésirable qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importante, se traduisant par une anomalie/malformation congénitale ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité ;
- Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le résumé des caractéristiques du produit.

La pharmacovigilance vétérinaire *stricto sensu* surveille les effets indésirables des médicaments vétérinaires, définis comme ci-dessus. Mais, dans son acceptation plus large de surveillance post-AMM (autorisation de mise sur le marché), les textes européens englobent d'autres domaines, notamment le mésusage qui concerne toutes les utilisations hors AMM, fréquent en médecine vétérinaire (surdosage, administration par une voie non indiquée, espèce non indiquée), les réactions chez l'Homme (par exemple lors d'une auto-injection accidentelle ou d'une ingestion accidentelle), les suspensions d'inefficacité (notamment pour les vaccins, les antibiotiques et les antiparasitaires), la surveillance des résidus dans les denrées d'origine

animale et l'écotoxicologie (effets des médicaments vétérinaires sur l'environnement) (67, 107).

Notre approche sera la suivante : nous considérerons comme effet secondaire tout effet indésirable, qu'il se produise dans les conditions normales d'emploi, c'est-à-dire celles prévues dans l'AMM (espèce, dose, voie d'administration), ou dans des conditions hors AMM (mésusage). Nous n'aborderons donc pas les suspicions d'inefficacité (résistance) et les conséquences sur l'environnement, ainsi que les réactions chez l'Homme et la surveillance des résidus dans les denrées d'origine animale, puisque notre étude ne concerne que les carnivores domestiques.

b) Importance de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est importante en pratique pour différentes raisons :

- tout d'abord, le nombre d'animaux utilisés pour l'évaluation d'un médicament est sans commune mesure avec celui des animaux traités par ce médicament par la suite ; un effet secondaire à très faible fréquence d'apparition peut passer inaperçu lors des essais cliniques conduits en vue de l'obtention de l'AMM, et conduire à des problèmes graves dès lors que l'effectif de la population traitée augmente (66, 107) ;

- les pratiques thérapeutiques, l'état de santé des animaux et les facteurs environnementaux sont autant de circonstances qui s'éloignent, parfois de beaucoup, de l'« ambiance » plus rigoureuse et mieux contrôlée des essais cliniques menés par les laboratoires pharmaceutiques (66) ;

- l'administration du médicament conformément aux recommandations du fabricant est rarement certaine, surtout en cas d'utilisation hors AMM (mais à des fins thérapeutiques précises) de principes actifs indisponibles pour l'espèce de l'animal concerné.

Ces dernières considérations montrent la difficulté d'exclure les effets « toxiques » en pharmacovigilance, pour ne prendre en compte que les effets « indésirables » ou « secondaires » au sens strict (résultant d'une utilisation « suivant les recommandations du fabricant »). La distinction devra bien sûr pouvoir se faire à posteriori, en fonction des données recueillies.

c) Organisation de la pharmacovigilance en France

La pharmacovigilance vétérinaire est basée sur la pharmacovigilance humaine mise en œuvre depuis près de 20 ans et qui est de type interactif. C'est cette conception qui est à la base de fonctionnement du CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires) qui a été créée à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon en 1976, sous la forme juridique d'une association loi 1901 réunissant des enseignants, des étudiants et des praticiens (67).

Depuis fin novembre 2000, les deux centres de pharmacovigilance vétérinaire français sont le centre de l'ENV Lyon (CPVL), lié au CNITV et bénéficiant de son expérience mais constitué sous forme d'une unité au sein de l'ENVL, et le centre de l'ENV Nantes (CPVN), constitué dans le cadre de l'Unité de pharmacologie-toxicologie de l'ENVN, dans l'attente de

la création de centres dans les autres Ecoles Vétérinaires. Ces centres stockent les données par informatique (67).

Le recueil des données se fait par l'intermédiaire d'une fiche de notification ou le plus souvent par téléphone ce qui permet dans ce cas d'indiquer immédiatement une éventuelle conduite à tenir (traitement...) et surtout d'améliorer la qualité des informations recueillies (67, 107).

Ces informations font ensuite l'objet d'une évaluation scientifique qui comprend l'imputation des signes au médicament incriminé. Cette imputation consiste à mesurer la validité de l'hypothèse de l'étiologie médicamenteuse en fonction d'arguments d'ordre chronologique et sémiologique. C'est pourquoi, les informations disponibles doivent être très complètes et la description clinique de qualité (107). Elle se fait pour chaque médicament administré en 4 niveaux, selon le classement ABON : A probable, B possible, O non classable (manque d'informations), N exclu (une autre explication a été retenue) (106).

Le coup d'envoi officiel de la Pharmacovigilance Vétérinaire a eu lieu le 15 janvier 2002 avec la 1^{ère} réunion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire.

d) Données recueillies concernant les carnivores domestiques : Données du CNITV-Lyon 1999

A l'heure actuelle, toutes espèces confondues, près d'un appel sur quatre concerne un cas (ou une suspicion) d'effet indésirable ou d'intoxication par un médicament humain ou vétérinaire (67). Environ la moitié de ces appels concerne des intoxications accidentelles par des médicaments vétérinaires ou humains ; l'autre moitié correspond à des effets indésirables ou toxiques suspectés dans le cadre d'une administration thérapeutique (67).

Les espèces concernées par les appels sont largement dominées par les carnivores domestiques : le chat (41% des appels) et le chien (40% des appels) (67). Les antibiotiques concernent 8% des appels chez le chien et 5% des appels chez le chat (67).

De plus en plus, les prescriptions concernent l'association de plusieurs principes actifs, notamment des antibactériens qui sont de plus en plus souvent utilisés. Or, ces associations ne sont pas toujours anodines et peuvent conduire à des interactions néfastes pour le sujet traité.

2. Incompatibilités

L'association de deux médicaments peut conduire, par l'interaction entre deux principes actifs ou entre un principe actif et un solvant, à l'apparition d'effets indésirables et être responsable d'échec thérapeutique, de morbidité, voire de mortalité, preuves de leur incompatibilité.

Ces incompatibilités peuvent être dues à des interactions pharmaceutiques hors de l'organisme (mélange de plusieurs composés dans le même flacon, la même seringue...) ou à des interactions pharmacocinétiques concernant toutes les étapes du devenir des médicaments (résorption, distribution, biotransformation, élimination), ou enfin à des interactions

pharmacologiques conduisant à l'amplification des effets secondaires comme nous le verrons par la suite (44, 45, 63).

Nous allons à présent nous intéresser aux différentes conditions d'expression des ces effets secondaires.

B. CONDITIONS D'EXPRESSION

Après avoir choisi un agent thérapeutique spécifique, en traitement d'une affection diagnostiquée chez un animal donné, le clinicien administre en général une forme pharmaceutique appropriée du médicament, par une voie prédéterminée, à des doses et à des intervalles conseillés par le fabricant. La réponse pharmacologique désirée est sensée se produire après une période de temps connue, et sans trouble associé (2).

Cependant, des effets secondaires peuvent se produire après administration de presque tous les médicaments. Nous allons envisager dans cette sous-partie le cas, tout d'abord, des antibactériens utilisés seuls puis en association.

Les réactions secondaires peuvent être d'une ampleur exagérée ou diminuée par rapport à celles qui doivent normalement résulter de la posologie utilisée (2). Elles reposent sur des mécanismes complexes dont les risques de mise en place sont liés à différents facteurs.

1. Effets secondaires

a) Mécanismes

Quatre grands mécanismes conduisent à divers accidents, généraux ou locaux liés à l'utilisation d'un antibactérien. La toxicité peut (18, 32, 63) :

- être directe, c'est-à-dire être due à l'atteinte d'une cible cellulaire ou tissulaire par la molécule ou un métabolite ;
- résulter des réactions d'hypersensibilité ;
- relever des perturbations microbiologiques ;
- se manifester par une interférence analytique avec les paramètres biologiques et hématologiques lors des analyses de laboratoire.

• Toxicité directe

Les effets secondaires liés à cette toxicité peuvent apparaître localement (intolérance locale) ou peuvent concerner des organes bien spécifiques (toxicité d'organe). La survenue et la gravité de ces effets augmentent généralement en même temps qu'augmente la concentration plasmatique de l'agent anti-infectieux (63). Ils ont donc des caractères bien définis : relation effet-dose, reproductibilité et prévisibilité (91, 97).

Les toxicités directes les plus souvent rencontrées chez les carnivores domestiques sont les intolérances locales, les toxicités rénale, hépatique, sanguine, nerveuse et cardiovasculaire. Toute les familles d'antibactériens sont concernées mais certaines ont une toxicité plus marquée vis à vis de certains organes (aminosides : toxicités rénale et nerveuse ; chloramphénicol : toxicités sanguine et cardiovasculaire).

- Réactions d'hypersensibilité

En médecine humaine, on estime que 70 % du millier de molécules utilisées peuvent être responsables d'allergies. Il en est probablement de même en médecine vétérinaire, mais les accidents médicamenteux sont largement sous-estimés et sous-diagnostiqués (110). En effet, ces réactions peuvent mimer un très grand nombre de syndromes et ne sont donc pas toujours évidentes à reconnaître. Il est donc difficile d'évaluer leur importance réelle chez les carnivores domestiques (63).

Campbell (22) définit ainsi les caractéristiques d'une réaction immunitaire à un médicament :

- la réaction est observée chez un faible pourcentage de patients ;
- les symptômes observés sont différents de ceux dus à l'action pharmacologique du médicament ;
- la réaction n'est pas due à un surdosage ; l'animal doit réagir à une faible dose ;
- il existe un délai entre la première exposition du produit et l'apparition des symptômes correspondant à l'induction immunologique ;
- une seconde exposition entraîne une réponse beaucoup plus rapide ;
- la réaction est provoquée par le médicament et se reproduit en cas de réutilisation ;
- la réaction disparaît dans les jours qui suivent l'arrêt de l'administration ;
- une éosinophilie peut être décelée ;
- l'animal possède des anticorps circulants ou des lymphocytes qui réagissent avec la molécule ou ses métabolites ;
- le tableau clinique coïncide avec le modèle connu des allergies.

Une réaction d'hypersensibilité est une réponse immunitaire due à une sollicitation antigénique spécifique (63). Toute substance étrangère est potentiellement allergisante. Par conséquent, dans le cas des médicaments, l'allergène peut être le médicament, un de ses métabolites ou un additif (110).

A la suite de traitements anti-infectieux, certains haptènes, qui sont des molécules de faible poids moléculaire, en particulier issus de **β -lactamines, sulfamides, aminosides, tétracyclines**, peuvent, après couplage à des molécules endogènes, déclencher une réaction d'hypersensibilité chez un individu préalablement immunisé (63, 92, 110).

Les réactions immunologiques observées avec les antibiotiques sont imprévisibles et indépendantes de la dose (63, 91). Elles sont de plus très diverses notamment chez le chien. Elles conduisent à des états d'hypersensibilité qui peuvent être de type I, II, III ou IV d'après la classification de Gell et Coombs (voir encadré page 14) (2, 22, 91, 110).

Classification de Gell et Coombs :

- Réaction allergique immédiate de type I (anaphylaxie) : elle est initiée par la réaction antigénique avec les basophiles et les mastocytes antérieurement sensibilisés par les immunoglobulines E (IgE), ce qui produit la libération soudaine de substances pharmacologiquement actives (amines vasoactives, kinines, prostaglandines, leucotriènes et autres substances) ;

- Réaction allergique semi-retardée de type II (cytotoxicité médiée par les anticorps ou une activation cellulaire) : elle est initiée par les IgG, IgM ou IgA produit lors du premier contact qui se fixent sur l'antigène présent à la surface des cellules de l'organisme ; ces manifestations comprennent notamment l'anémie hémolytique, la leucopénie et la thrombopénie ; les réactions post-transfusionnelles sont également des réactions de type II ;

- Réaction allergique semi-retardée de type III (lésions par complexes immuns) : elle se produit lorsque l'antigène réagit avec l'anticorps formant alors des complexes de diverses formes qui peuvent alors se déposer dans les tissus, habituellement dans les parois des petits vaisseaux sanguins, et former des lésions (vascularite, glomérulonéphrite) et/ou perturber la fonction des membranes tissulaires impliquées ; cette catégorie de troubles peut être induite par les pénicillines, la lincomycine, l'érythromycine et les sulfamides, seuls ou en association au triméthoprim ; cette réaction apparaît environ 6 heures après le contact antigénique déclenchant ;

- Réaction allergique retardée de type IV (réactions immunes à médiation cellulaire) : elle est initiée par les lymphocytes activés, sensibilisés à un allergène, qui activent des macrophages ; on la retrouve lors de dermatite de contact, due entre autres à certains produits utilisés en topiques locaux ou injectés localement ; elle atteint son maximum en 48 à 72 heures après le contact antigénique déclenchant.

La possibilité de réaction croisée doit toujours être présente à l'esprit du clinicien face à un animal ayant un passé de réactions allergiques aux antibactériens. Dans ce cas, l'administration de médicaments étroitement apparentés peut déclencher l'apparition de symptômes d'hypersensibilité. Une réactivité croisée peut par exemple être rencontrée avec les **pénicillines**, les **céphalosporines** et les **sulfamides** (2).

● Perturbations microbiologiques

Tout traitement anti-infectieux peut provoquer la rupture de l'« effet barrière », dû à l'action synergique de différentes espèces microbiennes autochtones dominantes, qui empêchent la prolifération des bactéries non dominantes ou exogènes. Cette rupture peut permettre l'installation de germes résistants, jusque-là réprimés, et parfois pathogènes (63). Ce phénomène se rencontre notamment avec les **tétracyclines** et les **macrolides**.

● Interférences analytiques

Les antibiotiques peuvent interférer directement avec les analyses sanguines surtout et sont alors sources d'erreurs analytiques (18). Une attention particulière doit donc être portée sur les résultats d'analyse des animaux sous traitement antibactérien afin de ne pas commettre une erreur de diagnostic (32).

Les mécanismes à l'origine de cette interférence sont variés. L'antibactérien peut, par exemple, stimuler les fonctions biologiques de l'organisme ce qui aboutit à l'obtention de

résultats anormaux lors de certains tests ou peut interférer avec les procédures des tests en altérant le pH du prélèvement ainsi que sa couleur (32).

b) Facteurs prédisposants

Les réactions secondaires peuvent être immédiatement évidentes ou se produire avec le temps, et ne sont pas nécessairement dues à l'action pharmacodynamique directe et principale de l'antibactérien, à tel point que parfois, elles peuvent masquer l'effet bénéfique et attendu de l'utilisation du xénobiotique en cause (2). Les facteurs favorisant l'apparition de telles réactions sont d'ordres physiologique, pharmacologique et pathologique (2).

• Facteurs physiologiques

◆ *Espèce*

L'intensité et la durée de l'effet d'un médicament connaissent des variations interspécifiques qui peuvent être attribuées aux différences dans les processus pharmacocinétiques (absorption, distribution, biotransformation et excrétion) ou à la sensibilité pharmacodynamique de récepteurs tissulaires (2). Par exemple, plusieurs différences existent entre le chien et le chat quant aux enzymes qui métabolisent les médicaments :

- le chat est déficitaire en glucuronyl-transférase hépatique, enzyme essentielle à l'obtention de métabolites moins toxiques et plus hydrosolubles pour l'excrétion : la biotransformation de certains composés (notamment du **chloramphénicol**) dépend alors de mécanismes différents et plus lents (la sulfoconjugaison prend le relais, de façon plus limitée en raison du faible stock de groupements sulfates disponibles), avec des augmentations fréquentes de la durée d'action et de la toxicité éventuelle de ces agents ou des leurs métabolites (2, 62, 72, 132) ;

- le chien est déficitaire en arylamine acétyl-transférase, et possède une dé-acétylase hépatique qui élimine rapidement les groupes acétyles ; par conséquent, les dérivés acétylés des **sulfamides** sont peu observés dans l'urine des chiens, contrairement à de nombreuses autres espèces (2).

◆ *Race*

Certaines caractéristiques génétiques ou spécifiques d'une race modifient la sensibilité d'un animal à un agent pharmacologique particulier et peuvent être la cause de différences importantes entre les réactions observées (2).

Dans toutes les espèces, un faible échantillon de la population porte des mutations génétiques affectant notablement le métabolisme. Certains individus forment plus de métabolites toxiques que d'autres, d'autres au contraire sont déficients en une voie donnée pouvant être essentielle à l'inactivation de métabolites toxiques, et ceci indépendamment des carences enzymatiques spécifiques décrites ci-dessus (103).

Cela contribue à expliquer l'occurrence d'accidents affectant un faible nombre d'animaux, à doses thérapeutiques. Ces accidents dits idiosyncrasiques, c'est-à-dire dus à une sensibilité innée et individuelle vis-à-vis d'un agent exogène ou endogène donné habituellement bien toléré chez d'autres individus, sont très rares (1 cas sur 100 000 administrations chez l'Homme), avec des formes graves et ne sont pas reproductibles

expérimentalement (6, 68, 103). On a ainsi pu prouver une prédisposition de certains grands chiens, en particulier des Doberman, aux réactions d'hypersensibilité aux **sulfamides** comme nous le verrons par la suite (41).

♦ Sexe

L'influence du sexe sur les effets des antibactériens et l'apparition de réactions secondaires est principalement liée à la fonction de reproduction et concerne essentiellement les femelles gravides avec les actions possibles embryotoxiques létales, tératogènes ou abortives du xénobiotiques (2, 25).

Certains antibactériens sont à proscrire durant la gestation tant pour leur toxicité vis-à-vis de la femelle gravide que pour celle concernant le conceptus (25). Ainsi, les **tétracyclines** et les **sulfamides** longue action sont contre-indiqués pendant cette période (25).

L'influence des antibactériens sur la fertilité est réduite mais concerne préférentiellement les mâles (25). L'administration parentérale des **nitrofuranes** et de certains **sulfamides** diminue la fertilité chez le chien (25).

♦ Age

Les nouveau-nés (jusqu'à 1 mois) possèdent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles d'animaux plus âgés. Concernant la genèse d'éventuels effets secondaires suite à l'administration d'antibactériens, on notera que :

- de nombreuses différences existent entre l'hémoglobine fœtale et l'hémoglobine adulte ; de plus, les globules rouges fœtaux sont déficitaires en méthémoglobine réductase, d'où la sensibilité accrue des jeunes animaux aux antibactériens oxydants (**sulfamides**, **nitrofuranes**) (2) ;

- un plus faible taux d'albumine chez le nouveau-né (les valeurs adultes ne sont atteintes que vers 2 à 4 semaines) diminue la capacité de liaison aux protéines plasmatiques ; la fraction libre du médicament se trouve donc en quantité plus importante, d'où une plus grande toxicité éventuelle (26) ;

- l'activité des enzymes microsomiales hépatiques est déficitaire pendant les quatre premières semaines de la vie, et particulièrement pendant la toute première ; cette limitation induit presque toujours une persistance des médicaments dans les tissus, et même l'occurrence d'effets toxiques, lorsque les protocoles « adultes » sont utilisés (2, 26) ;

- la fonction rénale est déficitaire à la naissance et ne se développe complètement que pendant les 2 premiers mois ; l'élimination des médicaments est donc plus lente, et les jeunes animaux sont également plus sensibles à leurs effets toxiques rénaux, c'est pourquoi il est impératif que les doses soient diminuées chez le nouveau-né au moins pendant les 4 premières semaines de sa vie (2, 26) ;

- la barrière hémato-encéphalique limite la diffusion de certains antibactériens vers le cerveau chez l'adulte mais, chez le nouveau-né, elle est peu développée ; des antibactériens normalement exclus du système nerveux central (SNC), comme les **pénicillines**, les **tétracyclines** et les **sulfamides**, peuvent y pénétrer chez le nouveau-né (26).

Les connaissances concernant la pharmacologie des animaux âgés ont beaucoup progressé ces dernières années. On sait désormais que l'activité des enzymes microsomiales hépatiques diminue avec l'âge, ainsi que les capacités d'excrétion du rein, même lorsque l'animal n'a pas déclaré d'insuffisance rénale clinique (2). On sait aussi que les cellules sensorielles de l'oreille sont moins nombreuses avec l'âge ce qui explique la prédisposition des animaux âgés aux problèmes d'ototoxicité avec les **aminosides** notamment (105).

◆ *Etat immunitaire*

L'état immunitaire de l'animal et ses expositions antérieures à un agent pharmacologique particulier, qui aura été reconnu comme antigène par l'organisme, peuvent être à l'origine de réactions allergiques (2).

En effet, une réaction allergique n'a jamais lieu dès la première exposition à l'antigène donné. Trois phases sont nécessaires : le contact sensibilisant correspondant à la reconnaissance de l'antigène par l'organisme, la phase d'induction durant laquelle il y a production d'anticorps ou multiplication de lymphocytes, puis le contact déclenchant et les manifestations cliniques qui en découlent.

● Facteurs pharmacologiques

◆ *Forme galénique et inéquivalence thérapeutique*

Les préparations génériques d'un antibactérien produit par différentes sociétés pharmaceutiques n'ont pas toujours, à dose égale, une efficacité comparable et peuvent engendrer des effets secondaires. Les raisons en sont complexes et souvent obscures. Par exemple (2) :

- différents excipients ont été rendus responsables de non-équivalence entre des préparations de **tétracyclines** notamment ;

- certaines espèces sont plus sensibles que d'autres à certaines formes galéniques ; ainsi, des cas de pyalisme, détresse et régurgitation chez 3 chats pendant plusieurs années, suite à l'administration orale de **sulfadiazine-thriméthoprime** sous une forme non enrobée, ont été signalés au Bureau Canadien des médicaments vétérinaires au cours de l'année 1993-1994 ; les informations techniques indiquaient que le médicament non enrobé pouvait provoquer une salivation excessive chez les chats (17) ;

- différentes tailles de particules influent sur la vitesse de dissolution du principe actif et induisent des inéquivalences entre les produits qui contiennent par exemple de l'**oxytétracycline**, du palmitate de **chloramphénicol** et de l'**ampicilline** ;

- le polymorphisme des cristaux est responsable d'inéquivalence thérapeutique entre des préparations contenant du **chloramphénicol** ;

- des préparations médicamenteuses de **chloramphénicol** et d'**oxytétracycline** destinées à l'administration parentérale ont également donné lieu à des inéquivalences.

◆ *Modalités d'administration*

Les effets toxiques sont dose-dépendants contrairement aux réactions allergiques qui peuvent se produire à posologie normale (22, 63, 97). Ainsi, dans le cas des toxicités directes, il existe une relation dose-effet (91) qui doit cependant pour certains antibactériens être

modulée en fonction du rythme d'administration ; en effet, il a été montré chez le chien que des petites doses de gentamicine administrées fréquemment sont plus néphrotoxiques que des doses plus importantes administrées moins souvent (21).

La toxicité aiguë des antibactériens n'est, en général, pas très élevée ; elle peut néanmoins apparaître lors de surdosages relativement importants (de cinq à six fois la dose thérapeutique) surtout pour les substances les plus toxiques (**aminosides, antibiotiques polypeptidiques**) (64). Certains aminosides par exemple manifestent une néphrotoxicité aux posologies classiques (**néomycine**), d'autres à une posologie plus élevée que la posologie recommandée (environ trois fois plus pour la **gentamicine**), d'autres enfin dans des conditions uniquement expérimentales (**spectinomycine**) (63).

Les effets secondaires dépendent aussi de la voie d'administration utilisée :

- des diarrhées et des vomissements, dus à l'action irritante sur la muqueuse gastro-intestinale, sont observés chez le chien et le chat lors de l'administration par voie orale de **clindamycine** ; ce n'est pas le cas lors de l'administration parentérale (48, 63) ;

- une douleur locale peut apparaître suite à l'administration parentérale (en particulier intramusculaire) de certains antibactériens : **céphalosporines, macrolides, tétracyclines** (63, 78, 91) ;

- les voies intraveineuses et intrapéritonéales ne doivent être utilisées qu'avec prudence si l'on utilise un aminoside, car la neurotoxicité apparaît plus rapidement (104) ;

- la voie locale pour le traitement des otites externes doit être utilisée avec précaution lors d'administration d'**aminosides** ou de **polypeptides** car des lésions auditives sont possibles (104).

♦ *Conservation*

L'**épianhydrotétracycline** résultant de la dégradation de la tétracycline est très néphrotoxique, rendant ainsi dangereuse l'utilisation des tétracyclines périmées ou improprement stockées (63, 64).

● *Facteurs pathologiques*

Les études réalisées par le fabricant du médicament utilisent, pour la plupart, des animaux atteints seulement par la maladie à traiter mais ne présentant pas d'insuffisance organique avérée, contrairement à ceux traités en pratique courante. Cela nécessite parfois une adaptation de la part du clinicien (2).

Les lésions pathologiques organiques majeures peuvent modifier de façon importante la pharmacocinétique et les effets pharmacologiques de n'importe quel médicament administré. Ceci n'est pas spécifique à l'emploi des antibactériens. Tenir compte de l'état pathologique de l'animal avant de décider une thérapeutique n'est pas systématique probablement par manque d'informations sur les éventuelles modifications de posologie, voire de schéma thérapeutique, imputables à l'état de l'animal (2).

Les états décrits ci-dessous doivent tout de même attirer toute l'attention du clinicien, et lui imposer une surveillance correcte de la thérapeutique antibactérienne mise en place (2).

◆ Affections rénales

L'insuffisance rénale est une cause de diminution de la clairance des antibactériens, lorsque le rein en est l'émonctoire prépondérant. L'élimination de ces médicaments étant plus lente, il faut adapter les protocoles de traitement pour éviter l'accumulation du principe actif, voire l'intoxication (2, 120). Il existe plusieurs manières d'établir un protocole.

Premièrement, lorsque des médicaments potentiellement toxiques, notamment des antibactériens, sont administrés (**aminosides**, **céphalosporines**, **tétracyclines** -exception faite de la doxycycline-, **polypeptides** et **sulfamides**) et qu'une insuffisance rénale existe, une adaptation plus précise des protocoles est nécessaire (2). La clairance rénale et la constante du taux fractionnel rénal étant directement proportionnelles à la clairance de la créatinine, une manière d'aborder le problème est de calculer la fraction de la dose normale devant être donnée avec l'intervalle habituel ; en alternative, la dose peut être maintenue constante et les intervalles d'administration augmentés (2). La figure 1 présente les différents calculs nécessaires à l'établissement du protocole dans ce cas précis.

Figure 1 : Calcul de la dose et de l'intervalle d'administration en présence d'une insuffisance rénale (d'après (2)).

$$D_{(ir)} = \frac{D \times Cl_{cr (animal)}}{Cl_{cr (normal)}} \quad T_{(ir)} = \frac{T \times Cl_{cr (normal)}}{Cl_{cr (animal)}}$$

Avec : $D_{(ir)}$ = dose en présence d'une insuffisance rénale
D = dose habituelle d'entretien
 $T_{(ir)}$ = intervalle en présence d'une insuffisance rénale
T = intervalle d'administration habituel
 Cl_{cr} = clairance de la créatinine

Deuxièmement, lorsque cela est possible, un protocole peut être individualisé pour un animal en particulier (2). La concentration plasmatique réelle peut être utilisée pour contrôler le traitement médicamenteux, et les paramètres cinétiques (volume de distribution, demi-vie d'élimination, clairance) peuvent être calculés pour déterminer les doses et les intervalles d'administration optimaux (2).

Cependant, ces deux premières méthodes sont assez laborieuses et peu utilisées. C'est pourquoi, un troisième protocole plus facile à mettre en place existe ; en effet, lorsqu'un agent antibactérien a un index thérapeutique assez important, la réduction de moitié de la dose standard ou le doublement (voire le triplement) de l'intervalle habituel doivent être suffisants chez les animaux urémiques pour maintenir des taux plasmatiques thérapeutiques sans risque sérieux d'accumulation (2). Ceci nécessite de surveiller le fonctionnement rénal pendant le traitement ce qui est plus facile à réaliser en routine que les deux méthodes précédentes. Le tableau 1 présente ce protocole appliqué aux aminosides.

Tableau 1 : Doses et intervalles d'administration des aminosides en fonction de la créatinine plasmatique (d'après (2)).

Créatinine plasmatique (mg/100mL)	Dose à administrer	Intervalle d'administration
< 1	Intégrale	Standard
2	Intégrale	2 × standard
3	Intégrale	3 × standard
4	Moitié ou intégrale	2 ou 4 × standard, respectivement
> 5	Aminosides contre-indiqués	

De plus, les patients insuffisants rénaux réagissent parfois de façon anormale aux médicaments, indépendamment de l'altération de leur fonction excrétrice. On a imputé ces réactions à des causes variées, telles que des déséquilibres acido-basiques et/ou hydro-électrolytiques, une modification de la fixation aux protéines du plasma, une augmentation de l'urémie et des variations de la tension artérielle (2).

♦ Affections hépatiques

Toute maladie du foie (principalement les affections chroniques) peut modifier de nombreux paramètres concernant la pharmacologie, en particulier par altération des processus enzymatiques de métabolisation des antibactériens et par diminution de l'efficacité de sécrétion du système biliaire (2).

Les animaux insuffisants hépatiques doivent être considérés comme étant dans une situation d'inhibition métabolique qui s'ajoute aux altérations possibles du flux sanguin qui aggravent encore le ralentissement des détoxifications (2, 103).

Une attention toute particulière doit également être apportée à tous les composés pour lesquels l'effet de premier passage hépatique est primordial quant à leur biotransformation, car leur toxicité risque de s'exprimer plus facilement chez les animaux insuffisants hépatiques (2). Eviter alors les voies orales et intrapéritonéales et préférer les administrations intramusculaires ou intraveineuses ; en effet, les posologies orales recommandées par les fabricants tiennent compte de cet éventuel effet de premier passage ; si celui-ci est altéré, l'administration à dose thérapeutique équivaut à un surdosage dans le cas où les biotransformations inactivent la molécule (103).

♦ Maladies cardiaques ou vasculaires

Les affections cardio-vasculaires, parmi lesquelles prédominent l'insuffisance cardiaque et le choc circulatoire, peuvent modifier de façon considérable la perfusion tissulaire. La priorité de perfusion des organes vitaux (cœur et cerveau principalement) au détriment des autres viscères induit une diminution du volume de distribution et une relative diminution de la perfusion des émonctoires hépatiques et rénaux, ce qui retarde l'élimination des antibactériens (2).

Remarque : L'hypoperfusion et l'ischémie rénale, associées à une hypotension, peuvent aussi être dues à l'anesthésie lors d'une chirurgie et sont aggravées par la vasoconstriction provoquée par l'acte chirurgical (83).

Bilan : Les effets secondaires liés à l'utilisations des antibactériens sont donc divers et leur survenue dépend de nombreux facteurs qui ne sont cependant pas toujours spécifiques à cette classe thérapeutique.

Après nous être intéressés aux effets secondaires des antibactériens, nous allons évoquer les différents mécanismes à l'origine d'incompatibilités médicamenteuses impliquant cette classe de médicaments.

2. Incompatibilités

De plus en plus souvent sont prescrites des associations de médicaments pouvant être à l'origine d'interactions responsables d'incompatibilités néfastes pour l'organisme. Ces interactions sont d'origine pharmaceutique, pharmacocinétique ou pharmacologique.

a) Incompatibilités pharmaceutiques

Ces incompatibilités physico-chimiques concernent essentiellement les médicaments en solution injectable ou orale (44). L'association de deux médicaments en dehors de l'organisme, dans la même seringue ou le même flacon sans précautions avant administration, peut conduire par l'interaction entre deux principes actifs ou entre un principe actif et un solvant à une diminution, voire une perte d'activité (44, 63).

Cette interaction consiste principalement soit en un phénomène de précipitation (l'apparition d'un trouble ou d'un changement de couleur de la solution doit constituer un signe d'alerte), soit en un processus d'hydrolyse, de chélation, d'oxydation ou de réduction (2, 45, 63).

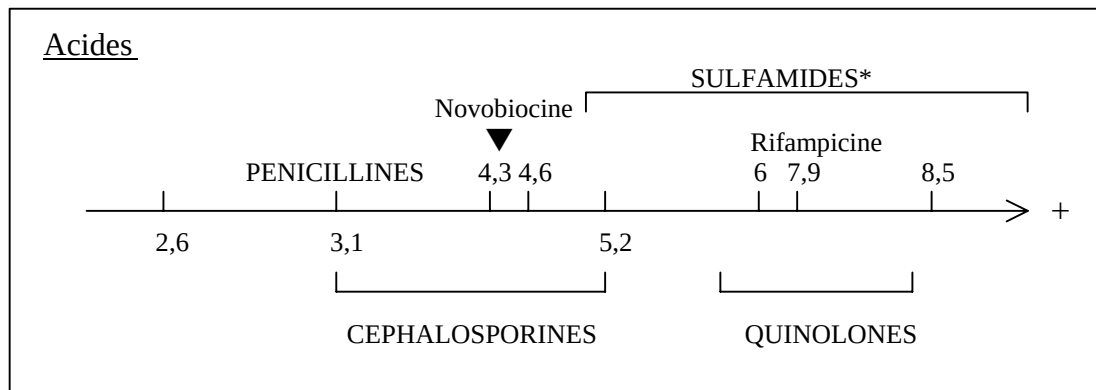
• Rappels sur l'ionisation des molécules

La structure chimique des antibactériens (cf. Annexe) permet de distinguer parmi eux (62, 90, 114) :

- des molécules neutres, apolaires et non ionisables, comme le chloramphénicol ;
- des molécules ionisables parmi lesquelles (cf. figure 2) :
 - * des anions, c'est-à-dire des substances acides susceptibles de se charger négativement par perte d'un proton, comme les **pénicillines, céphalosporines, sulfamides, quinolones** ;
 - * des cations, c'est-à-dire des substances basiques susceptibles de se charger positivement par protonation, comme les **aminosides, antibiotiques polypeptidiques, tétracyclines, macrolides** et apparentés.

Les molécules neutres ne subissent aucune influence du pH. En revanche, les molécules ionisables sont ionisées à des degrés divers en fonction de leur pKa et du pH du milieu selon les équations d'HENDERSON-HASSELBALCH (cf. figure 3) Ces équations permettent de calculer le rapport des formes ionisées (f.i.) et non ionisées (f.n.i.) à l'équilibre dans un milieu donné (114).

Figure 2 : pKa des anti-infectieux (d'après (62)).



* Excepté la Sulfanilamide de pKa = 10,4

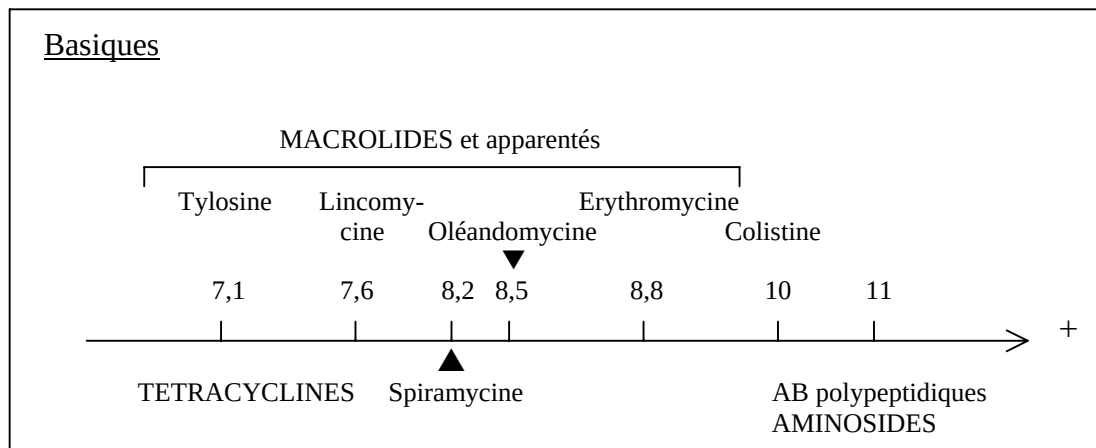
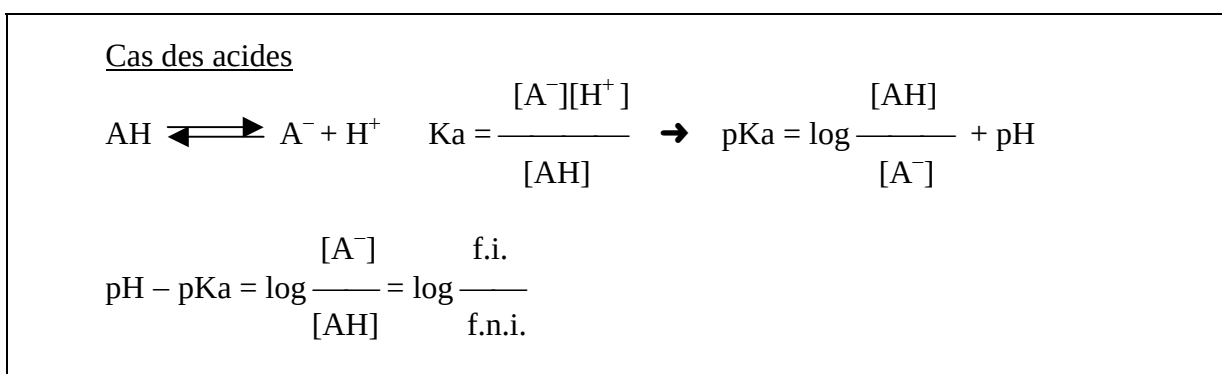
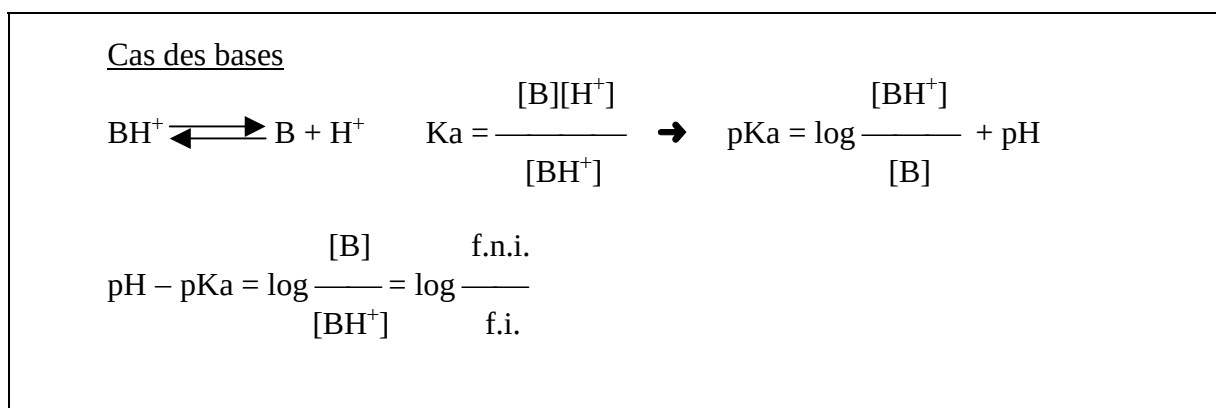


Figure 3 : Equilibres de dissociation ionique des acides et des bases (équations d'HENDERSON-HASSELBALCH) (f.n.i., forme non ionisée ; f.i., forme ionisée) (d'après (114)).



(Figure 3 : suite)



Les changements de pH entraînent des modifications de polarité et des inactivations expliquant la plupart des effets décrits ci-dessous.

• Précipitation

C'est un phénomène physique ou chimique à la suite duquel un corps solide insoluble, dit précipité, prend naissance dans une phase liquide (119).

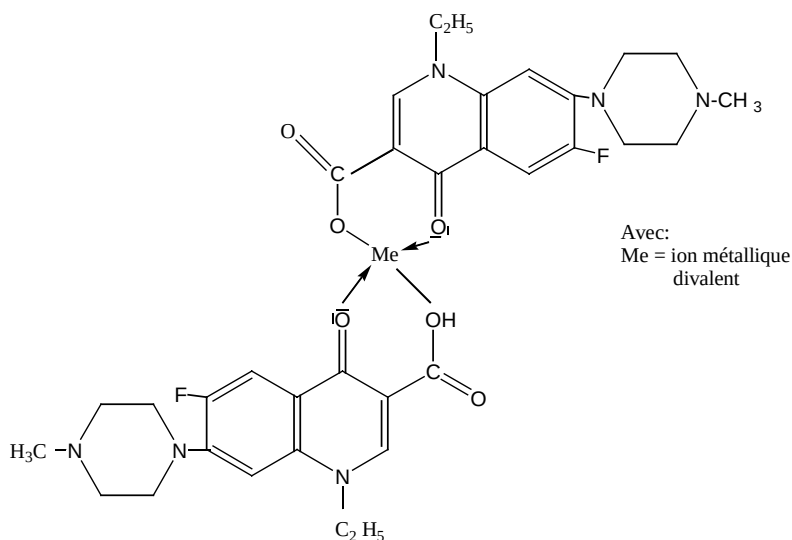
Lorsque deux principes actifs sont mélangés, le principe actif le moins soluble précipite lors du changement de pH ; le précipité n'est pas toujours visible à l'œil nu (63).

Ainsi, les mélanges dans la même seringue ou la même perfusion d'un sel alcalin d'acide (**ampicilline** sodique) avec un sel acide de base (sulfate de **gentamicine**), entraîne dans cet exemple précis la précipitation de l'ampicilline du fait de l'acidification du milieu (63, 85).

• Chélation

C'est la formation d'un complexe soluble et non toxique à partir d'une substance dite agent chélateur et d'un métal lourd (cation alcalinoferreux de calcium principalement) (cf. figure 4) (68).

Figure 4 : Chélation des fluoroquinolones par les ions divalents (d'après (34)).



Les **tétracyclines** forment avec les sels de calcium des chélates conduisant à une inactivation de l'antibactérien (114). De mêmes les **fluoroquinolones** avec les ions divalents calcium et magnésium qui chélatent les groupes carboxylates (34). Ce phénomène se produit *in vivo* et *in vitro*.

- Hydrolyse

C'est la scission d'une molécule biologique en ses différents constituants par fixation d'une molécule d'eau (68).

La double nature d'hétéroside et de lactone des macrolides (cf. Annexe) les expose aux phénomènes d'hydrolyse auxquels ils sont cependant inégalement sensibles (85) :

- **l'érythromycine base** est sensible à la fois aux acides et aux bases ; elle est facilement désactivée en milieu acide avec libération d'un ose, déshydratation et formation d'un pont intramoléculaire (érythrolosamine) ; les dérivés insolubles sont en revanche peu sensibles à ce phénomène ;

- les autres macrolides sont plus stables en milieu acide.

- Effet du pH des solvants et des solutions

Certains solvants, de par leur pH, ne peuvent pas être adéquats : les solutés glucosés par exemple, ont un pH acide qui inactive les **pénicillines** et les **céphalosporines** par une attaque électrophile du noyau (63, 85, 90).

Certaines molécules sont instables en milieu acide et basique et leurs solutions doivent alors être préparées extemporanément ; ainsi, les **tétracyclines** ont une stabilité maximale en milieu neutre (pH 7,5) (85) :

- en milieu alcalin se produit une ouverture du cycle qui conduit à la perte des propriétés antibactériennes ;

- en milieu acide ont lieu deux phénomènes : une épimérisation se produit sur l'un des carbones donnant naissance à un dérivé d'activité très réduite et lorsque le pH est inférieur à 2, il y a une déshydratation sur un carbone qui conduit à la formation d'anhydrotétracycline et/ou d'épianhydrotétracycline, dérivés dénués d'activité biologique et qui sont à l'origine d'accidents toxiques rénaux.

- Oxydoréduction

C'est un ensemble comprenant des réactions couplées d'oxydation (ou perte d'électrons) et de réduction (ou gain d'électrons) et dont l'équilibre peut varier selon les circonstances ; ces réactions comportent toujours un agent oxydant (accepteur d'électrons) et un agent réducteur (donneur d'électrons) (68).

Les facteurs environnementaux comme la température, l'humidité, l'agitation ou les rayons ultraviolets peuvent initier des réactions nuisibles lors de mélanges (2).

Ainsi par exemple les solutions de riboflavine qui sont très réductibles entraînent une photo-oxydation avec les **tétracyclines** inactivant ces dernières (90).

La vitamine A, la vitamine C, le glucose et la **streptomycine** sont des composés particulièrement oxydables (86).

- Autres

L'agent conservant d'une solution peut inactiver le deuxième médicament ; ainsi, le bisulfite (antioxydant contenu dans le sel de phényléphrine) inactive la **pénicilline G** en solution (90).

La fixation d'un médicament sur l'autre peut aussi se produire ; par exemple, les hydrolysats de protéines fixent notamment les **tétracyclines** (90).

Bilan : La règle générale pour éviter les interactions directes entre les médicaments est simplement de ne pas mélanger dans la même seringue ou dans la perfusion des préparations pharmaceutiques avant ou pendant leur administration, à moins d'être certain qu'aucune interaction préjudiciable ne peut se produire (2).

b) Incompatibilités pharmacocinétiques

Un ou plusieurs médicaments peuvent interférer avec le devenir pharmacocinétique des antibactériens, administrés simultanément, en modifiant leur concentration au niveau de leurs récepteurs de plusieurs manières. De telles interactions peuvent concerner l'absorption, la distribution, la biotransformation ou l'excrétion des antibactériens (2).

- Au niveau de la résorption

La résorption (en anglais « absorption », terme souvent employé en français dans le même sens mais qui est en fait relatif à la résorption digestive) est l'étape initiale par laquelle un xénobiotique pénètre dans la circulation générale sanguine à partir d'un lieu de contact ou d'administration dans un organisme vivant (114).

Elle correspond pour la voie digestive au franchissement de la barrière digestive, pour la voie pulmonaire au franchissement de l'épithélium ou pour la voie parentérale (sous-cutané, intramusculaire) au passage du tissu conjonctif sous-cutané ou inter-musculaire dans le sang (114). On distingue (114) :

- la résorption médiate qui fait intervenir par définition un intermédiaire, une barrière physiologique membranaire, en pratique la peau ou la muqueuse ; il s'agit de la voie digestive (orale) essentiellement ;

- la résorption immédiate par laquelle le xénobiotique est directement introduit dans les territoires extracellulaires de l'organisme par effraction ; ceci correspond aux voies parentérales, dites encore injectables, qui sont principalement chez les carnivores domestiques les voies intraveineuse (I.V.), intramusculaire (I.M.) et sous-cutanée (S.C.).

◆ *Résorption digestive*

La résorption digestive comprend la dissolution des principes actifs dans la phase aqueuse du contenu digestif puis la résorption proprement dite qui implique la traversée de la barrière digestive constituée d'une couche muqueuse (114).

Ce passage s'opère par conséquent pour la plupart des xénobiotiques par diffusion passive, ce qui suppose une liposolubilité marquée qui est en pratique le facteur limitant de la résorption digestive des xénobiotiques ; aussi les molécules totalement hydrosolubles, neutres ou ionisables, sont incapables de franchir cette barrière (2, 114).

Le pH exerce un rôle prépondérant sur la résorption digestive des xénobiotiques ionisables en influant sur l'équilibre des formes hydrosolubles et liposolubles (2, 114).

Ainsi, les équilibres de répartition des antibactériens en fonction du pH de part et d'autres des barrières stomacale et intestinale, basés sur les équilibres de dissociation ioniques des acides et des bases (cf. figure 2), permettent de distinguer les antibactériens qui sont bien réabsorbés par le tractus digestif de ceux qui ne le sont pas (voir encadré ci-dessous) (2, 114).

Résorption digestive des antibactériens en fonction du pH :

- les acides faibles liposolubles (**amoxicilline, sulfadiazine, sulfadiméthoxine**) sont peu ionisés dans l'estomac (pH 1,4) et donc facilement résorbés dans le sang (pH 7,4) quel que soit leur pKa ; en revanche, les bases liposolubles (**antibiotiques polypeptidiques, aminosides**) sont complètement ionisées dans l'estomac quelle que soit leur force et ne peuvent donc pas être résorbées à ce niveau ;

- les acides faibles liposolubles sont bien résorbés dans la partie duodénale de l'intestin (pH 6,4) et cette résorption est d'autant meilleure que leur pKa sera faible, les molécules étant dans ces conditions peu ionisées ; les bases liposolubles sont également bien résorbées à ce niveau.

Les associations médicamenteuses peuvent entraîner des changements ioniques dus à des variations du pH du milieu mais aussi des changements de structure des molécules :

- toute modification du pH peut modifier l'absorption digestive du médicament administré ; par exemple, les antiacides entraînent une augmentation du pH de l'estomac et de l'intestin et donc une modification de l'équilibre de dissociation ionique de certains antibactériens acides ; ces derniers sont alors en majorité ionisés et leur résorption est de ce fait diminuée (42) ;

- une administration simultanée de calcium entrave l'absorption des **tétracyclines** et des **fluoroquinolones** ; ceci ne concerne pas les cyclines de deuxième génération, notamment la doxycycline qui est moins chélatrice ; il en est de même lors d'ingestion concomitante d'un de ces deux antibactériens avec des antiacides contenant des ions d'aluminium ou de magnésium qui sont à l'origine d'une baisse de résorption digestive du fait de leur propriété chélatrice (10, 34, 42, 63, 104, 129).

♦ *Résorption parentérale*

La résorption I.V. est la voie la plus rapide puisque les xénobiotiques sont directement déposés dans la circulation générale ; les problèmes de résorption ne se posent pas. Cette voie d'administration n'accepte que les solutions aqueuses et suppose des principes actifs dans une forme chimique hydrosoluble (114).

La résorption par les voies S.C. et I.M. est beaucoup plus lente que la résorption I.V. ; elle suppose en effet deux étapes préalables, absentes dans le cas précédent (voire encadré ci-dessous) (114).

Etapes préalables à la résorption de l'antibactérien administré en S.C. et en I.M. :

- phase de dissolution dans la phase aqueuse du tissu conjonctif sous-cutané ou inter-musculaire : c'est l'étape limitante à la résorption et elle suppose donc une hydrosolubilité des molécules ;

- phase de transport de l'eau extracellulaire jusqu'aux vaisseaux capillaires : la résorption au niveau des espaces qui séparent les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires se fait aussi bien par diffusion passive que par filtration et concerne les médicaments en solution aqueuse ; le franchissement de la paroi du capillaire par diffusion passive suppose une dissolution supplémentaire dans la couche lipidique membranaire et représente donc un mécanisme secondaire.

Les médicaments en solution aqueuse sont les plus vite résorbés en S.C. et I.M. puisque leurs principes actifs sont déjà au départ dans une forme dissoute ; en revanche, les suspensions aqueuses ou les solutions huileuses forment un dépôt au lieu de leur injection à partir duquel les principes actifs liposolubles et insolubles sont progressivement libérés et mis en solution dans la phase aqueuse du tissu conjonctif sous-cutané avant d'être résorbé ; elles ont donc un effet moins rapide mais plus durable (114).

La vitesse d'absorption après administration parentérale est principalement influencée par le site anatomique où l'injection a été pratiquée, la forme du médicament et le véhicule utilisé, mais aussi par le flux sanguin régional ; ainsi, l'utilisation concomitante de substance vasoconstrictrice (adrénaline et anesthésiques locaux) retarde l'absorption de l'antibactérien qui reste plus longtemps sur le site d'administration (2).

● Au niveau de la distribution

La distribution est la deuxième étape du devenir des xénobiotiques ; elle assure leur répartition dans l'organisme principalement à partir du sang qui véhicule les molécules dans tous les organes. Cette distribution comporte donc deux phases : le transport sanguin et la répartition tissulaire (114).

♦ *Transport sanguin*

Le xénobiotique est véhiculé dans le sang sous deux formes (90, 114) :

- une forme libre hydrosoluble, dissoute dans la phase aqueuse du sang, qui concerne les substances neutres ou ionisables hydrosolubles ou les formes ionisées des molécules acides ou basiques liposolubles ;
- une forme liée qui concerne les fractions liposolubles ou insolubles dans le sang qui ne peuvent être transportées que fixées sur certains constituants sanguins, protéines et/ou cellules du sang ; la fixation se fait surtout sur l'albumine qui transporte indifféremment des substances neutres, acides ou basiques.

La forme libre est la seule forme diffusible aux travers des membranes biologiques donc la seule forme biologiquement active voire toxique ; en effet, sous sa forme liée hydrosoluble et de poids moléculaire élevé, le xénobiotique ne peut franchir les membranes ni par diffusion passive ni par filtration (90, 114).

Ainsi, les médicaments qui se lient à plus de 85% aux protéines plasmatiques sont parfois à l'origine d'interactions médicamenteuses. En effet, lorsque le taux de liaison de certains xénobiotiques aux protéines plasmatiques est élevé, des phénomènes de compétition peuvent alors intervenir et augmenter considérablement la forme diffusible biologiquement active ou toxique dans la mesure où d'autres xénobiotiques présentent une affinité supérieure pour les mêmes sites protéiques ; ainsi, lorsque la forme liée baisse de 90 à 80% par suite d'une compétition de fixation entre deux xénobiotiques, la forme libre passe de 10 à 20% c'est-à-dire que la partie diffusible active voire toxique double (90, 114).

Ces phénomènes de compétition sont surtout observés entre médicaments acides en raison du nombre limité des sites de fixation sur l'albumine ; ainsi la **pénicilline G** est déplacée par les **sulfamides**, ce qui augmente la concentration de sa forme active et donc sa toxicité éventuelle ; de même la sulfasalazine déplace les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (2, 23, 114).

♦ *Répartition tissulaire*

Après leur transport, les anti-infectieux sont distribués dans le secteur intracellulaire ou le secteur extracellulaire (cf. figure 5).

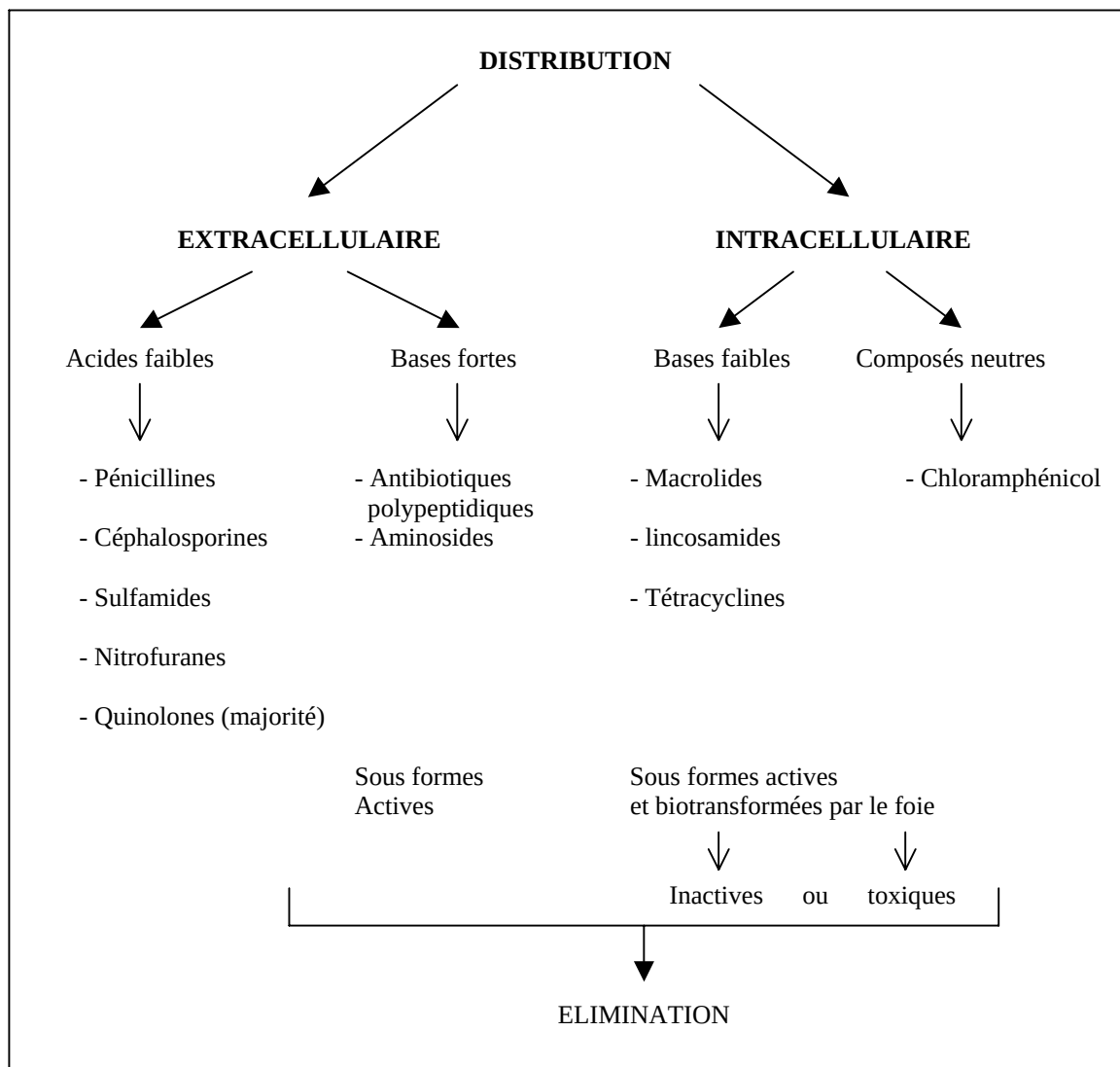
Cette répartition s'opère principalement par diffusion passive et dépend principalement de la solubilité et de l'ionisation des molécules (62, 104, 114) :

- les composés neutres et liposolubles présentent une distribution très large et homogène dans l'organisme ;
- les composés neutres ou ionisables hydrosolubles présentent une distribution étroite exclusivement extracellulaire et restent dans le secteur dans lequel ils ont été initialement placés ;
- les acides faibles liposolubles de $pK_a < 7$ sont ionisés au pH sanguin (pH 7,4) qui est légèrement moins acide que celui des liquides intracellulaires (pH 6,9) ; ces composés se trouvent donc dans une forme plus ionisée hydrosoluble à l'extérieur des cellules qu'à l'intérieur.

l'intérieur c'est pourquoi les composés acides liposolubles ont une distribution de type plutôt extracellulaire (cf. figure 5) ;

- les bases faibles liposolubles de $pK_a > 7$ sont moins ionisées au pH sanguin et sont capables de pénétrer à l'intérieur de la cellule ; le pH intracellulaire plus acide favorise le déplacement des espèces moléculaires vers la forme ionisée hydrosoluble incapable de diffuser en retour dans le milieu extracellulaire ; c'est pourquoi les bases liposolubles ont une distribution plutôt intracellulaire (cf. figure 5).

Figure 5 : Distribution dans l'organisme des principaux anti-infectieux (règles de la diffusion passive) et formes d'élimination (d'après (62)).



Dans ces deux derniers cas on parle de « piégeage ionique ». Il ne faut cependant pas généraliser trop vite ce phénomène notamment aux acides faibles de $pK_a > 7$ et aux bases faibles de $pK_a < 7$; les équilibres de dissociation ionique montrent que leur répartition est assez homogène dans les milieux intra- et extracellulaires (114).

• Au niveau des biotransformations

Par la suite, le médicament subit des transformations métaboliques principalement hépatiques (le foie joue un rôle majeur avec une capacité de traitement enzymatique de 10 à 50 fois supérieure à celle des autres organes) (103).

L'efficacité des transformations en fonction du temps varie selon le médicament et l'espèce animale, mais peut aussi être influencée par la maladie (ou les lésions présentes) ou par un déficit héréditaire en certaines voies métaboliques comme nous l'avons vu précédemment, ainsi que par les effets des agents administrés en même temps (cf. §IB1b) (103).

Le principe général des biotransformations est de convertir les xénobiotiques, par des processus enzymatiques, en des composées de plus en plus hydrosolubles afin d'en faciliter leur élimination de l'organisme (103, 114). En même temps, ces médicaments perdent habituellement une partie de leur activité biologique ou toxique de départ ; c'est le processus de détoxification (114).

Dans certains cas, ces transformations permettent l'obtention de métabolites qui ont une activité biologique ou une toxicité augmentée par rapport au composé de départ ; c'est le processus de toxification métabolique ou de biotoxification (114).

De plus, ces biotransformations conduisent parfois, mais assez rarement, à des composés peu hydrosolubles ; c'est le cas des dérivés acétylés des sulfamides qui, pour certains, risquent de précipiter dans la lumière tubulaire rénale, ce qui peut engendrer une néphrotoxicité (114).

De nombreux médicaments sont métabolisés dans l'organisme en 2 phases, le plus souvent successives, mais certains composés n'en subissent qu'une seule (103, 114) :

- les réactions de phase I, sont des réactions cataboliques, de dégradation, sous la dépendance des cytochromes P450, et consistent en des oxydoréductions (hydroxylations, époxydations, désalkylations, désaminations, nitroréductions et azoréductions par exemple) et des hydrolyses (surtout des esters et des amides) provoquant l'activation ou le démasquage de groupes non fonctionnels, et rendant davantage polaire une substance qui ne l'est pas ou peu ;

- les réactions de phase II, anaboliques, consistent en une conjugaison avec des groupes moléculaires endogènes (méthyles, acétyles -dans le cas des sulfamides-, sulfates et acides glucuroniques par exemple) ; on observe cependant un défaut enzymatique chez certains animaux comme le chat (défaut de glucuronoconjugaison qui le rend plus sensible aux phénols notamment) et le chien (défaut d'acétylation) comme nous l'avons vu précédemment (cf. §IB1b).

♦ Compétitions métaboliques

Le foie dispose d'un stock limité d'enzymes de biotransformation ; c'est pourquoi plusieurs molécules utilisant la même voie métabolique peuvent entrer en compétition et dans ce cas, leur inactivation se trouve retardée (103).

Par exemple, l'administration simultanée de théophylline avec certaines **fluoroquinolones** (enrofloxacin, pefloxacin et ciprofloxacin) augmente la concentration

plasmatique de théophylline ; en effet, les fluoroquinolones entrent en compétition lors de la déméthylation de la théophylline (34, 129).

S'il s'agit de médicaments à faible indice thérapeutique, des phénomènes de toxicité peuvent alors apparaître (103).

Les compétitions métaboliques sont peu fréquentes chez le chien, mais potentiellement importantes chez le chat déficient en glucuronoconjugaison ; dans cette espèce, la sulfoconjugaison peut prendre le relais, mais elle est moins efficace car la quantité de sulfates cellulaires est limitée (103).

♦ *Inductions métaboliques*

L'effet d'une induction métabolique va dans le sens d'une moindre efficacité du médicament par stimulation de son métabolisme hépatique (103).

Mais il peut aussi y avoir une augmentation de la concentration de métabolites potentiellement toxiques (42).

Un inducteur métabolique (par exemple la **rifampicine**) provoque une synthèse accrue d'un groupe donné de cytochromes P450, ce qui se traduit par une augmentation progressive de la quantité de réticulum lisse hépatocytaire du foie (62, 103).

L'augmentation de la quantité d'enzymes de phase I entraîne un métabolisme accru de la molécule inductrice mais aussi de toutes les molécules de la famille, et de toutes celles prises en charge par le type de cytochrome concerné (103) d'où une possible augmentation de la toxicité.

♦ *Inhibitions métaboliques*

Certains médicaments sont des inhibiteurs des enzymes de phase I (**chloramphénicol**, quinidine, morphine et phénols par exemple) ; associés à des molécules de faible indice thérapeutique (**antibiotiques polypeptidiques**), ils peuvent provoquer une toxicité redoutable en favorisant une augmentation des concentrations sanguines et du temps de persistance dans l'organisme (103).

• *Au niveau de l'excrétion*

Selon leur nature et celles de leurs métabolites, les xénobiotiques sont éliminés essentiellement via la bile et l'urine ; le foie et le rein exercent par conséquent un rôle majeur (114).

♦ *Élimination urinaire*

La voie rénale est la plus importante ; trois processus peuvent intervenir (voir encadré page 32) (114).

L'élimination urinaire :

- la filtration glomérulaire : c'est un phénomène purement passif permis par la taille exceptionnelle des pores membranaires des capillaires sanguins (4-8 nm) qui autorise le passage par filtration des molécules hydrosolubles et de la fraction ionisée hydrosoluble des xénobiotiques liposolubles ionisables jusqu'à un poids moléculaire de 69000 daltons ; ce sont surtout les métabolites, plus hydrosolubles, qui sont ainsi éliminés rapidement ;

- la sécrétion tubulaire active : elle a surtout lieu dans le tube contourné proximal et fait intervenir des mécanismes de transport actif qui agissent contre le gradient de concentration ; le système de transport des anions (glucurono- et sulfoconjugués endogènes notamment) est beaucoup plus puissant que celui des cations ce qui explique la concentration importante dans les urines des composés acides (**pénicillines**, **quinolones**) ; cependant c'est un mécanisme saturable et des mécanismes de compétition peuvent intervenir lorsque les capacités de transport sont dépassées ;

- la réabsorption tubulaire passive : elle a surtout lieu dans le tube contourné distal et plus encore dans le tube collecteur ; on observe une concentration des urines par réabsorption de l'eau, ainsi qu'une excrétion intense des protons et une réabsorption de bicarbonates ; il en résulte l'apparition d'un gradient de concentration favorable à la réabsorption passive des xénobiotiques, et une différence de pH entre les urines et le sang ; seules les xénobiotiques liposolubles sont concernés ; le pH urinaire des carnivores est faiblement acide (pH 6,4) par rapport au sang (pH 7,4) et, compte tenu des équilibres de dissociation ionique et de ce que seule la forme non ionisée liposoluble peut diffuser passivement, le pH urinaire des carnivores est favorable à la réabsorption passive des xénobiotiques acides (pKa entre 3 et 7) rendant alors leur action plus durable et plus intense.

Les interactions médicamenteuses concernent ces différents processus :

- l'utilisation concomitante de diurétique augmente le débit de filtration glomérulaire et augmente l'excrétion des antibactériens utilisés simultanément (2) ;

- cependant, la **gentamicine** et la **kanamycine** persistent plus longtemps dans la circulation lors de leur emploi concomitant avec le furosémide ce qui augmente les risques d'ototoxicité (62, 63, 105) ; le diurétique entre dans ce cas en compétition avec les antibactériens pour les transporteurs tubulaires ce qui réduit leur élimination (2) ;

- si le pH des urines est modifié, des modifications physico-chimiques peuvent se produire ; par exemple, du fait que les **fluoroquinolones** atteignent de fortes concentrations dans les urines et parce qu'elles sont peu solubles dans l'eau à pH acide, toute acidification des urines entraîne une précipitation de ces molécules dans les reins pouvant être à l'origine de graves lésions (34, 90, 91) ;

- au contraire, une thérapeutique concomitante visant à alcaliniser les urines (autour de pH 7,4-8) peut diminuer la demi-vie de la doxycycline ainsi que des **sulfamides** car il y a une augmentation de la forme ionisée non réabsorbée (62, 90, 91).

♦ Elimination biliaire

Elle suppose au préalable une bonne pénétration dans les hépatocytes qui sécrètent la bile et donc une nette liposolubilité des xénobiotiques et concerne surtout les molécules d'un poids moléculaire supérieur à 500 daltons. C'est un phénomène actif qui peut être le siège de

compétitions (114). Les médicaments et leurs métabolites sont ensuite dans les canalicules biliaires et, finalement avec la bile, dans le duodénum (103).

Les interactions médicamenteuses associées à cette élimination semblent être relativement peu importantes (2). Cependant, cette élimination peut être limitée par l'existence d'un cycle entéro-hépatique ; en effet, après élimination des conjugués par voie biliaire, ceux-ci peuvent subir une hydrolyse enzymatique sous l'action de bactéries digestives et régénérer les composés initiaux ; si ces derniers sont liposolubles, ils peuvent être résorbés à partir du tractus digestif et regagner le foie ce qui contribue à la persistance du xénobiotique dans l'organisme et donc à la prolongation de l'action médicamenteuse ; ce cycle peut être néfaste si la substance est toxique (2, 114).

De plus, les agents antibactériens à large spectre actifs dans l'appareil digestif peuvent modifier la flore digestive et par ce biais altèrent ce cycle en empêchant l'hydrolyse, ce qui peut être néfaste dans le cas où cette hydrolyse détoxifie la molécule (2).

Bilan : Il faut donc éviter l'administration d'antibactériens avec d'autres molécules susceptibles d'entraver leurs actions et d'augmenter leur toxicité dans l'organisme au cours de leur devenir pharmacocinétique.

c) Pharmacologiques

De nombreuses interactions pharmacodynamiques se produisent lorsque 2 ou plusieurs médicaments sont administrés simultanément et, dans certains cas, les effets associés de ces médicaments peuvent induire ou augmenter la toxicité (effets additifs vis-à-vis du même site d'action ou potentialisation) (2, 63). Citons par exemple (2, 9, 90, 91, 105) :

- les effets ototoxiques et néphrotoxiques des **aminosides** sont potentialisés par les diurétiques qui agissent au niveau de l'anse de Henlé tels que le furosémide ;

- les **aminosides** ont aussi un effet curarisant sur la jonction neuromusculaire et exercent un effet inotrope négatif sur le cœur ; ces effets sont potentialisés par la plupart des anesthésiques généraux, en particulier par l'halothane et le thiopentane ou par des analogues du curare ;

- les **tétracyclines** induisent un effet de blocage neuromusculaire qui est aussi potentialisé par les anesthésiques généraux.

L'administration simultanée d'antibactériens et de molécules susceptibles d'agir sur les mêmes sites d'action ou de potentialiser leur effet toxique est donc à proscrire.

Bilan : Une attention particulière doit donc être portée lors de l'utilisation de différents xénobiotiques, dont les antibactériens, afin d'éviter la potentialisation des effets secondaires de ces derniers. Ceci n'est pas toujours évident en pratique courante, notamment en ce qui concerne les interactions pharmaceutiques car il est bien souvent tentant

d'administrer simultanément les principes actifs. Or certaines réactions sont parfois invisibles à l'œil nu et peuvent être néfastes pour l'animal.

Ainsi, les modalités de mise en place de ces effets secondaires sont diverses et il ne faut pas négliger l'importance des interactions médicamenteuses. Nous allons, dans une deuxième partie, nous intéresser plus en détail à l'expression clinique de ces différents effets secondaires chez les carnivores domestiques.

II. EFFETS SECONDAIRES DES ANTIBACTERIENS

Ces effets secondaires peuvent être directs, d'origine immunologique, microbiologique ou encore concerner les analyses de laboratoire.

A. TOXICITE DIRECTE

Les réactions de toxicité directe, c'est-à-dire dues à l'atteinte d'une cible cellulaire ou tissulaire par le médicament ou un de ses métabolites, sont diverses en particulier chez le chien. Nous allons débiter leur étude par les réactions les plus fréquemment reconnues des praticiens, les réactions d'intolérance locale.

1. Intolérance locale

Sous le qualificatif imprécis d'« intolérance », on désigne par usage une réaction peu spécifique résultant du caractère irritant du composé, lié à son degré de pureté ou à son pH ; cette toxicité est observée après administration topique, orale ou parentérale de divers anti-infectieux (63). La concentration de la préparation, sa viscosité, sont les facteurs déterminants pour la tolérance locale, outre le volume injecté et la nature de l'excipient (63).

a) Administration topique

Ces irritations locales doivent être distinguées des conjonctivites et dermatites allergiques car elles ne requièrent pas les mêmes mécanismes même si les signes cliniques sont similaires ; dans le premier cas, l'agent chimique agit directement sur les membranes des cellules, leur cytoplasme et leur noyau peu de temps après exposition (environ 72 heures) alors que dans le deuxième cas, la période d'incubation est plus longue et nécessite la phase de sensibilisation allergique (110, 142, 148).

Des irritations oculaires ont parfois lieu ; ainsi, les irritations locales cornéennes et conjonctivales se manifestent par des picotements et une sensation de brûlure, à l'origine d'un blépharospasme plus ou moins marqué ; la sensibilité moins marquée de la cornée des carnivores domestiques par rapport à celle de l'Homme explique certainement la faible incidence de ce type de manifestation en ophtalmologie vétérinaire (61).

Ces effets sont dus à une différence de pH ou d'osmolarité avec les larmes ou encore à l'action du principe actif ou de son conservateur qui provoquent des anomalies diverses : perte des microvillosités, rétractions et desquamations cellulaires, anomalies des jonctions cellulaires, altérations des membranes cytoplasmiques (61).

Ils se produisent avec certains antibactériens lorsque ceux-ci sont administrés à des concentrations supérieures à celles des préparations commerciales ou lorsqu'ils sont utilisés en une voie contre-indiquée ; la **polymyxine B** est par exemple mal tolérée par voie sous-conjonctivale et induit une irritation (61).

La **mupirocine** (antibiotique produit par *Pseudomonas fluorescens* n'étant chimiquement relié à aucun autre antibactérien) est utilisée en pommade nasale et est parfois responsable d'une irritation nasale souvent due à l'excipient (le polyéthylène glycol est la plupart du temps mis en cause), mais cet effet reste rare (147).

b) Administration orale

La symptomatologie peut spécifique de ces réactions (essentiellement des vomissements et parfois de la diarrhée) ne permet pas de distinguer ces dernières de diarrhées de surinfections liées à un déséquilibre de la flore digestive (cf. §IIC) ; de plus, peuvent intervenir une granulométrie mal choisie (exemple de la **nitrofurantoïne** chez le chien) ou un sel irritant (sulfates, nitrates,...) (63).

• Macrolides et molécules apparentées

L'administration par voie orale de fortes doses de **clindamycine** chez le chien et le chat a une action irritante sur la muqueuse intestinale, conduisant à des diarrhées et des vomissements souvent accompagnés d'hématochésie chez l'animal traité (48, 60) ; cette action irritante sur la muqueuse intestinale a été observée chez des chiens traités peu de temps avec de hautes doses de clindamycine (600 mg/kg/j) et était plus marquée avec l'ester de palmitate qu'avec le sel d'hydrochlorite (48).

Les macrolides (surtout l'**érythromycine** et la **tylosine**) irritent aussi le tractus gastrointestinal et, tout comme les molécules qui leur sont apparentées (en particulier la **clindamycine**), ont un effet prokinétique sur la motilité de celui-ci ; les animaux traités présentent des nausées, de l'inappétence, des vomissements et de la diarrhée ; ces effets secondaires peuvent être évités en donnant le médicament avec de la nourriture ou en administrant un antiémétique 20 minutes avant l'antibiotique (93).

• Tétracyclines

Les tétracyclines *per os* sont mal tolérées chez le chat si la posologie quotidienne (25 à 50 mg/kg) est administrée en une fois ; le fractionnement de la dose permet la disparition des troubles digestifs (63).

c) Administration parentérale

Les réactions d'intolérance locale des tissus lors d'administration parentérale résultent d'une modification locale du pH qui provoque la souffrance cellulaire avec mise en jeu des processus de l'inflammation : congestion, exsudation, libération d'enzymes protéolytiques et douleur ; ces réactions sont d'autant plus marquées que le milieu est pauvre en systèmes tampons et riche en systèmes réactionnels (63, 86).

L'objectif est d'utiliser un soluté injectable dont le pH est proche du pH des liquides de l'organisme (pH 7,35-7,40), mais l'obtention d'une telle valeur n'est pas toujours compatible avec la réalisation ou la stabilité de la préparation ; si cela est possible, on peut alors utiliser des tampons mais notons que les préparations tamponnées à un pH non physiologique sont encore plus mal tolérées en raison de la plus grande difficulté de l'organisme à faire jouer ses propres systèmes tampons (86).

La tolérance va croissant de la voie S.C. à la voie I.V. (86).

- Macrolides

Les macrolides sont à l'origine d'intolérances locales au point d'injection qui peuvent être importantes dans certains cas en raison du pH acide des solutions employées ; il est souhaitable d'éviter l'emploi des solutés injectables chez les carnivores et de réaliser les injections I.V. avec précaution pour éviter les phlébites (2, 63, 85).

- Tétracyclines

Les injections S.C. ou I.M. des solutés aqueux de chlorhydrates sont très irritantes de par leur pH acide rendant inutilisables les sels de **chlortétracycline** sous cette forme et sous ces voies ; associées à des anesthésiques locaux (procaïne), les autres tétracyclines, notamment l'**oxytétracycline**, sont mieux tolérées et peuvent être administrées en injections I.M. profondes, mais celles-ci sont parfois douloureuses, irritantes et nécrosantes (63, 85).

Ainsi, les solutés injectables longue action d'oxytétracycline sous forme de chlorhydrate tels que la Terramycine Longue Action[®], caractérisés par un étalement de la phase de dissolution au site d'injection qui est responsable du caractère irritant de la solution provoquant dans un premier temps de l'œdème, des hémorragies et de la dégénérescence musculaire et ensuite de la nécrose musculaire et des abcès, sont d'autant mieux tolérés que l'injection est pratiquée en I.M. profonde (85, 86). Les solutés retard utilisant l'antibiotique sous forme de base sont moins irritants (85).

Les administrations I.V. et I.P. sont mieux supportées mais elles ne doivent pas contenir d'anesthésiques locaux et doivent être pratiquées très lentement en changeant de lieu d'injection à chaque fois (85).

- Pénicillines

Des réactions d'intolérance locale peuvent parfois être observées sous forme d'abcès chez le chien lors de l'administration S.C. ou I.M. de sels insolubles de pénicillines (benzathine) ; ces réactions inflammatoires, douloureuses, ne sont cependant pas fréquentes (63, 78, 85).

Ainsi, en 1993-1994, le Sous-comité d'étude des Réactions Secondaires aux Médicaments de l'Association Vétérinaire Australienne a recensé 2 cas de réaction locale après administration d'**amoxicilline** en S.C. (75) ; en 1998, 1 cas identique a été recensé en Irlande (8).

Les injections intraveineuses de certaines solutions, notamment de **ticarcilline**, doivent être faites en I.V. stricte sous peine de causer une vive douleur (la solution peut être reconstituée avec 1% de lidocaïne) (99).

- Céphalosporines

L'administration I.M. de **céfalotine** (sel sodique) est parfois douloureuse, d'où l'addition de lignocaïne (anesthésique local dérivé de la cocaïne) dans certains cas (2, 85) ; de plus, l'administration répétée I.V. peut induire une phlébite locale (2).

Remarque : L'administration I.M. d'**imipénème-cilastatine** (β -lactamine) et elle aussi douloureuse ; de même avec sa formulation intraveineuse qui doit être injectée en I.V.stricte (116).

- Aminosides

Chez le chien, des abcès ont été signalés après injection de solutions concentrées de **streptomycine** (excédant 20%) (63).

- Sulfamides

Des réactions d'intolérances au point d'injection sont possibles avec les sulfamides lors de l'emploi de solutés trop alcalins (sels sodiques) en S.C. ou en I.M. qui entraîne des lésions de nécrose tissulaire par irritation, c'est pourquoi ces solutés sont essentiellement injectés par voie I.V. (87).

- Quinolones

Une intolérance locale au point d'injection peut être rapportée suite à l'emploi de solutés alcalins de quinolones (sels sodiques) qui ont un caractère irritant (12, 87). L'injection de ces solutés doit ainsi se faire essentiellement par voie I.V.

Bilan : Ces réactions d'intolérance locale doivent donc être prises en compte lors de la prescription de certains anti-infectieux, comme les tétracyclines et les macrolides trop irritants *per os*, et nécessitant dans ce cas certaines précautions (fractionnement des repas ou anti-vomitif au préalable), mais aussi trop irritants par voie systémique ce qui conduit à la proscription de leur solutés injectables chez les carnivores domestiques. Un récapitulatif des antibactériens à l'origine d'une intolérance locale chez les carnivores domestiques figure dans le tableau 2.

Tableau 2 : Intolérance locale des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (2, 12, 48, 60, 61, 63, 85, 86, 87, 93, 99, 147)).

Voie d'administration	Famille	Composé	Observations et conséquences
Topique	Antibiotiques polypeptidiques	Polymyxine B	Voie sous-conjonctivale : irritation oculaire
		Mupirocine	Irritation nasale (rare)
Orale	Macrolides et molécules apparentés	Clindamycine Erythromycine Tylosine	Chez le chat et le chien : - Irritation de la muqueuse intestinale : diarrhée, vomissements, hématochésie - Effet prokinétique sur la motilité de la muqueuse intestinale aggravant les signes cliniques→ administrer un antiémétique avant l'antibactérien
	Tétracyclines		Chez le chat : troubles digestifs lors de l'administration de la posologie quotidienne en une fois→ fractionner la dose
Parentérale	Macrolides		Chez le chat et le chien : - Intolérance locale au point d'injection→ éviter les solutions injectables - Réaliser des I.V. strictes (risque de phlébites)
	Tétracyclines	Chlortétracycline (chlorhydrate)	Chez le chat et le chien : - Irritation +++ - A ne pas utiliser en S.C. et I.M. - Voies I.V. et I.P. mieux tolérées (ne pas utiliser de procaïne et changer de lieu à chaque injection)
		Oxytétracycline (chlorhydrate) Tétracycline Doxycycline	Chez le chat et le chien : - Risque d'abcès - Associé à la procaïne : voie I.M. tolérée - Voies I.V. et I.P. mieux tolérées (ne pas utiliser de procaïne et changer de lieu à chaque injection)
	Pénicillines	Ticarcilline	Doit être administrée en I.V. stricte
			Sels insolubles chez le chien : risque d'abcès en S.C. et I.M.
	Céphalosporines	Céfalotine (sel sodique)	Chez le chat et le chien : - Administration en I.M. douloureuse→ associer à la lignocaïne - Eviter les administration en I.V. répétées (risque de phlébite)
	Aminosides	Streptomycine	Chez le chien : risque d'abcès
	Sulfamides Quinolones		Sels sodiques en S.C. et I.M. : risque de nécrose locale→ préférer la voie I.V.

2. Toxicité rénale

Le rein joue un rôle essentiel dans l'élimination des molécules exogènes de l'organisme. Aussi faut-il préserver son intégrité. Une attention particulière doit donc être portée sur l'utilisation d'agents anti-infectieux potentiellement néphrotoxiques.

a) Aminosides

Les aminosides, éliminés surtout par filtration glomérulaire, sont tous susceptibles, mais à des degrés divers, d'exercer des effets néfastes sur le rein se traduisant par une atteinte tubulaire aiguë ; celle-ci est favorisée par l'augmentation de concentration dans les tubules proximaux, en relation avec le processus de résorption de l'eau (63, 85, 99). Chez l'Homme, les aminosides représentent 10 à 15% des causes d'insuffisance rénale aiguë (6).

Cette toxicité se manifeste d'autant plus facilement que ces composés se concentrent sélectivement dans les reins ; en effet, après filtration glomérulaire, ils pénètrent par pinocytose dans les cellules des tubes contournés proximaux et y créent des processus dégénératifs puis nécrotiques par libération dans le cytoplasme des cellules d'hydrolases toxiques ; cet enchaînement mène alors précocement à une protéinurie (2, 10, 63, 84, 122). Ceci contribue à diminuer le taux d'excrétion des aminosides, élevant leur concentration sérique (2, 63).

L'attraction chimique des aminosides pour les cellules des tubes contournés proximaux s'explique par le fait que les aminosides sont ionisés dans les urines, et donc chargés positivement, tandis que la membrane des cellules est riche en phospholipides chargés négativement (46).

Parallèlement à l'apparition de lésions de nécrose tubulaire aiguë, on peut détecter dans l'urine une augmentation de l'activité de différentes enzymes : β glucuronidase et N acétyl β glucosaminidase (présentes dans les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux), l'alanine aminopeptidase et la muramidase qui est filtrée par les glomérules et réabsorbée si les cellules tubulaires sont intactes (63).

Du fait de lésions glomérulaires concomitantes, on note également assez tôt une cylindrurie, une protéinurie et une hématurie qui sont des signes plus précoces, et donc des indicateurs plus sensibles, que les paramètres sanguins qui eux, varient plus tardivement (urémie, créatinémie) (2, 10, 37, 63, 85, 122, 130). C'est pourquoi, en pratique courante, la surveillance de la fonction rénale chez les animaux âgés traités avec des aminosides est effectuée par le biais de la créatinémie, de l'enzymurie et de la présence de cylindres urinaires (63).

Les anomalies précoces ou les signes de toxicité rénale peuvent être décelés en 3-5 jours avec des signes plus manifestes dans les 7-10 jours (2).

La néphrotoxicité des aminosides est plus marquée chez le chien que chez le chat (64). Elle précède chez le Chien les signes d'ototoxicité (63).

Les aminosides **les plus toxiques** chez le **chien** sont, **par ordre décroissant**, la **néomycine**, la **kanamycine**, la **gentamicine**, l'**amikacine**, la **tobramycine**, la **streptomycine** et la **dihydrostreptomycine** (10, 35, 122).

Certains aminosides manifestent cette toxicité aux posologies classiques (néomycine), d'autres à une posologie plus élevée que la posologie recommandée (environ 3 fois plus pour la **gentamicine**), d'autres enfin dans des conditions uniquement expérimentales (**spectinomycine**) (63, 99, 122).

En fait, ce classement n'est que relatif : il dépend notamment de l'espèce animale, de la dose et de ses modalités d'administration ; ainsi (10, 63) :

- chez le **chien**, une même dose (ex. : 45 mg/kg de **gentamicine** ou de **tobramycine**) administrée par injection I.V. s'est révélée plus toxique qu'en perfusion continue sur 24 heures ;

- chez le **chat**, la **tobramycine est plus néphrotoxique que l'amikacine et la gentamicine** ; une dose unique de 3 à 5 mg/kg suffit à être néphrotoxique.

La néphrotoxicité induite par la gentamicine se développe entre 4 et 10 jours mais elle peut se manifester plus rapidement chez les animaux en hyperthermie, présentant une grave infection, une insuffisance rénale, étant déshydratés ou en hypokaliémie (35, 84). Elle a davantage été reliée avec des concentrations sériques moyennes supérieures à 2 µg/mL qu'avec des pics de concentrations (10, 63, 84). Ceci explique que des études aient montré que, chez le chien, des petites doses de gentamicine administrées fréquemment sont plus néphrotoxiques et moins bactéricides que des doses plus importantes administrées moins souvent (21). Ce dosage peut être utilisé dans le cadre de la surveillance des animaux âgés (84).

Les aminosides les plus toxiques ne sont pas utilisés par voie générale, mais simplement locale (10, 64). Certaines précautions doivent cependant être prises.

En effet, en 1994 Mealey et Boothe (84) ont rapporté le cas d'un chat de 4 ans traité pour un abcès en région lombaire suite à une morsure ; un lavage à base de **gentamicine** avait été réalisé avant d'entreprendre un traitement par voie systémique utilisant le même antibiotique. Les auteurs ont montré qu'une quantité non négligeable de gentamicine peut être absorbée après une admio

Les aminosides sont donc des anti-infectieux présentant un fort risque de néphrotoxicité, en particulier la gentamicine et la néomycine qui doivent rester des antibiotiques de dernier recours et dont la durée de prescription doit être la plus courte possible et ce d'autant plus si l'animal présente une pathologie susceptible d'augmenter cette néphrotoxicité (63, 121).

b) Antibiotiques polypeptidiques

On peut observer des néphrites tubulaires interstitielles, voire une nécrose tubulaire lors d'administration prolongée, même aux doses normales, de **bacitracine** et de **tyrothricine** (63, 85). En effet, les polymyxines ont la particularité de se fixer aux membranes cellulaires ce qui favorise leur accumulation lors d'administration prolongée (62). Une durée de traitement ne dépassant pas 3 jours est conseillée.

Seule la **colistine**, sous forme de sulfate ou de méthanesulfonate, présente un risque plus limité et peut être administrée par voie parentérale (63, 85). Une dose quotidienne de 5 à 10 mg/kg de colistine en I.M. est bien tolérée chez le chien (63). Par voie S.C., une dose quotidienne de 3,3 mg/kg, même administrée 3 fois par jour, n'induit pas de lésion rénale (63).

c) Céphalosporines

L'élimination des céphalosporines, qui est essentiellement urinaire, se fait par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire sauf dans le cas de la **céfaloridine**, seule céphalosporine à posséder une potentialité néphrotoxique (nécrose des tubules proximaux) ; en effet, le passage dans les cellules tubulaires n'est pas suivi de sécrétion dans le tubule, mais d'accumulation intracellulaire (63, 78).

Cette néphrotoxicité est à redouter particulièrement lors d'un emploi concomitant de certains diurétiques (furosémide notamment qui entre en compétition avec l'antibiotique) et chez les insuffisants rénaux (63).

Peu d'accidents apparaissent en clinique canine et féline, lors d'administration de ce seul composé, sans doute du fait qu'une réduction des néphrons fonctionnels de l'ordre de 75% est nécessaire pour provoquer des manifestations cliniques (63).

d) Tétracyclines

Diverses expérimentations mettent en évidence cette néphrotoxicité à des doses supratherapeutiques : 130 mg/kg I.V. à deux reprises à 24 heures d'intervalle provoquent une néphrotoxicité mortelle chez le chien (35).

Les tétracyclines en I.V. peuvent être à l'origine de néphrites tubulaires aiguës chez les chiens et les chats (14, 64, 120, 130). D'après Riond et Riviere (120), les lésions concernent plus les cellules du tube contourné proximal que celles du tube contourné distal. Les premiers troubles (polyurie, albuminurie) sont réversibles à l'arrêt du traitement (63).

Osborne *et al.* (96) ont rapporté le cas d'un chien Bouledogue Anglais de 3 ans opéré de calculs urinaires constitués à 90% de **tétracycline** ; atteint 6 mois plus tôt d'une infection urinaire à *Proteus* particulièrement récalcitrante, il avait reçu un traitement *per os* de

tétracycline à des posologies élevées ; or, environ un an et demi après l'opération, des calculs composés de tétracycline se sont de nouveau formés dans la vessie, les rein et uretère gauches ; les propriétaires du chien avaient apparemment continué de donner à leur animal différents antibiotiques, dont de la tétracycline (96).

La **tétracycline** et l'**oxytétracycline** étant éliminées principalement par le rein, l'insuffisance rénale peut conduire à leur accumulation et donc à l'augmentation de leur toxicité notamment rénale (120).

La **doxycycline** est éliminée quasi exclusivement par l'intestin ; on peut par conséquent l'administrer à des animaux dont la fonction rénale est affaiblie sans en modifier la posologie (2, 120).

Les carnivores domestiques, en particulier le chat, sont très sensibles à la néphrotoxicité des produits de dégradation formés dans les formulations de tétracyclines (épianhydrotétracycline) qui ont dépassé leurs dates de péremption ou qui ont été mal conservées (2, 63, 64, 120, 122, 130).

e) Sulfamides

Le principal danger de la sulfamidothérapie chez les carnivores domestiques est du à la faible solubilité des sulfamides et de leurs dérivés acétylés en milieu acide, d'où risques de précipitation dans les tubules rénaux avec cristallurie puis néphrite grave (23, 35, 83, 87, 96, 122).

Ces accidents sont surtout observés avec les sulfamides les plus anciens (**sulfadiazine**, **sulfamérazine**), dont les métabolites obtenus sont acétylés et peu hydrosolubles, et beaucoup moins avec les sulfamides retards méthoxylés peu acétylés et moins concentrés dans l'urine (**sulfaméthoxazole**) (63, 87, 96).

Les facteurs prédisposants à ces précipitations sont l'administration de fortes doses de sulfamides durant de longues périodes, l'acidification et la concentration des urines (63, 96).

La néphrotoxicité peut être limitée en associant plusieurs sulfamides, ce qui diminue les concentrations des fractions insolubles de chaque dérivé, en abreuvant abondamment les animaux traités et en limitant la durée des traitements à 7 jours au maximum (87) ; une alcalinisation des urines peut aussi être réalisée (23).

De plus, des études ont montré que la sulfadiazine précipite d'autant plus que l'animal a déjà des calculs urinaires (96).

Les sulfamides, et en particulier la **sulfadiazine**, doivent donc être évités dans le traitement des infections urinaires chez les chiens ayant des calculs préexistant ou connus pour en avoir eu ainsi que chez ceux ayant des urines trop concentrées et/ou acides (animaux déshydratés et/ou en acidose métabolique) (23, 96). De ce fait, on utilise plus souvent en médecine des carnivores domestiques les sulfamides méthoxylés, plus éliminés par le foie.

f) Quinolones

Le risque de précipitation dans les tubules rénaux se rencontre aussi avec les quinolones (**enrofloxacin**, **orbifloxacin** et **difloxacin** notamment) qui, en raison de leur caractère acide faible, sont surtout présentes sous leur forme non ionisée peu hydrosoluble dans les urines acides des chiens et des chats ; l'abreuvement est là aussi important afin de diminuer la toxicité (12, 34, 87, 116).

g) Cas des animaux âgés et/ou insuffisants rénaux

Les animaux âgés ont une fonction excrétrice qui est diminuée sans qu'une insuffisance rénale ne soit forcément déclarée (2) ; il faut donc être vigilant chez ces animaux, qu'ils soient ou non insuffisants rénaux, ainsi que chez les insuffisants rénaux, quel que soit leur âge, car les anti-infectieux en général, et ceux doués de néphrotoxicité tout particulièrement, risquent d'augmenter l'insuffisance rénale lorsqu'elle est déclarée, mais surtout, en raison de la diminution de l'excrétion rénale, vont s'accumuler dans l'organisme jusqu'à atteindre des concentrations nettement toxiques (35, 102).

Pour les anti-infectieux éliminés essentiellement par voie rénale les précautions à prendre chez les animaux âgés et/ou lors d'insuffisance rénale sont variables en fonction des composés (cf. §IB1b) :

- un ajustement de posologie est nécessaire chez l'animal âgé lors d'emploi d'aminosides, afin de réduire leur potentiel toxique (cf. tableaux 1 et 3) (7, 62) ; une surveillance doit être réalisée régulièrement (créatinémie, enzymurie, présence ou non de cylindres urinaires, concentration sérique notamment de la **gentamicine** qui doit être inférieure à 2 µg/mL) (10, 63) ;

- les **antibiotiques polypeptidiques** et la **céfaloridine**, néphrotoxiques, ne sont pas utilisables lors d'insuffisance rénale (62) ;

- la posologie normale peut être maintenue lors d'insuffisance rénale modérée, pour la plupart des céphalosporines compte tenu de leur demi-vie courte chez les sujets sains (≤ 1 heure), du long intervalle séparant deux administrations (6 à 12 heures) et de leur bon indice thérapeutique ; il en est de même pour les **pénicillines** et la **doxycycline** (62, 120) ;

- un strict respect de la posologie et un abreuvement sont préconisés lors d'emploi de sulfamides (62, 87).

Enfin, toute association avec d'autres molécules qui aurait pour conséquence une augmentation de la néphrotoxicité est à proscrire comme nous le verrons par la suite (cf. §IIIB et C).

h) Cas du nouveau-né

Globalement, l'inefficacité relative de l'élimination rénale des médicaments semble être critique pendant les premiers jours de la vie ; l'élimination rénale devrait être comparable à celle de l'adulte vers la deuxième semaine de vie chez le chiot et le chaton pour certains, au bout de seulement un à deux mois pour d'autres (26).

Les anti-infectieux dont la pharmacocinétique est susceptible d'être affectée par cette immaturité rénale (entraînant des taux plus élevés et plus persistants dans la circulation) sont les **aminosides**, les **pénicillines**, les **céphalosporines**, les **sulfamides** et les **tétracyclines** (ces derniers étant par ailleurs proscrits chez le jeune à cause des anomalies du développement des os et des dents qu'ils engendrent) ; il est alors recommandé de diminuer les doses et/ou d'espacer les administrations (2, 26).

Bilan : Dans la mesure du possible, les anti-infectieux néphrotoxiques ne doivent donc être utilisés que chez les sujets adultes dont on a vérifié au préalable l'intégrité du fonctionnement rénal et dont un abreuvement abondant peut être assuré pendant le traitement. Les plus toxiques ne doivent être utilisés qu'en dernier recours (cas où seuls certains d'entre eux sont retenus par l'antibiogramme) et chez les malades ne souffrant pas, à l'origine, d'une pathologie rénale. Enfin, une attention particulière doit être portée à la surveillance des sujets âgés durant tout le traitement. Un récapitulatif des antibactériens susceptibles d'engendrer une néphrotoxicité chez les carnivores domestiques figure dans le tableau 3.

Tableau 3 : Toxicité rénale des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (2, 23, 26, 62, 63, 85, 87, 96, 116, 120)).

Famille	Composé	Observations et conséquences
Aminosides	Néomycine Kanamycine Gentamicine Amikacine	Atteinte tubulaire aiguë (signes précoces dès 3-5 jours) → Eviter l'administration conjointe de diurétiques et autres agents néphrotoxiques → Eviter en cas d'insuffisance rénale et chez l'animal âgé (néomycine, gentamicine) → Gentamicine : maintenir une concentration sérique < 2 µg/mL → Nouveau-né : diminuer les doses et/ou espacer les administrations
Tétracyclines	Chlortétracycline Tétracycline Oxytétracycline Doxycycline	- Néphrite tubulaire aiguë - Rare : surtout lors de surdosage ou d'utilisation de préparations périmées (chat plus sensible) → Réduire la posologie lors d'insuffisance rénale et chez l'animal âgé (sauf pour la doxycycline) → Nouveau-né : diminuer les doses et/ou espacer les administrations
Antibiotiques polypeptidiques	Bacitracine Tyrothricine	- Néphrite tubulaire interstitielle, voire nécrose tubulaire - Rare chez le chat et le chien → Seule la colistine peut être utilisée par voie générale (chien : 5-10 mg/kg en I.M.) → Durée de traitement < 2 jours conseillée → Eviter en cas d'insuffisance rénale

Tableau 3 (suite)

Famille	Composé	Observations et conséquences
Sulfamides	Sulfadiazine Sulfamérazine Sulfadimidine Sulfathiazole	Cristallurie puis néphrite grave → Eviter les traitements prolongés (> 2 semaines) → Respecter la posologie et assurer un abreuvement important → Alcalinisation des urines possible → Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rénale ou de déshydratation ainsi que chez les animaux sujets aux calculs rénaux (sulfadiazine)
Céphalosporines	Céfalaridine	- Seule céphalosporine néphrotoxique - Nécrose tubulaire proximale → Rare accident chez les carnivores domestiques → Eviter l'administration conjointe de diurétiques → Eviter en cas d'insuffisance rénale et chez l'animal âgé
Quinolones	Enrofloxacin Orbifloxacin Difloxacin	Risque de précipitation dans les tubules rénaux → Assurer un abreuvement important

3. Toxicité hépatique

Les maladies hépatiques dues à l'utilisation des anti-infectieux sont peu fréquentes chez les carnivores domestiques et résultent, soit d'une action directe du xénobiotique non biotransformé, soit, plus souvent, de la production de métabolites hépatotoxiques ; elles se développent sur un mode chronique suite à l'ingestion ou l'administration répétée (pendant plusieurs mois) de faibles quantités de xénobiotiques et se caractérisent principalement par des lésions hépatiques de stéatose, de fibrose et/ou de cirrhose (108).

Les mécanismes idiosyncrasiques parfois impliqués sont parmi les moins bien compris ce qui nous conduit à les traiter dans le cadre de la toxicité directe.

a) Sulfamides

L'hépatotoxicité des sulfamides a surtout été confirmée lors d'études expérimentales et se manifeste rarement aux posologies habituelles (63, 140). Les signes cliniques sont composés d'anorexie, de vomissements, de diarrhée, d'ictère et de troubles de l'érythropoïèse (63). Parallèlement, on peut suivre les variations biochimiques classiques : augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines (63).

La **sulfaméthoxypyridazine** et la **diaphénylsulfone** en traitement prolongé ont été citées (63). L'association sulfonamide-triméthoprime (en particulier **sulfadiazine-triméthoprime** et **sulfaméthoxazole-triméthoprime**) est aussi responsable chez le chien de la survenue d'ictère et d'hépatite, parfois nécrotique (16, 103, 108, 140).

Les chiens de race Doberman sont particulièrement sensibles à cette association.

En effet, l'acétylation des sulfamides conduit à des métabolites non toxiques ; or tous les chiens sont déficitaires en arylamine acétyl-transférase, ce qui conduit à une augmentation de la quantité de sulfamides non transformés et donc disponibles pour l'oxydation en hydroxylamine (29). Cependant, des études ont montré qu'environ la moitié des Doberman ont une capacité de détoxification des métabolites de l'hydroxylamine, issus de l'oxydation du groupe para-amine des sulfamides, diminuée par rapport aux races croisées (déficit en hydroxylamine réductase), ce qui expliquerait la prédisposition de cette race aux réactions d'hypersensibilités aux sulfamides (28, 29, 92, 108, 139). L'hydroxylamine est cytotoxique et peut se dégrader spontanément en un dérivé « nitroso » encore plus toxique qui forme des complexes avec les protéines tissulaires ; cette chaîne d'oxydations successives conduit donc à une augmentation de l'immunogénicité et de la toxicité des sulfamides (139).

Ces métabolites prédisposent donc ces chiens à certaines réactions, dites idiosyncrasiques, notamment hépatiques : ils peuvent être directement cytotoxiques vis à vis du foie ou bien être à l'origine de réactions allergiques suggérant une sensibilisation préalable (23, 28, 103, 139, 140).

Mais depuis l'étude de Giger *et al.* en 1985 (41) qui portait sur les effets secondaires d'un traitement à base de sulfadiazine-triméthoprimine chez six Doberman, de nombreuses autres races que le Doberman ont été concernées : l'Epagneul Breton, le Springer Anglais, le Pointer, le Berger Allemand, le Golden Retriever, le Labrador, le Schnauzer, le Saint-Bernard, le Setter Gordon, le Braque de Weimar et le Bouledogue Français (94).

b) Tétracyclines

L'utilisation de doses élevées a été mentionnée pour mettre en évidence l'hépatotoxicité des tétracyclines et notamment celle de la **chlortétracycline** qui provoque chez le chat des troubles digestifs accompagnés d'une atteinte hépatique (2, 63, 130).

Les tétracyclines peuvent aussi être responsables au cours de la gestation d'hépatites fulminantes chez la mère (25). En effet, l'inhibition de la synthèse protéique dont elles sont responsables entraîne une diminution de la formation des lipoprotéines avec installation d'une stéatose hépatique (25).

c) Macrolides et molécules apparentées

La **novobiocine** injectée en I.V. pendant 5 jours à la dose de 200 mg/kg chez le chien est apparue toxique pour le foie (63).

L'**érythromycine** est à l'origine de quelques accidents de type cholestatique après une administration réitérée chez des chiens de race Beagle (2, 16).

Les macrolides peuvent aussi, comme les tétracyclines, être responsables au cours de la gestation d'hépatites fulminantes chez la mère (25). Ainsi, l'administration d'estolate d'**érythromycine** chez la femelle en gestation a été associée à une cholestase réversible ; il est alors préférable d'utiliser d'autres sels d'érythromycine (stéarate, éthylsuccinate) ou une autre famille d'antibiotique (pénicillines, céphalosporines) (25).

d) Autres

Certains nitrofuranes à forte dose (**nitrofurazone**, **nitrofurantoïde**) ont été également cités, ainsi que le chloramphénicol (2, 63).

Des nausées, des vomissements et un dysfonctionnement hépatique peuvent se produire lorsque sont prescrits des **nitro-imidazoles** (2, 71).

Le **chloramphénicol** et les **nitro-imidazoles** sont éliminées essentiellement par voie biliaire après transformation hépatique (glucuronoconjugaison principalement pour le chloramphénicol) ; or, comme nous l'avons vu précédemment (cf. §IB1b), le chat est déficient en glucuronyl-transférase ce qui augmente les risques de toxicité en cas de surdosage ou lors d'insuffisance hépatique (2, 71).

e) Cas des animaux âgés et/ou insuffisants hépatiques

Le rôle de filtre joué par le foie diminue chez l'animal qui vieillit et chez les insuffisants hépatiques quel que soit leur âge (63, 103) ; un animal gravement insuffisant hépatique se trouve dans une situation d'inhibition métabolique qui s'ajoute aux altérations possibles du flux sanguin qui aggravent encore le ralentissement des détoxifications (103).

Les antibiotiques hépatotoxiques ou fortement éliminés par le foie sont, dans la mesure du possible, à éviter : **tétracyclines**, **macrolides** et **apparentés**, **chloramphénicol** ; il est préférable d'utiliser les pénicillines et les aminosides (103).

Il faut aussi tenir compte du taux d'extraction hépatique qui correspond au rapport de la vitesse d'excrétion par le foie du xénobiotique à sa vitesse de pénétration dans cet organe par les vaisseaux afférents ; l'élimination des molécules à fort taux d'extraction hépatique nécessite une bonne vascularisation du foie, et les affections de type congestif consécutives notamment à une hépatopathie chronique sont susceptibles d'affecter l'élimination de ces molécules ; il est donc préférable de les éviter chez les animaux à risque ; lorsque leur utilisation est indispensable (seuls retenus par l'antibiogramme), il faut éviter avec ces molécules les voies orales et I.P. et préférer l'administration I.M. ou I.V. ; en effet, les posologies orales recommandées par les fabricants tiennent compte d'un éventuel effet de premier passage ; si celui-ci est altéré, l'administration à dose thérapeutique équivaut à un surdosage dans le cas où les biotransformations inactivent la molécule (103).

Enfin, toute association avec d'autres molécules qui aurait pour conséquence une augmentation de l'hépatotoxicité est à proscrire comme nous le verrons par la suite (cf. §IIIB et C).

f) Cas du nouveau-né

Les déficits enzymatiques diminuent la clairance et augmentent la demi-vie des antibactériens métabolisés par le foie (**chloramphénicol**, **sulfamides**, **tétracyclines**, **macrolides**, **lincosamides**) (2, 26). On estime en général que la plupart des systèmes enzymatiques du nouveau-né atteignent leur niveau d'activité adulte vers l'âge de 4 à 6 semaines ; cependant, la maturation de certaines voies de métabolisation nécessite chez le chiot jusqu'à 21 semaines (26). Ces antibactériens sont donc à éviter durant les premières semaines de vie des carnivores domestiques.

Bilan : Les troubles hépatiques sont donc rarement dus à une thérapeutique antibactérienne chez les carnivores domestiques lorsque les posologies sont respectées et les traitements de courte durée ; une attention particulière doit cependant être portée sur les animaux âgés et/ou insuffisants hépatiques dont la fonction hépatique doit être surveillée lorsque des anti-infectieux métabolisés par le foie leur sont prescrits. Un récapitulatif des antibactériens toxiques pour le foie chez le chat et le chien figure dans le tableau 4.

Tableau 4 : Toxicité hépatique des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (2, 16, 25, 63, 71, 103, 140)).

Famille	Composé	Observations et conséquences
Sulfamides	Sulfaméthoxypyridazine Diaphénylsulfone Sulfamide-triméthoprime	- Rare aux posologies habituelles - Apparaît lors de traitement prolongé - Prédispositions de la race Doberman → Respecter la posologie → Eviter chez le nouveau-né
Tétracyclines		- Chat : troubles digestifs et atteinte hépatique (chlortétracycline) - Hépatite fulminante chez la femelle gestante → Ne pas utiliser pendant la gestation → Eviter chez le nouveau-né → Eviter lors d'insuffisance hépatique et chez l'animal âgé
Macrolides et molécules apparentées	Erythromycine (estolate)	- Cholestase réversible chez la femelle gestante → utiliser d'autres sels ou une autre famille d'antibiotiques - Rare accident de type cholestatique chez le chien Beagle lors d'administrations répétées → Respecter la posologie
	Novobiocine	Chien : toxicité à 200 mg/kg en I.V. pendant 5 jours
		→ Eviter chez le nouveau-né → Eviter lors d'insuffisance hépatique et chez l'animal âgé
Nitrofuranes	Nitrofurazone Nitrofurantoïde	- Troubles digestifs et dysfonctionnement hépatique à doses supratherapeutiques → respecter la posologie - Chat prédisposé (déficience enzymatique)
Phénicol	Chloramphénicol	- Chat prédisposé (déficience enzymatique) → Eviter chez le nouveau-né → Eviter lors d'insuffisance hépatique et chez l'animal âgé

4. Toxicité sanguine

Certains antibactériens sont responsables de l'atteinte irréversible ou réversible des lignées sanguines (le plus souvent la lignée érythrocytaire) ; cette atteinte est d'origine médullaire ou périphérique.

a) Atteintes irréversibles

Le **chloramphénicol** provoque chez l'Homme une aplasie médullaire irréversible d'apparition tardive à l'origine d'une pancytopenie (63, 85, 145). On estime que cet accident concerne 1 traitement sur 20 000 (6). Cette anémie aplasique est tardive (semaines ou mois suivant le traitement), rare mais très sévère (85). Elle atteint les 3 lignées de cellules sanguines : hématies, leucocytes et thrombocytes ; la thrombocytopénie et la leucopénie précèdent généralement l'anémie (85). Aucune relation dose-effet ou durée du traitement-effet n'a pu être établie, ce qui fait invoquer une prédisposition individuelle (génétique ?) de certains sujets (63).

Les tentatives de reproduction expérimentale effectuées chez le chat et le chien ont échoué (63).

Le métabolite intermédiaire « nitroso » dans la chaîne de réactions menant à la réduction du groupement nitré du chloramphénicol dans le tube digestif et le foie est responsable de cette toxicité (alkylation de l'ADN) (2, 63).

Une des preuves est l'absence d'aplasie médullaire rapportée suite à des traitements par le thiamphénicol (un groupement méthane sulfonate remplace le groupement nitré et donc ne donne pas de dérivé « nitroso » toxique) (2, 63).

La guérison, lorsqu'elle survient (elle ne surviendrait que dans 20 à 40% des cas), est très lente et nécessite des mois, voire des années, d'où le fait que cette atteinte soit considérée comme irréversible (85).

Ainsi, cette potentialité toxique du chloramphénicol n'a pas d'expression irréversible connue à ce jour chez les carnivores ; cependant, cet antibiotique peut modifier de façon réversible la formule sanguine (63).

b) Atteintes réversibles

• Chloramphénicol

Le **chloramphénicol** peut engendrer une anémie arégénérative, réversible dès l'arrêt du traitement ; c'est le deuxième grand syndrome hématologique reconnu pour cet antibiotique (2, 63, 145, 146). Une relation dose-effet a pu être déterminée chez les animaux domestiques, en particulier le chat, espèce la plus sensible (cf. §IB1b : défaut de glucuroconjugaison et donc d'aide à la détoxification et à l'élimination) (2, 11, 63, 132, 145).

Certains auteurs ont montré que, chez le Chien, l'administration orale de chloramphénicol à la dose de 100 mg/kg/j pendant 21 jours n'entraîne ni changement dans les valeurs hématologiques, ni dépression médullaire (63, 144). A cette dose, d'autres auteurs

rapportent une diminution d'activité de 5 à 35% de la ferrochélatase médullaire, enzyme essentielle à la formation et à la maturation des précurseurs médullaires notamment de la lignée rouge (permet l'incorporation d'un atome de fer dans l'hème) (10, 35, 63, 132).

En revanche, une posologie doublée (225 mg/kg/j) est capable d'entraîner après 14 jours une dépression du SNC, de l'anorexie et une dépression médullaire (diminution du nombre d'hématies et de réticulocytes, augmentation du fer sérique, diminution du taux d'hémoglobine) (63, 144, 145).

Le Chat apparaît sensible dès la posologie usuelle : cette anémie, accompagnée de signes histologiques particuliers, de leucopénie et de thrombopénie apparaît dès les doses thérapeutiques orales (de 25 à 40 mg/kg/j) et devient beaucoup plus marquée pour des doses de 60 à 120 mg/kg/j (63, 145). Elle se met en place chez le chat toujours après un traitement prolongé (plusieurs semaines) (63).

D'autres effets secondaires sont aussi observés chez le chat à des posologies élevées (120 mg/kg/j pendant 2 semaines) : dépression du SNC, déshydratation, vomissements, anorexie et amaigrissement (11, 145).

L'effet toxique est provoqué par la perturbation du métabolisme de l'ARNm et de la synthèse protéique dans les mitochondries des cellules qui se multiplient rapidement (2, 85). C'est un mécanisme analogue à celui qui explique l'activité antibactérienne du chloramphénicol (85). Ces inhibitions de biosynthèse des protéines seraient dues essentiellement à l'oxydation du groupement dichloroacétyl en acide chloramphénicol oxamique (63, 85). Elles cessent dès l'arrêt du traitement.

L'utilisation du chloramphénicol a été interdite en 1994 chez les animaux de rente en raison de l'absence de détermination de la limite maximale de résidus chez ces animaux et du fait de sa toxicité pour l'Homme ; il est depuis réservé au traitement des affections des animaux de compagnie et de loisir (85). Les posologies nécessaires pour atteindre les taux sanguins efficaces et qui étaient utilisées auparavant sont élevées, de l'ordre de 40 à 50 mg/kg (85).

Actuellement, sur le marché vétérinaire, on trouve un unique produit à administration générale chez les carnivores domestiques : Cysticat[®], qui associe 20 mg de chloramphénicol à 0,4 mg d'atropine dans chaque comprimé. Il est utilisé lors de cystite chez le chat, et parfois lors de diarrhée; la posologie recommandée correspond environ à 5 mg/kg 2 fois par jour de chloramphénicol pendant 6 à 8 jours.

Ces posologies sont de loin inférieures à celles qui étaient utilisées auparavant mais permettent au vétérinaire de s'affranchir quasi totalement des effets secondaires hématologiques décrits précédemment, souvent rencontrés par le passé lors de l'utilisation du chloramphénicol à plus fortes doses.

L'utilisation du chloramphénicol doit donc être restreinte chez le Chat ; quand elle ne peut être évitée (seul antibiotique retenu par l'antibiogramme), la dose thérapeutique doit être la plus faible possible et le traitement ne doit pas durer plus de 7 à 10 jours (10). De plus, il est préférable de ne pas l'utiliser chez la femelle gestante car le nouveau-né risque d'être anémié (62).

- Macrolides et apparentés

Par un effet indirect, une thérapie antibiotique à large spectre peut provoquer une malabsorption de vitamine K (atteinte des cellules intestinales comme nous le verrons par la suite). La vitamine K étant nécessaire à la biosynthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X), son absence perturbe la coagulation, parfois gravement.

De plus, certaines bactéries intestinales synthétisent la vitamine K et, toute antibiothérapie supprimant cette microflore intestinale, conduit à une diminution, voire à une absence, de synthèse de cette vitamine par les bactéries intestinales ; une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation précités est alors observée (60).

Jacobs *et al.* (60) ont étudié l'effet de l'administration de **clindamycine** sur l'activité du facteur VII chez 4 chats en bonne santé et correctement vaccinés. Aucune déplétion significative du facteur VII et aucun saignement n'ont été observés aux doses utilisées *per os* (25 mg/kg/j et 50 mg/kg/j, dose maximale recommandée). Les auteurs signalent que l'absence de perturbation de ce facteur chez des chats sains nourris correctement n'implique pas nécessairement une absence de modification chez des chats malades ou débilisés. Ils relatent, par exemple, dans le même article, le cas de deux autres chats souffrant d'un syndrome de malabsorption, qui ont présenté des problèmes hémorragiques attribuables à un défaut d'absorption de la vitamine K et aggravés par la baisse de synthèse de cette vitamine, suite à l'administration de clindamycine. L'un d'eux a d'ailleurs développé une diarrhée hémorragique fatale à la suite du traitement.

- Sulfamides

La toxicité directe des sulfamides a principalement pour conséquences des modifications d'origine médullaire (35, 63, 121). Ces modifications se traduisent par une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie avec des signes hémorragiques (35, 63, 82).

- ◆ *Effets secondaires sur la moelle osseuse*

Ces effets se produisent surtout chez le Chien lors de traitement prolongé et à fortes doses avec l'association triméthoprim-sulfonamide (11, 63).

Les posologies recommandées chez le chien sont de 30 à 60 mg/kg/j en 2 fois pour l'association **triméthoprim-sulfadiazine** ainsi que pour l'association **triméthoprim-sulphaméthoxazole** (82).

Des auteurs ont montré qu'un traitement de 20 jours à base de triméthoprim-sulfadiazine à la posologie de 300 mg/kg/j chez le chien n'entraîne aucune perturbation hématologique (82).

Lording et Bellamy ont en revanche rapporté en 1978 une thrombocytopénie chez des chiens traités avec la même association à la posologie de 90 mg/kg/j après 6 semaines de traitement, et une diminution de l'hématocrite chez ces mêmes chiens après 8 semaines de traitement (71).

McEwan a publié en 1992 le cas d'un chien traité avec cette association à la posologie de 56 mg/kg/j qui présentait les mêmes troubles que précédemment après 6 semaines de traitement (82).

Dans ces différents cas, les perturbations hématologiques sont probablement dues à un blocage de la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique), ayant pour conséquence une suppression de l'hématopoïèse, et elles sont réversibles.

En effet, les acides foliques (sous forme tétrahydrofolates) et la vitamine B₁₂ sont nécessaires à la synthèse des bases adénine, guanine et thymine, et donc à l'élaboration des acides nucléiques ; une interférence médicamenteuse au niveau de leur métabolisme résultera en une maturation défectueuse du noyau et donc, par exemple, en un décalage de synchronisation de la maturation du noyau par rapport à celle du cytoplasme ; dans les cas sévères, les anomalies qui en résultent sont visibles dans le sang périphérique (71, 82).

Le triméthoprime inhibe sélectivement la tétrahydrofolate-réductase ; il est tenu pour responsable d'un défaut de maturation du tissu hématopoïétique chez le chien, même s'il est utilisé seul, et à forte dose (71, 146).

Les carnivores se procurent les acides foliques dans leur nourriture alors que les bactéries doivent les synthétiser à partir de l'acide para-amino benzoïque ; les sulfamides agissent en analogues de l'acide para-amino benzoïque, inhibant sa conversion en dihydrofolate ce qui est néfaste pour les bactéries mais pas pour l'animal qui n'a pas besoin de cette synthèse ; les sulfamides n'affectent donc pas le métabolisme des acides foliques issus de l'alimentation des carnivores domestiques mais ils peuvent engendrer d'autres effets secondaires hématologiques d'origine immune comme nous le verrons par la suite (cf. §IIB2) (71, 146).

Une déficience préexistante en folates a été suspectée chez des chiens souffrant d'une anémie présumée induite par l'association triméthoprime-sulfadiazine ; cela pourrait découler d'un effet indirect des antibiotiques par action sur la flore intestinale (40, 71, 82).

Cette perturbation du métabolisme des folates a des répercussions non seulement sur l'ADN des cellules de la moelle osseuse mais aussi sur celui des autres cellules en division au sein de l'organisme, et notamment les cellules intestinales. Ceci entraîne donc également une baisse de l'absorption des folates d'origine alimentaire qui accentue la diminution de l'érythropoïèse.

En cas de besoin, une supplémentation en acides foliques (5 mg par jour) peut juguler l'action anémique et leucopénique chez le chien et le chat si le traitement dure plus de 6 semaines et réduire l'effet inhibiteur sur la multiplication des cellules intestinales (11, 25, 71, 72, 121). L'acide folique préformé ne peut pas être utilisé par les bactéries, donc son administration ne diminue pas l'efficacité de l'antibiothérapie (25).

Un suivi hématologique est nécessaire dès que le traitement dépasse 15 jours et l'association sulfamides-triméthoprime est à éviter chez des animaux déjà anémiés ou leucopéniques (donc lors de parvovirose) et chez la femelle en gestation (risque d'anémie chez le nouveau-né) (26, 71).

Cependant, les taux de folates n'ont pas toujours été évalués dans les cas précités ; on ne peut donc pas écarter l'hypothèse d'une atteinte médullaire d'origine immune pour certains de ces cas (139).

Chez le chien, on a aussi observé une baisse de l'hématopoïèse provoquée par la **sulfaméthoxypyridazine** lors d'administration par voie orale à la dose de 250 mg/kg, soit quatre à cinq fois la posologie habituelle (63).

◆ *Troubles de l'hémostase*

Des perturbations des facteurs de coagulation peuvent être induites par les sulfamides, notamment en ce qui concerne les molécules à large spectre (perturbation de la flore comme avec les **macrolides et apparentés**). Le cas de la **sulfaquinoxaline** relève cependant d'un autre mécanisme.

En 1975, Patterson et Greene (101) ont rapporté l'apparition de syndromes hémorragiques au cours de l'administration thérapeutique de sulfaquinoxaline chez douze caniches. Utilisé comme anticoccidien à la dose de 3,16 g/L dans l'eau de boisson, ce sulfamide a causé en 2 jours la mort de 6 chiens. L'examen clinique des 6 animaux vivants a révélé entre autres des muqueuses très pâles et des saignements vulvaires chez les chiennes gestantes ; l'autopsie des chiens morts a révélé outre la pâleur des muqueuses, un sang incoagulable et de multiples hémorragies intestinales. L'analyse sanguine a mis en évidence un allongement du temps de Quick lié à une déficience en facteur X. Les 6 chiens encore vivants au moment de l'examen se sont rétablis après une transfusion et l'administration de vitamine K₁ pendant 4 jours.

En 1992, Neer et Savant (89) ont publié un cas similaire apparu à la suite de l'administration de sulfaquinoxaline, utilisé comme anticoccidien, chez une chienne Scottish terrier de 2 ans à la dose de 500 mg/L dans l'eau de boisson. Les signes cliniques ont cessé après l'arrêt du traitement et l'administration de vitamine K₁.

La sulfaquinoxaline semble être le seul sulfamide capable d'induire une hypoprothrombinémie en une journée chez le chien (89, 101). D'autres études ont confirmé l'effet hypoprothrombinémiant dû à l'antagonisme exercé par la sulfaquinoxaline envers la vitamine K₁ (89). En effet, cette antibactérien n'inactive pas (et ne détruit pas) la prothrombine dans le sang et ne détruit pas la vitamine K synthétisée par les bactéries intestinales ; elle inhibe la vitamine K époxyde réductase, ce qui est à l'origine de l'hypoprothrombinémie (89).

◆ *Propriétés méthémoglobinisantes*

Les propriétés méthémoglobinisantes des sulfamides sont communes à toutes les amines primaires aromatiques, et dues à la formation in vivo d'hydroxylamine aromatique (87).

◆ *Cas de la dapsone*

La **dapsone** est une sulfone utilisée primitivement comme traitement de la lèpre chez l'Homme ; son indication en médecine humaine pour le traitement d'autres troubles dermatologiques a été étendue (69). Son utilisation en médecine vétérinaire n'est pas fréquente, même si on l'a recommandée comme traitement de 2 affections chez le chien : la dermatose pustuleuse sous-cornéenne et la dermatite herpétiforme (69). Elle n'est guère plus utilisée à l'heure actuelle chez les carnivores domestiques.

Des effets secondaires importants ont été noté chez l'Homme , parmi lesquels l'anémie hémolytique à corps de Heinz (particulièrement chez les sujets déficients en glucose-6-phosphatase), l'agranulocytose et la thrombopénie (31, 69).

Lee *et al.* (69) ont rapporté en 1979 le cas d'une chienne caniche nain de 4 ans traitée pendant 6 jours avec des doses thérapeutiques de dapsone pour une affection dermatologique chronique et évolutive. Le sixième jour de traitement, la chienne était très abattue et anorexique ; elle présentait par la suite des vomissements et un purpura hémorragique. Un examen de sang révéla une anémie régénérative, une leucocytose et une thrombopénie. Neuf jours après le début du traitement, un échantillon de moelle osseuse a montré une hyperactivité médullaire mais une absence totale de mégacaryocytes. La thrombopénie dans ce cas semble être associée à une destruction ou une augmentation des plaquettes circulantes. La chienne n'a pas présenté de réelle aplasie médullaire et pas d'agranulocytose.

• Tétracyclines

Les **tétracyclines naturelles** et la minocycline à doses supratherapeutiques en traitement prolongé (un à trois mois environ) entraînent entre autres une diminution du taux d'hémoglobine circulante, une anémie (voire une hypoplasie médullaire) et des lésions hépatiques (3, 63).

Ces signes ont été rapporté notamment lors d'injections I.V. quotidiennes de 5 à 40 mg/kg de **minocycline** à des chiens pendant un mois ; cependant, lors de son administration *per os* à de forts dosages (plus de 30 mg/kg/j) à des chiens pendant un mois, aucun signe de toxicose n'a été observé (3).

• Béta-lactamines

Il semblerait que certains antibactériens, dont les **pénicillines** et la **céphalotine**, puissent interférer avec les fonctions plaquettaires en bloquant l'agrégation secondaire induite par l'ATP (adénosine tri-phosphate), par attachement à la glycoprotéine II (récepteur intervenant dans la mise en place de l'agrégation) à la surface plaquettaire (15, 31, 60, 150).

De plus, on a montré expérimentalement chez le chien que les céphalosporines induisent une atteinte médullaire entraînant une anémie non régénérative ou une neutropénie et une thrombocytopénie réversibles, doses dépendantes (63).

• Nitrofuranes

De fortes doses de nitrofuranes, comme la **furazolidone** provoquent anorexie, nausées et vomissements mais des troubles hématologiques ont également pu être observés (63, 64). Chez le chien, une diathèse hémorragique avec thrombopénie, anémie, leucocytopénie et une prolongation du temps de saignement ont été décrits (63).

Bilan : La toxicité hématologique due à l'utilisation d'antibactériens chez les carnivores domestiques est donc rare et réversible ; elle est souvent liée à l'importance de la dose, à la trop longue durée du traitement ou encore à des sensibilités d'espèce (chat et chloramphénicol). Certains antibactériens (chloramphénicol, sulfamides) sont à éviter chez des animaux anémiés ou leucopéniques ainsi que chez la femelle gestante. Les posologies des molécules qui sont essentiellement métabolisées par le foie et le rein doivent être diminuées

Tableau 5 : Toxicité sanguine des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (2, 10, 11, 15, 31, 60, 63, 87, 89, 101, 145, 146)).

Famille	Composé	Observations et conséquences
Phénicol	Chloramphénicol	- Anémie réversible - Hémogramme modifié tardivement par rapport à l'atteinte médullaire - Sensibilité plus marquée du chat dès la posologie usuelle (25-40 mg/kg/j <i>per os</i>) et lors de traitement prolongé → Ne pas dépasser les doses prescrites et éviter les traitements prolongés (< 10 semaines) → Eviter chez la femelle gestante (risque d'anémie chez le nouveau-né) → Réduire la posologie chez les sujets déficients hépatiques ou rénaux
Macrolides et molécules apparentées		- Malabsorption de la vitamines K et perturbation de la microflore intestinale→ perturbation des facteurs de coagulation → Eviter l'administration de macrolides (ou apparentés) à large spectre durant de trop longues périodes
Sulfamides		- Propriétés méthémoglobinisantes - Perturbation de la microflore intestinale→ perturbation des facteurs de coagulation → Eviter l'administration de sulfamides à large spectre durant de trop longues périodes
	Sulfamide-triméthoprim	- Atteinte médullaire réversible : anémie, leucopénie, thrombocytopénie - Sensibilité plus marquée du chien→ éviter les traitements prolongés (> 2 semaines) et à fortes doses → Suivi hématologique conseillé lors de traitements prolongés (> 2 semaines) → Eviter chez les animaux anémiés ou leucopéniques (parvovirose) et chez la femelle gestante (risque d'anémie chez le nouveau-né)
	Sulfaméthoxypyridazine	Chien : atteinte médullaire réversible à dose supratherapeutique (250 mg/kg <i>per os</i>)
	Sulfaquinoxaline	Inhibe la vitamine K époxyde réductase→ trouble de l'hémostase en 1 journée chez le chien
Tétracyclines		- Baisse du taux d'hémoglobine circulante, anémie et lésions hépatiques à doses supratherapeutiques lors de traitements prolongés (> 1-3 mois) → Respecter la posologie et éviter les traitements prolongés
Céphalosporines		- Expérimentalement chez le chien : atteinte médullaire réversible dose-dépendante → Respecter la posologie et éviter les traitements prolongés
	Céfalotine	Perturbation des fonctions plaquettares
Pénicillines		Perturbation des fonctions plaquettares
Nitrofuranes		- Chien : thrombopénie, leucopénie et troubles de coagulation à doses supratherapeutiques → Respecter les doses prescrites

chez les insuffisants hépatiques et rénaux (notamment le chloramphénicol). Enfin, certaines atteintes de la formule sanguine relèvent de mécanismes immunologiques ou idiosyncrasiques (encore peu connus pour certains d'entre eux) qui seront décrits par la suite. Un récapitulatif des antibiotiques à l'origine d'une toxicité sanguine chez les carnivores domestiques figurent dans le tableau 5.

5. Toxicité nerveuse

Les antibiotiques, en particulier les aminosides, peuvent provoquer trois grands types de troubles nerveux : des troubles neurosensoriels, des troubles neuromusculaires, principalement observés lors d'anesthésie, et des troubles neurologiques divers.

a) Troubles neurosensoriels

Ils sont bien connus, notamment en ce qui concerne la famille des aminosides.

• Aminosides

Les aminosides peuvent provoquer une ototoxicité par action centrale : ils peuvent exercer lors de traitements prolongés à posologie soutenue ou chez des insuffisants rénaux ou encore lors d'associations avec certains diurétiques (furosémide) une toxicité élective sur la 8^{ème} paire de nerfs crâniens (branche cochléaire ou vestibulaire du nerf auditif) plus ou moins marquée selon le composé (cf. tableau 6) (7, 9, 63, 125).

Cette toxicité serait en partie de nature secondaire : en effet, les aminosides inhiberaient la phospholipase rénale, enzyme nécessaire à la libération d'acide arachidonique et donc à la formation de prostaglandines qui, pour certaines, auraient un rôle cytoprotecteur sur la cochlée en réponse à des substances pyrogènes émises dans les processus inflammatoires (63). Des lésions de nécrose des cellules ciliées cochléaires ou labyrinthiques ont été observées (63, 77, 125, 130).

Lors de traitements prolongés, les aminosides s'accumulent dans le plasma puis dans l'endolymphe (130). Ils interfèrent dans l'équilibre ionique (notamment du calcium) de l'endolymphe et altère l'activité électrique ainsi que la conduction nerveuse ; ces effets sont augmentés lors de carence en magnésium (105).

De plus, comme dans le cas de la néphrotoxicité, l'ototoxicité relative des aminosides est due à leur nombre important de groupes amines chargés positivement (5 groupes pour la néomycine et la paromomycine, 4 pour la gentamicine) ; ces groupes sont attirés par les phospholipides membranaires chargés négativement et présents en grande quantité dans la cochlée (46, 105).

Aucun symptôme n'est prémonitoire des atteintes vestibulaires (les plus précoces) ou cochléaires, ce qui nécessite une surveillance périodique (63). Les atteintes cochléaires engendrent la surdité ; les atteintes vestibulaires provoquent : des anomalies de la posture et de la démarche, une ataxie évoluant en incoordination, avec nystagmus, la perte du réflexe de redressement pouvant mener à la mort (2, 63, 130). Les membres postérieurs puis antérieurs sont touchés (63).

Tableau 6 : Manifestations neurotoxiques des aminosides et conséquences (d'après (63)).

Aminosides	Toxicité		
	Vestibulaire	Cochléaire	Neuromusculaire
Streptomycine	+++ Augmente avec la dose. Sensibilité du chat même à dose normale. Risque de lésion irréversible	++	++
Dihydrostreptomycine	++	+++	
Néomycine	+	+++	+++
Kanamycine	+	++	++
Amikacine	(+)	+	++
Gentamicine	+ (+) Pas de trouble si on ne dépasse pas 10 mg/kg/j en S.C. et 20 mg/kg/j en I.M. Concentration de 3% en instillation auriculaire	+	++ Prévenir ou guérir par administration de gluconate de calcium en I.V.
Tobramicine	(+)	+	+
Observations générales (toxicité de groupe)	Réversible à long terme.	Irréversible. Succède généralement aux troubles vestibulaires.	Liée à la dose ou à l'emploi en pré- ou per-anesthésie.

Chez l'Homme, cette toxicité est reconnue pour la **streptomycine** (moins pour la **dihydrostreptomycine**) par le biais des données épidémiologiques liées aux traitements antituberculeux (traitements prolongés) (63). Expérimentalement, une toxicité dose dépendante d'intensité équivalente a été démontrée pour l'**amikacine**, la **gentamicine** et la **tobramicine** ; la **nétilmicine** est apparue moins toxique (2, 63).

La streptomycine et la gentamicine engendrent en premier des effets vestibulaires tandis que l'amikacine, la kanamycine, la tobramycine et la néomycine provoquent une baisse auditive (77, 105, 130). Chez l'animal, ces accidents sont rares après traitement par voie générale (traitements courts) (63).

La **néomycine** est l'aminoside **le plus dangereux pour la fonction auditive** (63). La perte de perception des sons aigus apparaît la première et la surdité peut être incomplète selon les doses administrées (2, 63, 77, 130). Elle est **irréversible**, même lors d'interruption précoce du traitement (125). Un tel défaut peut être grave par exemple chez les chiens de secours ou de chasse ; les aminosides ne doivent donc pas être administrés à ces animaux sauf dans des circonstances exceptionnelles (2).

Des auteurs ont rapporté le cas d'un chien atteint de surdité après avoir reçu pendant 5 jours des injections quotidiennes de 500 mg de néomycine en S.C. (63).

Gookin *et al.* (46) ont rapporté en 1999 le cas de 4 chats atteints d'une diarrhée chronique et traités avec de la **paromomycine** (70 à 208 mg/kg *per os* toutes les 12 heures pendant 5 jours), aminoside habituellement peu absorbé par le tractus gastro-intestinal et bien toléré aux posologies utilisées, après son administration par voie orale. Or, les lésions intestinales ont dans ce cas permis le passage de l'antibiotique provoquant notamment une surdité chez 3 des 4 chats traités.

Les **atteintes vestibulaires, réversibles** à long terme chez l'animal si l'administration du médicament est interrompue rapidement, nécessitent chez le chien des posologies 10 fois supérieures à la dose thérapeutique (63, 125). Le **chat** apparaît l'espèce la **plus sensible**, notamment à la **streptomycine** : des injections en I.M. de 5 à 10 fois la dose recommandée produisent des effets en 10 jours (63, 125). La dihydrostreptomycine est mieux tolérée (64).

Après traitement par voie locale (auriculaire), une ototoxicité peut apparaître après instillation de concentrations trop importantes ou trop prolongées de **gentamicine** ou de **néomycine**, en cas d'absence d'intégrité du tympan (30, 35, 64, 77, 105).

Enfin, des risques d'ototoxicité fœtale ont été signalés en cas d'administrations répétées à des femelles gestantes (cf. §IIA8).

- Quinolones

Chez le chat, des manifestations nerveuses avec troubles de l'équilibre ont été rapportées après l'utilisation d'**acide pipémidique** (63).

- Nitro-imidazoles

Une ataxie cérébelleuse et des troubles vestibulaires (nystagmus) ont été rapportés chez des chiens avec une dose plus élevée que 60 mg/kg de **métronidazole** (posologie recommandée : 10 mg/kg, 2 fois par jour *per os*) (2, 87, 138).

- Antibiotiques polypeptidiques

La **polymyxine B** utilisée uniquement par voie locale chez les carnivores domestiques peut être ototoxique ; son utilisation hors AMM par voie systémique est elle aussi potentiellement ototoxique (77).

- Chloramphénicol

Appliqué localement, il engendre parfois une ototoxicité (77).

b) Troubles neuromusculaires

- Antibiotiques polypeptidiques

A fortes doses et lors d'administration I.V. trop rapides, ils ont une action curariforme qui se traduit par un blocage neuromusculaire pouvant induire des dyspnées mortelles par paralysie respiratoire (2, 63, 99). Dans certains cas plus bénins, on note seulement une certaine léthargie des animaux (63). Ce risque est à redouter plus particulièrement lors

d'anesthésie générale (cf. §IIIC) (63). Il serait dû à une action post-synaptique, en particulier mais pas exclusivement sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (63).

- Aminosides

Ils entraînent une paralysie flasque, notamment respiratoire (pouvant conduire à une apnée mortelle), et une dépression de l'activité cardiaque, comparable à un effet curarisant ; ceci a été montré lors de l'utilisation de doses élevées de **streptomycine** et de **dihydrostreptomycine** chez le chien sain (250 mg/kg de streptomycine en I.M.) (35, 64, 130). Cette action curariforme est aussi observée chez le chat à des posologies élevées (2). Les principales conséquences neuromusculaires des aminosides sont résumés dans le tableau 6.

La **néomycine**, la **kanamycine**, l'**amikacine**, la **gentamicine** et la **tobramycine** sont dans l'**ordre décroissant** des effets neuromusculaires (2).

Cette toxicité, commune à tous les aminosides, est liée à une interaction double avec l'acétylcholine par blocage de sa libération (complexation des aminosides avec les ions calcium) et par insensibilisation des récepteurs post-synaptiques (fixation des aminosides aux récepteurs cholinergiques) (63, 130). Même la **spectinomycine**, dépourvue d'oto- ou de néphrotoxicité, est dotée de cette potentialité toxique (63). Cette toxicité semble cependant beaucoup plus rare chez l'animal que chez l'Homme (63). Le blocage peut être neutralisé par le gluconate de calcium et de manière moins constante par la néostigmine dotée d'une action acétylcholinergique (2).

Les anesthésiques généraux augmentent néanmoins de 10 à 20 fois l'intensité de ces effets ; l'utilisation de curarisants ou de myorelaxants potentialise également ce risque toxique (cf. §IIIC) (63, 64, 99). Il faut donc se méfier des antibiothérapies per- ou postopératoires, souvent à base de **pénicilline-dihydrostreptomycine** déposée, par exemple, dans la cavité péritonéale, avec une résorption sanguine assez rapide (64). On peut en effet observer, pour des doses proches des doses thérapeutiques, un blocage neuromusculaire, d'autant qu'en post-opératoire, les contractions musculaires ne sont pas assurées à 100% par les plaques motrices et que des insuffisances vasomotrices et rénales peuvent potentialiser la toxicité neuromusculaire des aminosides (64).

- Macrolides et apparentés

La **lincomycine** et la **clindamycine** provoquent un blocage neuromusculaire qui potentialise l'effet des anesthésiques lorsqu'ils leurs sont associés (54, 63).

Remarque : chez le **chat** a été établi expérimentalement un classement de certains antibactériens par ordre de **toxicité décroissante** : la **polymyxine B** apparaît la plus toxique suivie par la **néomycine** ; la **lincomycine** est moins toxique que la **streptomycine** mais plus que la **kanamycine** (63).

La thérapeutique de tous ces troubles neuromusculaires consiste à administrer du gluconate de calcium en I.V. (solution à 10%) (63). Des résultats variables ont été obtenus suite à l'administration d'un agent anticholinestérasique comme la néostigmine, le méthylsulfate (0,022 mg/kg en S.C.) (63).

c) Troubles neurologiques divers

Leur mécanisme est encore mal connu ; ils apparaissent dans des conditions particulières : modalités d'administration non usuelles, sensibilités d'espèce ou dose trop élevée (63).

• Pénicillines

On a rapporté l'existence de crises épileptiques chez le chien lorsque la concentration en pénicilline dans le liquide céphalorachidien atteint 300 UI/mL (l'administration intrarachidienne est à proscrire) (63).

La posologie doit être minimale chez les chiens atteints de méningite (63). En dehors de toute pathologie cérébrale préexistante, l'injection I.V. de **pénicilline G** sodique à forte dose (200 000 à 1 million UI/kg) engendre des troubles neurologiques chez les carnivores (35).

Chez les chiens de petit format, les chats, certains troubles nerveux résultent de l'action des cations (K⁺, procaïne) utilisés pour salifier les pénicillines lors d'injection I.M. (63).

• Quinolones

L'**acide nalidixique** entraîne une stimulation importante du SNC (dose recommandée chez les carnivores domestiques : 3 mg/kg toutes les 6 heures (2)) (35, 136). Une dose unique de 50 mg/kg induit des syncopes chez le chien et une administration répétée de plus fortes doses est fatale en quelques jours (35, 63). Une dose supérieure à 65 mg/kg chez le chat provoque des désordres psychomoteurs et une stimulation centrale (63).

L'**enrofloxacin**, l'**orbifloxacin** et la **difloxacin** sont aussi à l'origine d'une stimulation du SNC (pupilles dilatées, cécité, ataxie) ; ces troubles associés à de l'inappétence ont été observés chez un chat après un traitement de 5 jours d'enrofloxacin, à la posologie de 20 mg/kg/j *per os*, et ont disparu en 1 semaine après l'arrêt du traitement (116).

Cette trop forte stimulation du SNC se met en place lors d'un surdosage ou lors d'une administration par voie veineuse trop rapide (augmentation de la pression intracrânienne) (35, 59). Il semblerait qu'elle soit due à l'inhibition du neurotransmetteur inhibiteur GABA (acide gamma aminobutyrique) (59).

Les quinolones, surtout à de fortes posologies, ont donc tendance à favoriser la survenue, notamment, de convulsions chez certains animaux et sont donc contre-indiquées chez les jeunes animaux et chez les animaux atteints de troubles du SNC ou connus pour en avoir eu (12, 59, 99, 143). Leur utilisation avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens est aussi contre-indiquée ; cette interaction favorise en effet également la survenue de crises convulsives dont l'origine n'est pas bien connue chez l'animal (12, 13, 59).

• Chloramphénicol

Des doses élevées (de 50 mg/kg/j à 100 mg/kg/j) administrées quotidiennement chez le chat déclenchent une perte d'appétit soudaine d'origine centrale généralement au bout du 6^{ème}

ou 7^{ème} jour de traitement ; cet effet se double de diarrhée et de vomissements retentissant sur l'état général dès 120 mg/kg/j (11, 63, 132). Il est toujours accompagné de dépression non seulement liée à l'inanition mais résultant d'une action directe sur le SNC (2, 11, 63, 132).

- Sulfamides

Une excitation et des troubles moteurs (ataxie, faiblesse musculaire) ont été observés (surtout chez le chat) suite à des injections I.V. trop rapides (35, 63).

- Nitrofuranes

Chez le chien, la **furazolidone** à la posologie de 7,5 mg/kg pendant 6 mois consécutifs n'entraîne aucun trouble ; en revanche, une dose orale de 25 mg/kg pendant 1 à 3 mois entraîne anorexie, anxiété, vomissements et de l'ataxie, de la paralysie spastique et des syncopes (63).

- Tétracyclines

Des réactions nerveuses avec alternance excitation/dépression ont été observées chez le chat (64). En I.V. chez le chien, des cas d'ataxie ou de convulsion, par augmentation de la pression intracrânienne, ont été mentionnés (35).

- Nitro-imidazoles

Les doses élevées de **métronidazole** en traitement prolongé (66 mg/kg/j pendant 12 jours) induisent chez le chien un nystagmus, de l'ataxie, des tremblements avec spasmes musculaires, perte de la proprioception et parfois même des convulsions (2, 33, 39, 138). Une amélioration de l'état de l'animal, voire une disparition des troubles sont possibles à l'arrêt de l'administration, mais peuvent parfois être irréversibles (39).

Saxon et Magne (124) ont rapporté en 1993 ces signes cliniques (sauf le nystagmus) chez 3 chats traités au métronidazole à la posologie de 48 mg/kg/j pendant 10 mois pour le 1^{er} chat, de 62 mg/kg/j pendant 5 jours pour le 2^{ème} et pendant 1 mois pour le 3^{ème} ; les troubles ont disparu chez les 3 chats 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Bilan : La neurotoxicité des antibactériens chez les carnivores domestiques doit donc être sérieusement prise en compte notamment lors d'anesthésie générale et tout particulièrement avec les aminosides car, si dans certains cas les lésions sont réversibles, dans d'autres elles peuvent ne pas l'être et devenir alors préjudiciables à l'animal (chiens de chasse, chiens sauveteurs). Un récapitulatif des manifestations nerveuses induites par les antibactériens (hormis les aminosides traités dans le tableau 6) chez le chien et le chat figure dans le tableau 7.

Tableau 7 : Toxicité nerveuse des antibactériens (hormis les aminosides) et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (2, 11, 12, 35, 39, 59, 63, 64, 77, 87, 116)).

Famille	Composé	Troubles neurosensoriels	Troubles neuromusculaires	Troubles neurologiques divers
Quinolones	Acide pipémidique	Chat : trouble de l'équilibre possible		
	Acide nalidixique			- Chien : syncopes induites par une dose unique de 50 mg/kg (mortel si dose augmentée) - Chat : désordres psychomoteurs et stimulation centrale lorsque dose > 65 mg/kg → Respecter la posologie → Eviter chez les jeunes et chez les animaux sujets aux crises convulsives → Eviter l'association avec les AINS
	Enrofloxacin Orbifloxacin Difloxacin			Stimulation du système nerveux centrale lors de surdosage ou en I.V. rapide ; réversibilité possible → Respecter la posologie → Eviter chez les jeunes et chez les animaux sujets aux crises convulsives → Eviter l'association avec les AINS
Nitro-imidazoles	Métronidazole	Chien : ataxie cérébelleuse et nystagmus à dose supratherapeutique - que → Respecter la posologie		Chien : nystagmus, ataxie, tremblements, spasmes musculaires, perte de proprioception et convulsions à dose supratherapeutique et lors de traitement prolongé → Respecter la posologie et limiter la durée du traitement (< 10 jours) → Disparition parfois des troubles à l'arrêt du traitement

Tableau 7 (suite)

Famille	Composé	Troubles neurosensoriels	Troubles neuromusculaires	Troubles neurologiques divers
Antibiotiques polypeptidiques			Action curariforme avec blocage neuromusculaire (respiratoire +++) à forte dose et en I.V. rapide → Respecter la posologie et les modalités d'administration → A éviter lors d'anesthésie générale	
	Polymyxine B	Chat et chien : ototoxicité par voies locale et générale (hors AMM) → Respecter les modalités d'emploi		
Phénicol	Chloramphé-nicol	Chat et chien : ototoxicité possible par voie locale		Chien : perte d'appétit d'origine centrale, diarrhée, vomissements, dépression à dose supratherapeutique et lors de traitement prolongé → Respecter la posologie et limiter la durée du traitement (< 6 jours)
Macrolides et molécules apparentées	Lincomycine Clindamycine		Blocage neuromusculaire → Ne pas associer aux anesthésiques	

Tableau 7 (suite)

Famille	Composé	Troubles neurosensoriels	Troubles neuromusculaires	Troubles neurologiques divers
Pénicillines				- Chien : crises d'épilepsie possibles → réduire la posologie chez les chiens atteints de méningite - Chat et chien : pénicilline G sodique en I.V. à dose supraphérapeutique → troubles neurologiques → Respecter la posologie
Sulfamides				Chat : excitation et troubles moteurs en I.V. rapide → Respecter les modalités d'emploi
Nitrofuranes	Furazolidone			Chien : anorexie, anxiété, vomissements, ataxie, paralysie spastique et syncopes à dose supraphérapeutique et lors de traitement prolongé → Respecter la posologie et éviter les traitements prolongés
Tétracyclines				Chat : rare alternance excitation/dépression Chien : rare ataxie ou convulsion (hypertension intracrânienne)

6. Toxicité cardiovasculaire

Chez l'Homme, certains antibactériens peuvent provoquer des hypotensions ou des arrêts cardiaques (chloramphénicol, streptomycines, gentamicine et kanamycine, lincomycine) (63). Chez l'animal, des effets cardiovasculaires n'ont été mis en évidence qu'expérimentalement avec certains antibactériens et à des doses élevées ; la rapidité de l'injection semble également jouer un rôle (63).

a) Aminosides

Les aminosides en I.V. peuvent inhiber les contractions du myocarde (bradycardie) et des fibres musculaires lisses vasculaires (vasodilatation) en diminuant la disponibilité du calcium (inhibition de la libération d'acétylcholine) et en insensibilisant les récepteurs post-synaptiques comme nous l'avons vu précédemment (1, 2, 35, 63, 64, 85). Cette dépression cardio-vasculaire est renforcée par les anesthésiques généraux (cf. §IIIB) (1, 35, 64). Des analeptiques cardiorespiratoires et du chlorure de calcium ont été proposés en thérapeutique (63).

b) Macrolides et apparentés

Des études ont démontré que la **josamycine** et l'**érythromycine** inhibent le transport membranaire de calcium induisant ainsi un effet inotrope négatif sur le cœur (76).

Main *et al.* (76) ont réalisé en 1996 une étude visant à connaître les conséquences d'une injection accidentelle de **tilmicosine** (antibactérien utilisé chez les bovins) sur le manipulateur. Ils ont montré chez des chiens que des doses toxiques de tilmicosine en I.V. ont un effet inotrope négatif sur le cœur potentialisé par le propranolol, et engendrent donc dans le ventricule gauche une baisse de la pression systolique et une augmentation de la pression diastolique. Une tachycardie est aussi provoquée (stimulation du nœud sinusal suite à la dilatation atriale et ventriculaire). Elle n'est pas inhibée par le propranolol (β bloquant) ce qui prouve que la tilmicosine n'a pas d'effet sur les récepteurs β . Le mécanisme d'action de cet antibactérien est encore mal connu ; il est possible qu'il soit identique à celui de la josamycine et de l'érythromycine.

La **lincomycine** agirait en perturbant la conduction dans le tissu nodal (1, 63).

c) Chloramphénicol

Des doses allant de 25 à 100 mg/kg/j administrées en I.V. rapide chez le chien ont provoqué des hypotensions dose-dépendantes (63). Ces hypotensions sont souvent accompagnées d'une bradycardie et d'une dépression myocardique (35, 145).

Sangiah et Burrows (123) ont étudié en 1989 les conséquences cardiovasculaires de l'administration d'une solution de chloramphénicol (50 mg/kg) en I.V. rapide (60 mg/s) sur 4 chiens anesthésiés au pentobarbital. Le solvant était composé de polyéthylène glycol (40%), d'éthyle alcool (30%), de benzyle alcool (2%) et d'eau distillée (28%). Certains auteurs avaient précédemment rapporté le fait que l'administration rapide en I.V. de chloramphénicol préparé avec du propylène glycol étaient à l'origine de perturbations cardiovasculaires chez des chiens anesthésiés ; ces perturbations avaient été mises sur le compte du propylène glycol, solvant très souvent utilisé et impliqué dans la survenue d'hypotension fatale chez l'Homme.

Le solvant de cette étude, composé en majorité de polyéthylène glycol, ne provoquant aucun effet secondaire lors de son utilisation sans le chloramphénicol, Sangiah et Burrows en ont conclu que l'hypotension et la bradycardie observées chez les 4 chiens étaient dues au chloramphénicol lui-même. Ils ont de plus montré que ces effets résultaient non seulement de l'action directe de ce dernier sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux (vasodilatation) mais aussi sur les barorécepteurs en inhibant leur action réflexe.

Le même tableau clinique est observé chez l'enfant nouveau-né traité par voie orale ou parentérale avec le chloramphénicol. Nommé le « Grey-syndrome », cet accident est dû à une augmentation de la concentration plasmatique du xénobiotique du fait du défaut de biotransformation (déficit enzymatique chez le jeune) et d'élimination (immaturité rénale) de ce dernier (63). Il a été obtenu chez le chaton par voie parentérale (63).

d) Tétracyclines

L'injection rapide d'une tétracycline peut provoquer une hypotension et un collapsus brusque, par exemple chez le chien avec l'**oxytétracycline** et la **chlortétracycline** à des doses supérieures à 20 mg/kg (1, 2, 63, 122). Une baisse de la contractilité cardiaque est aussi observée (1, 35).

Cela semble être en rapport avec la capacité des tétracyclines à chélater le calcium ionisé, bien qu'un effet dépresseur du véhicule propylène glycol lui-même puisse également être impliqué ; cet effet peut être évité en ralentissant la perfusion du médicament (>5 minutes) ou par un prétraitement par du gluconate de calcium en I.V. (2).

e) Quinolones

Les quinolones administrées en I.V. induisent une hypotension et de la bradycardie en particulier chez les chats et les chiens anesthésiés ; chez l'animal vigile et *per os*, elles engendrent les mêmes effets mais à des doses au moins 10 fois plus importantes (136).

Expérimentalement, les **acides nalidixique** et **pipémidique** ont, non seulement un effet hypotenseur, mais aussi un effet hypertenseur (136).

Bilan : Les accidents cardiovasculaires ne doivent donc pas être négligés lors de traitements antibactériens chez les carnivores domestiques, en particulier lors d'anesthésie générale. Un récapitulatif des antibactériens à l'origine de désordres cardiovasculaires chez les carnivores domestiques figure dans le tableau 8.

Tableau 8 : Toxicité cardiovasculaire des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (1, 2, 35, 63, 64, 76, 136, 145)).

Famille	Composé	Observations et conséquences
Aminosides		- Diminution de la disponibilité du calcium (inhibition de la libération d'acétyl choline) et insensibilisation des récepteurs post-synaptiques - En I.V. : bradycardie, vasodilatation → Eviter d'administrer en I.V. → Eviter l'association avec les anesthésiques → Thérapeutique : analeptiques cardiorespiratoires et chlorure de calcium
Macrolides et molécules apparentées	Tilmicosine Josamycine Erythromycine	- Mécanisme mal connu - Chien : effet inotrope positif sur le cœur à forte dose → Respecter la posologie
	Lincomycine	Perturbation de la conduction dans le tissu nodal
Phénicols	Chloramphénicol	- Chien : hypotension dose-dépendante, bradycardie et dépression myocardique en I.V. rapide - Chaton : mêmes signes cliniques par voie parentérale (déficit enzymatique et immaturité rénale) → Respecter la posologie et les modalités d'administration → Ne pas administrer aux jeunes → Eviter l'administration conjointe d'anesthésiques hypotenseurs, lors d'insuffisance rénale et de troubles cardiaques
Tétracyclines	Oxytétracycline Chlortétracycline	- Chien : hypotension et collapsus en I.V. rapide à dose supratherapeutique et baisse de contractilité cardiaque → Respecter la posologie et les modalités d'administration (éviter en I.V.) → Ralentir la perfusion (> 5 minutes) → Prétraitement par du gluconate de calcium en I.V. possible
Quinolones		- Chien et chat anesthésiés : hypotension et bradycardie lors d'administration en I.V. → Faire les I.V. lentes → Eviter avec les anesthésiques généraux - Mêmes signes cliniques chez l'animal vigile mais <i>per os</i> et à une dose 10 fois supérieure → Respecter la posologie
	Acides nalidixique et pipémidique	Hypotension ou hypertension selon le cas

7. Chondrotoxicité

La chondrotoxicité liée à l'administration d'antibactériens aux carnivores domestiques ne se rencontre qu'avec les quinolones.

C'est un effet indésirable rare, observé après quelques jours de traitement chez le chiot en croissance, en particulier dans les grandes races, avec la plupart des dérivés utilisés à forte dose et de manière prolongée (**enrofloxacin** et **orbifloxacin** notamment) (12, 87, 143). L'administration de certaines quinolones peut en effet entraîner une atteinte du cartilage de croissance même à la posologie recommandée lors de traitement de plus de 5 jours (87). Ce risque restreint l'usage des quinolones aux adultes (87, 100).

Les atteintes les plus graves du cartilage articulaire sont provoquées par l'**acide pipémidique** (500 mg/kg/j pendant 14 jours) et se traduisent par des érosions cartilagineuses dont le mécanisme d'apparition est inconnu (87). Une synovite peut aussi être observée chez les chiens en croissance traités avec de l'acide pipémidique ou de l'acide oxolinique (19).

L'**enrofloxacin**, malgré une bonne tolérance locale et générale, administrée à raison de 30 à 60 mg/kg/j pendant 14 jours chez des animaux en croissance, entraîne des lésions dégénératives des cartilages de conjugaison (100). Il faut donc éviter son utilisation jusqu'à l'âge de 8 mois chez les chiens de petite et moyenne taille, 12 mois chez les chiens de grande taille et 18 mois chez les chiens de race géante (100). De même en ce qui concerne la **difloxacin** et l'**orbifloxacin** (116).

Chez les chiens de taille moyenne en croissance, la **marbofloxacin** est bien tolérée jusqu'à des doses de 4 mg/kg/j pendant 13 semaines ; cependant, il est déconseillé de l'administrer à des chiots de grande race et de race géante jusqu'à l'âge de 12 et 18 mois respectivement.

De même, l'administration de norfloxacin aux femelles gestantes est à éviter ainsi qu'aux jeunes chiens en croissance (érosions cartilagineuses) (62, 104).

Les données sont partielles pour le chat : l'enrofloxacin n'a pas produit de lésions chez des chatons de 8 à 10 semaines (25 mg/kg/j pendant 2 semaines) (34). Les chatons semblent être moins sensibles que les chiots (59).

Des tendinites avec ou sans rupture du tendon d'Achille ont été associées chez l'Homme adulte à un traitement par des fluoroquinolones (effet rare) (59, 99).

La dissolution de la matrice cartilagineuse est associée à une nécrose des chondrocytes qui, sous l'action directe des quinolones, ont un métabolisme modifié (19). Burkhardt *et al.* (20) ont constaté en 1992 que les changements ultrastructuraux des chondrocytes précèdent ceux de la matrice ; les chondrocytes libèrent en effet à leur périphérie des protéases acides et des métalloprotéases neutres qui lysent ensuite la matrice

La chondrodestruction serait de plus liée à une perte de magnésium dans le cartilage ; en effet, les quinolones s'accumulent dans le cartilage et sont des chélateurs potentiels du magnésium qui le constitue (12, 136).

Certains auteurs ont montré que cette toxicité peut être exacerbée par la malnutrition (12). De plus, elle est dose-dépendante et de gravité variable selon la nature de la molécule et la durée du traitement (99, 133). Spavone *et al.* (133) ont cependant montré en 1997 que, dans le cas de la fluméquine, la durée du traitement ne semble pas avoir d'influence sur l'incidence et la sévérité des lésions cartilagineuses.

Chez le chien, la chondrotoxicité se traduit par des difficultés locomotrices (boiterie permanente) associée à une hyperextension du carpe se manifestant par un port horizontal du métacarpe (2, 87). Certains animaux refusent de se déplacer (87). D'un point de vue lésionnel, la matrice cartilagineuse est souvent touchée et présente des fissures, des cavitations, des fragmentations irrégulières avec perte de substance (19, 87). Les signes cliniques disparaissent dès l'arrêt du traitement, les signes histologiques persistent plus longtemps (59, 87).

Bilan : Les quinolones, quelles qu'elles soient, sont donc à proscrire chez les animaux en croissance jusqu'à l'âge de 12 mois (chiens de grande taille) ou de 18 mois (chiens de race géante) ainsi que chez les femelles en gestation (12, 116, 129). L'utilisation de chondroprotecteurs (glycosaminoglycanes polysulfatés) peut être envisagée lorsque l'administration de quinolones chez le chien en croissance ne peut être évitée (antibiogramme ne retenant que cette famille) (12). Un récapitulatif des lésions et des conséquences chez les carnivores domestiques figure dans le tableau 9.

Tableau 9 : Chondrotoxicité des quinolones et conséquences chez le chat et le chien (d'après (59, 62, 87, 100, 104, 116)).

Composé	Importance de la toxicité	Lésions et conséquences
Acide pipémidique	+++	Erosions cartilagineuses +/- synovite (mécanisme d'apparition inconnu)→ ne pas utiliser chez le chien en croissance
Acide oxolinique	+++	Synovite→ ne pas utiliser chez le chien en croissance
Enrofloxacin Difloxacin Orbifloxacin	++	- Lésions dégénératives des cartilages de conjugaison à dose supratherapeutique et lors de traitement prolongé - Chats moins sensibles (enrofloxacin) → Eviter chez les chiots âgés de moins de : 8 mois (petite et moyenne tailles) 12 mois (grande taille) 18 mois (race géante) → Respecter la posologie et limiter la durée du traitement
Marbofloxacin	++	- Lésions dégénératives des cartilages de conjugaison à dose supratherapeutique et lors de traitement prolongé - Bonne tolérance jusqu'à 4 mg/kg/j pendant 13 semaines chez les chiots de taille moyenne âgés de moins de 8 mois - Eviter chez les chiots âgés de moins de : 12 mois (grande taille) 18 mois (race géante)
Norfloxacin	++	Erosions cartilagineuses → Eviter chez le chiot en croissance

8. Toxicité sur la fonction de reproduction

Certains antibactériens peuvent interférer avec la fonction de reproduction. Une modification de la fertilité peut par exemple être observée. Une toxicité peut aussi apparaître chez le conceptus, à la suite du passage transplacentaire du xénobiotique (25).

a) Particularités liées à la gestation

La barrière placentaire, contrairement à une opinion répandue, n'est pas parfaitement imperméable et protège peu le fœtus des agressions chimiques éventuelles (25, 114). Elle laisse notamment passer par diffusion passive, selon les lois générales de passage, tous les xénobiotiques liposolubles (114). Ainsi, beaucoup de médicaments et de toxiques liposolubles sont capables de franchir le placenta et d'exercer des effets néfastes, voire tératogènes, chez le fœtus (114).

Toutefois, les concentrations à l'équilibre ne sont pas nécessairement équivalentes dans le sang maternel et dans le sang fœtal en raison (25, 114) :

- de la différence de pH entre les sangs maternel et fœtal, ce dernier étant légèrement plus acide (0,1 à 0,2 unités de pH de moins) :
 - *les bases faibles (**tétracyclines**) se concentrent donc plus du côté fœtal ;
 - *les acides faibles (**pénicillines, ampicilline**) traversent le placenta très lentement et n'atteignent que de très faibles concentrations dans le fœtus ;
- des différences quantitatives et qualitatives des teneurs en protéines plasmatiques ;
- des différences de débit vasculaire.

Les seuls antibactériens qui **n'ont pas montré d'effet tératogène ou abortif** sont l'**amoxicilline**, la **céfalexine**, la **céphaloridine**, la **céphalotine**, la **clindamycine**, la **dicloxacilline**, la **colistine**, la **lincomycine** et la **pénicilline** (25).

Les β -lactamines, qui n'ont aucun effet toxiques sur les cellules eucaryotes, puisqu'elles inhibent la synthèse de la paroi bactérienne, sont sans aucun doute les antibactériens les plus sûrs que l'on puisse utiliser au cours de la gestation (25). A l'opposé, les antibactériens qui inhibent la synthèse protéique doivent être évités, en particulier les aminosides et les tétracyclines comme nous allons le voir par la suite (25).

b) Tétracyclines

Les tétracyclines sont tératogènes chez la chienne dès la dose de 20,75 mg/kg/j (63). Elles font partie du groupe restreint des tératogènes qui agissent après la phase d'organogénèse (63).

Elles se fixent sur les tissus osseux et dentaires en voie de minéralisation (coloration jaune brun des dents) du fait de leur propriété chélatrice du calcium et provoquent ainsi des malformations osseuses et dentaires chez le fœtus (63). La calcification des ébauches osseuses est moins inhibée par la **chlortétracycline** et l'**oxytétracycline** que par la **tétracycline**, la **déméclocycline** et la **méthacycline** (63). Quant à la **doxycycline**, elle serait **dépourvue de toxicité dentaire** (104).

Enfin, les tétracyclines peuvent être responsable d'hépatites fulminantes pendant la gestation (cf. §IIA3) (2, 25).

Ainsi, l'emploi de la plupart des tétracyclines est contre-indiqué chez la chienne pendant les 3 dernières semaines de gestation (3, 63).

c) Aminosides et apparentés

On observe principalement une ototoxicité fœtale lors d'administrations répétées d'**aminosides** à des chiennes gestantes (35, 62, 63, 104). Mais les accidents sont rares avec des traitements courts par voie générale (63). De plus, les aminosides interfèrent avec la disponibilité du calcium ; il est donc conseillé de les utiliser avec précaution après la mise bas, en particulier dans les contextes d'éclampsie par analogie à ce que l'on soupçonne lors de coma vitulaire chez la vache (25).

La **rifampicine** a un effet tératogène chez l'animal (63).

d) Nitrofuranes

Chez le mâle, l'administration parentérale des nitrofuranes arrête le développement des spermatozoïdes ; cet effet est réversible après l'arrêt du traitement (25).

e) Sulfamides

Certains sulfamides (**sulfasalazine**) diminueraient également la fertilité chez le chien (25).

f) Quinolones

L'administration de fortes doses de quinolones (notamment de **norfloxacin**) pendant un temps quelconque durant la gestation peut être à l'origine de malformations fœtales, d'une perte de l'embryon et d'une maternotoxicité (2, 62, 104).

Des troubles de la spermatogénèse ont aussi été observés expérimentalement chez le chien lors d'administrations répétées de doses toxiques de **norfloxacin** et d'**enoxacin** (136).

Bilan : Ainsi, les tétracyclines et les aminosides sont les deux principales familles d'antibactériens à proscrire chez les femelles en gestation. D'autres antibactériens que ceux cités ci-dessus peuvent provoquer des effets secondaires sur la fonction de reproduction des carnivores domestiques. Un récapitulatif des antibactériens ne devant pas être utilisés pendant la gestation ainsi que de ceux qui peuvent l'être figure dans le tableau 10.

Tableau 10 : Antibiotiques et gestation (d'après (25)).

Antibiotiques contre-indiqués pendant la gestation	Antibiotiques pouvant être administrés pendant la gestation
Nitrofurantoïne • Hémolyse fœtale	Pénicillines (ampicilline, amoxicilline) Céphalosporines Clindamycine Colistine Dicloxacilline Erythromycine (sels autres qu'estolate) Lincomycine Néomycine Polymyxine B Sulfamides (non longue action)
Streptomycine • Surdité (nerf VIII), anomalies congénitales	
Gentamicine • Néphrotoxicité, ototoxicité (nerf VIII)	
Kanamycine	
Amikacine • Ototoxicité (nerf VIII)	
Tétracycline • Altérations du développement des membres et des dents • Hépatite fulminante chez la mère	
Trim�thoprim� • T�ratog�nit�	
Sulfamides (longue action) • Aplasie hépatique, hyperbilirubinémie	
Quinolones • Anomalies du développement du cartilage • T�ratog�nit�	
Erythromycine (estolate) • Atteinte hépatique (cholestase)	
Métronidazole • Tératogène : � éviter dans les 3 premières semaines de gestation	
Chloramphénicol • Mortalité fœtale, aplasie médullaire chez le fœtus (dans la 1�re moitié de la gestation)	

9. Toxicité endocrinienne

Une hypothyroïdie iatrogène peut être induite par l'utilisation de sulfamides et de macrolides chez les carnivores domestiques.

a) Sulfamides

Il a été rapporté que l'emploi prolongé (>3 semaines) de l'association **sulphadim thoxine-orm thoprim ** aux doses recommandées chez le chien (55 mg/kg le 1 r jour puis 27,5 mg/kg/j les jours suivants) engendre une hypothyroïdie réversible à l'arrêt du traitement (23, 51). Une surveillance du fonctionnement de la thyroïde est conseillée chez les chiens traités plusieurs semaines avec cette association, ainsi qu'une supplémentation en hormones thyroïdiennes chez ceux qui développent une hypothyroïdie mais qui ne peuvent interrompre le traitement antibiotique (seul antibactérien révélé sensible par l'antibiogramme) (23).

De plus, Hall *et al.* (51) ont montré en 1993 que des chiens atteints traités avec l'association **sulphaméthoxazole-trim thoprim **   la dose de 30 mg/kg 2 fois par jour *per os* pendant 6 semaines développent une hypothyroïdie iatrogène. Cette hypothyroïdie est associée à une diminution significative de la concentration de l'hormone T₄ basale ainsi qu'à une augmentation du taux de TSH (23). Elle se développe après 1 à 3 semaines de traitement

et un goitre thyroïdien est alors palpable chez de nombreux chiens (23, 51). Une supplémentation en hormones thyroïdiennes est à envisager chez le chien lorsque le traitement dépasse 3 semaines (23).

Enfin, Gookin *et al.* (47) ont mis en évidence en 1999 un cas d'hypothyroïdie chez une chienne de 9 ans liée à l'administration de l'association de **sulfadiazine-triméthoprime** 7 mois auparavant puis 5 mois plus tard ; la première prescription était de 30 jours (écoulement nasal bilatéral et éternuements) et la seconde de 40 jours (coccidiose). La chienne présentait des signes cutanés, une grande faiblesse. Comme précédemment, une diminution de la concentration des hormones thyroïdiennes ainsi qu'une augmentation du taux de TSH étaient observées.

Cette hypothyroïdie est due à l'inhibition de l'activité de la peroxydase de la glande thyroïde par les sulfamides supprimant ainsi la synthèse des hormones thyroïdiennes (inhibition de l'iodation et du couplage des dérivés de tyrosine entre eux) (47, 52, 139).

Dans tous les cas précités, les résultats des tests réalisés ne permettent pas de faire la distinction entre l'hypothyroïdie induite par le médicament et l'hypothyroïdie endogène (47, 51). C'est l'historique de l'animal (prise de sulfamide mentionnée) et le rétablissement de l'activité de la glande, après arrêt de l'administration du médicament, qui permettent en routine de les distinguer l'une de l'autre (47). L'activité thyroïdienne redevient normale entre 8 et 12 semaines après l'arrêt du traitement (47, 52).

Seule l'examen scintigraphique à l'aide de produits radioactifs (Iode 131 ou Technétium 99) de la glande thyroïde permet de différencier de façon certaine et immédiate l'hypothyroïdie endogène de l'hypothyroïdie iatrogène (47, 51). En effet, la fixation du produit radioactif est identique dans les glandes salivaires et la thyroïde chez un animal sain et, lors d'hypothyroïdie endogène, elle est normale dans les glandes salivaires et quasi nulle voire indétectable dans la thyroïde suggérant son atrophie ou sa destruction. En revanche, lors d'hypothyroïdie iatrogène, la thyroïde fixe de la même façon le produit de contraste que les glandes salivaires. L'utilisation de cette technique sensible et non invasive est cependant impossible à proposer en routine en raison de l'équipement nécessaire et de l'utilisation de produits radioactifs et est limitée aux écoles vétérinaires et aux hôpitaux (52, 57).

Des cas d'hypothyroïdie d'origine allergique ont été rapportés chez l'Homme suite à l'administration de sulfamide : le xénobiotique était converti par une peroxydase thyroïdienne en un métabolite très réactif lésant localement la glande thyroïdienne (139). Cette lésion était réversible après l'arrêt du traitement. Actuellement, on ne sait pas si la glande thyroïdienne peut être la cible de tels réactions chez le chien (139).

b) Macrolides

Certains auteurs ont réussi à mettre en évidence une diminution du taux d'hormone T₄ chez des rats traités avec de l'**érythromycine** ; bien que ceci n'ait pas été montré chez le chien ou le chat, il faut en tenir compte lors de l'étude du fonctionnement de la thyroïde chez les animaux traités parallèlement avec cet antibiotique (93).

Bilan : Une attention particulière doit donc être apportée à l'utilisation des sulfamides compte tenu des effets secondaires sur la fonction thyroïdienne décrits précédemment. Leur administration doit donc être évitée lorsque l'hypothyroïdie figure dans la liste des hypothèses diagnostic. De plus, l'activité thyroïdienne devrait être évaluée préalablement à leur utilisation si cette dernière s'avère devoir être supérieure à 3 semaines. Enfin, seul le rétablissement de l'activité thyroïdienne après l'arrêt du traitement permet de justifier en routine l'existence d'une hypothyroïdie iatrogène. Un récapitulatif des antibactériens à l'origine de cette toxicité figure dans le tableau 11.

Tableau 11 : Toxicité endocrinienne des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (23, 47, 51, 93)).

Famille	Composé	Observations et conséquences
Sulfamides	Sulphadiméthoxine-orméthoprine Sulfaméthoxazole-triméthoprine Sulfadiazine-triméthoprine	Chien : hypothyroïdie réversible à dose thérapeutique lors de traitement prolongé (> 3 semaines) → Surveiller le fonctionnement de la thyroïde lors de traitement > 3 semaines → Supplémenter en hormones thyroïdiennes si nécessaire → réversibilité (8-12 semaines après arrêt du traitement)
Macrolides	Erythromycine	Baisse de T ₄ ?

10. Toxicité oculaire

La toxicité oculaire liée à l'utilisation d'antibactériens résulte soit de leur administration par voie locale soit par voie générale. L'irritation liée à l'administration par voie locale (intolérance locale) ayant été traitée précédemment (cf. §IIA1), elle ne sera pas redéveloppée dans cette partie.

a) Sulfamides

L'action délétère des sulfamides sur la sécrétion lacrymale est connue depuis longtemps chez le chien ; cette hypolacrymie iatrogène correspond à environ 4% des causes de sécheresse oculaire et provoque l'apparition d'une kératoconjonctivite sèche (KCS) bilatérale (61, 139). Elle n'est pas observée chez le Chat (11).

Différentes molécules sont incriminées parmi lesquelles la **sulfasalazine**, la **sulfaguanidine**, la **sulfadiazine**, des **sulfamides potentialisés** par le triméthoprine (**sulfaméthoxyypyridazine**, **sulfaméthoxazole**, **sulfadiazine**, **sulfisoxazole**) (2, 25, 35, 61, 121).

Sur un plan épidémiologique, l'effet ne semble pas tributaire de la molécule, de la durée de prescription, de la dose, de l'âge, du sexe ou de la race de l'animal (61, 139). Le poids de l'animal semble cependant intervenir : en effet, la fonction lacrymale d'un animal

pesant moins de 12 kg a plus de risque d'être altérée lors de l'administration de sulfamides que celle d'un animal de plus de 32 kg (23).

L'origine exacte de cet effet lacrymotoxique n'est pas connu, mais certains auteurs ont incriminé l'effet néfaste de la molécule d'azote des anneaux pyridines et pyrimidines (23, 61, 139). En effet, ils ont montré que la phénazopyridine, un analgésique urinaire n'appartenant pas au groupe des sulfonamides et dont l'anneau pyridine contient une molécule d'azote, pouvait induire une KCS chez le chien dose-dépendante (139). Cependant, l'apparition de KCS avec uniquement de l'acide 5 amino-salicylique qui est le métabolite actif de la sulfasalazine tend à infirmer cette hypothèse (61). Des mécanismes immunologiques, incriminés pour d'autres effets secondaires des sulfamides comme nous le verrons par la suite (polyarthrite, anémie, vascularite...) ne semblent pas en cause dans ce cas (61).

L'étude en microscopie optique des glandes lacrymales montre des infiltrats non spécifiques de cellules mononuclées avec un contingent fibreux plus ou moins marqué (61, 139).

Le pronostic reste souvent mauvais puisque la grande majorité des animaux conserve une hypolacrymie après l'arrêt de tout traitement (61). L'utilisation de la ciclosporine A par voie topique fournit des résultats encourageants, en particulier si le traitement aux sulfamides a été de courte durée (inférieure à 1 mois) ; tout se passe en effet comme s'il existait un seuil de destruction irréversible (23, 61).

Les sulfamides sont donc contre-indiqués lors de KCS préexistante chez le chien (117). Un test de Schirmer devrait être réalisé préalablement à tout traitement à base de sulfamides pour s'assurer du bon fonctionnement de l'activité lacrymale de l'œil, puis une fois par semaine (voire une fois par jour) pendant le traitement si celui-ci dure plus de 2 semaines (23, 139).

De plus, chez le chien, la **sulfaméthoxypyridazine** à raison de 30 à 150 mg/kg/j pendant 14 semaines provoque une cataracte et la **sulfadiméthoxine** à raison de 100 à 150 mg/kg/j pendant 4 mois entraîne une opacification du cristallin (35).

L'administration de certaines sulfamides par voie générale peut induire une rétinite (réaction idiosyncrasique chez le Doberman), une iritis, un œdème et une hémorragie rétinienne (28, 41, 65).

Enfin, l'administration locale de sulfamides peut retarder la cicatrisation cornéenne ou entraîner une inflammation chimique de la conjonctive (117).

b) Aminosides

La **gentamicine** et la **streptomycine** par voie générale peuvent induire l'apparition d'un nystagmus et d'une amblyopie toxique (perte partielle ou relative –contrairement à l'amaurose qui est une perte complète- de la vision sans altérations oculaires visibles) (65).

Gookin *et al.* (46) ont rapporté l'apparition d'une cataracte chez 3 chats sur 4 atteints d'entérite infectieuse et traités à la paromomycine à des doses habituellement non toxiques. Les auteurs ont émis deux hypothèses quant à l'apparition de cette cataracte :

- les aminosides peuvent inhiber l'activité ATPasique des pompes sodium et potassium de la membrane basolatérale in vivo et in vitro et entraîneraient ainsi des perturbations électrolytiques ou osmotiques dans l'épithélium du cristallin ;
- le transport d'aminosides vers la membrane phospholipidique du cristallin pourrait perturber la régulation de la perméabilité de celui-ci.

c) Chloramphénicol

Les injections sous-conjonctivales de succinate de chloramphénicol sont mal tolérées entraînant un chémosis (œdème de la conjonctive oculaire) (117).

Bilan : Ainsi, la toxicité oculaire iatrogène chez les carnivores domestiques est peu fréquente mais ne doit cependant pas être sous-estimée, notamment lors de l'administration de sulfamides chez le chien. Des précautions sont à prendre avant de débuter tout traitement susceptible d'entraîner les lésions oculaires décrites ci-dessus. Un récapitulatif des antibactériens à l'origine d'une toxicité oculaire figure dans le tableau 12.

Tableau 12 : Toxicité oculaire des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (23, 28, 35, 41, 46, 61, 65, 117, 139)).

Famille	Composé	Observations et conséquences
Sulfamides		- Administration parentérale : rétinite, iritis, œdème et hémorragie rétinienne - Administration locale : retard de cicatrisation cornéenne ou inflammation chimique de la conjonctive → Arrêter le traitement dès l'apparition des troubles
	Sulfasalazine Sulfaguanidine Sulfadiazine Sulfamide-triméthoprim	Chien : hypolacrymie (parfois irréversible)→ KCS bilatérale → Traitement : ciclosporine A en voie topique possible → Eviter les traitements prolongés (notamment en association avec le triméthoprim) → Test de Schirmer avant tout traitement à base de sulfamides → Refaire le test 1 fois par semaine (voire 1 fois par jour) pendant le traitement si il dure plus de 2 semaines → Ne pas administrer à des chiens présentant une KCS préexistante
	Sulfaméthoxypyridazine Sulfadiméthoxine	Chien : opacification du cristallin lors de traitement prolongé → Faire des traitements de courte durée
Aminosides	Gentamicine Streptomycine	Administration par voie générale : nystagmus et amblyopie toxique
	Paromomycine	Cataracte à dose thérapeutique → Arrêter le traitement dès l'apparition d'une opacification
Phénicols	Chloramphénicol (succinate)	Voie sous-conjonctivale : chémosis

11. Autres

a) Troubles digestifs

Les **céphalosporines** peuvent provoquer des vomissements et de la diarrhée chez les carnivores domestiques, en particulier la **céfalexine** chez le chat (le tableau clinique est alors accompagné d'hyperthermie) (10, 11, 78).

La **streptomycine**, même à posologie normale, peut produire des nausées, des vomissements, de l'hypersalivation accompagnés d'ataxie locomotrice (63).

Certaines **quinolones** induisent chez le chat et le chien des vomissements, une baisse d'appétit et de la diarrhée (10, 12, 99, 143).

Le **métronidazole** *per os* est parfois à l'origine d'anorexie, de vomissements et d'hypersalivation chez le chat (11, 138).

b) Troubles métaboliques

De larges doses de **tétracyclines** en injections I.V. chez le chien peuvent provoquer une acidose métabolique en bloquant la conversion du pyruvate en lactate (35).

c) Phototoxicité

La phototoxicité est une réaction non immunologique qui ne fait intervenir aucune prédisposition particulière. Le xénobiotique absorbe et concentre les rayons ultraviolets dans la peau entraînant très rapidement une réaction érythémateuse très intense limitée aux régions exposées au soleil (79).

Ainsi, les tétracyclines, en particulier l'**oxytétracycline** et la **chlortétracycline**, entraînent fréquemment ce type de réactions cutanées chez des chiens à faible pigmentation ou exposés très longtemps au soleil (35, 79).

d) Toxicité dentaire

Les **tétracyclines** sont contre-indiquées chez le jeune en croissance car elles se fixent fortement sur les dents en voie de minéralisation (chélation du calcium) et entraînent des dyscolorations (coloration jaune brunâtre) et des malformations de l'émail dentaire, donc une fragilisation des dents (2, 26, 35, 62, 85). Cependant, la **doxycycline** serait totalement **dépourvue de toxicité dentaire** (104). Enfin, à des concentrations extrêmement élevées, le processus de cicatrisation des os fracturés est altéré (2). Un récapitulatif de ces troubles dus aux antibactériens figure dans le tableau 13.

Tableau 13 : Autres toxicités des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (2, 10, 11, 12, 35, 63, 78, 79, 99, 138, 143)).

Famille	Composé	Toxicité	Observations et conséquences
Céphalosporines		Troubles digestifs	Vomissements et diarrhée (chat : céfalexine) → Arrêter le traitement dès l'apparition des troubles
Aminosides	Streptomycine	Troubles digestifs	Nausées, vomissements, hypersalivation et ataxie locomotrice à dose thérapeutique → Arrêter le traitement dès l'apparition des troubles
Quinolones		Troubles digestifs	Vomissements, diarrhée, baisse d'appétit → Arrêter le traitement dès l'apparition des troubles
Nitro-imidazoles	Métronidazole	Troubles digestifs	Administration <i>per os</i> chez le chat : anorexie, vomissement et hypersalivation → Arrêter le traitement dès l'apparition des troubles
Tétracyclines		Acidose métabolique	Chien : éviter les fortes doses en I.V.
		Toxicité dentaire	- Chélation du calcium : dyscoloration et malformation de l'émail dentaire → Eviter chez le jeune (sauf doxycycline) - Altération du processus de cicatrisation des os fracturés à dose supraphérapeutique → Respecter la posologie et éviter l'administration lors de fractures
	Oxytétracycline Chlortétracycline	Phototoxicité	Eviter chez les chiens à faible pigmentation ou exposés trop longtemps au soleil

Les effets secondaires toxiques directs des antibactériens sont donc très nombreux et ne doivent pas être négligés lors de la mise en place d'une thérapeutique par le vétérinaire. De nombreux facteurs interviennent (âge, facteurs pathologiques...) et leur prise en compte est essentielle dans le choix de l'antibactérien afin d'adapter au mieux le traitement et d'éviter la survenue de tels effets.

Les principales toxicités d'organes des antibactériens chez les carnivores domestiques sont résumées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Principales toxicités d'organes des antibactériens et conséquences chez les carnivores domestiques (d'après (63)).

Composé	Famille	Nature de la toxicité	Observations et conséquences sur les modalités d'emploi
Néomycine Amikacine Gentamicine	Aminosides	Rénale	→ Eviter l'administration en cas d'insuffisance rénale. → Eviter l'administration conjointe de diurétiques et autres agents néphrotoxiques.
Chlortétracycline Tétracycline Oxytétracycline Doxycycline	Tétracyclines	Rénale Fonction de la reproduction	-Rare : surtout lors des surdosages ou d'utilisation de préparations périmées. → Réduire la posologie lors d'insuffisance rénale. -Effets tératogènes. → Eviter l'administration aux femelles gestantes.
	Polypeptides	Rénale	-Seule la colistine peut être utilisée par voie générale. -Rares incidents chez les carnivores.
Céfalaridine	Céphalosporines	Rénale	-Surtout lors d'association avec le furosémide ou l'acide étacrynique.
Sulfadiazine Sulfamérazine Sulfadimidine Sulfathiazole	Sulfamides	Rénale	→ Ne pas utiliser lors d'insuffisance rénale, d'états de déshydratation. → Eviter les traitements prolongés (plus de 2 semaines). Respecter la posologie recommandée et assurer un abreuvement important chez les sujets traités.
	Sulfamides	Oculaire	-Kératoconjonctivite surtout observée avec la sulfadiazine, parfois non complètement réversible (séquelles). -Cataracte avec la sulfaméthoxypyridazine (14 jours de traitement consécutifs, 30 à 150 mg/kg). → Eviter les traitements prolongés, notamment en association avec le triméthoprim.

Tableau 14 (suite)

Composé	Famille	Nature de la toxicité	Observations et conséquences sur les modalités d'emploi
Rifampicine	Rifamycines	Fonction de la reproduction	-Effets tératogènes. → Eviter l'administration aux femelles gestantes.
	Céphalosporines	Hématologique	-Observée expérimentalement chez le chien. → Respecter la posologie recommandée et éviter les traitements prolongés.
Chloramphénicol		Hématologique (anémie réversible) Cardiovasculaire	-L'hémogramme n'est modifié que tardivement par rapport à l'atteinte médullaire. -Sensibilité (expérimentale) plus marquée du chat. → Ne pas dépasser les doses prescrites et une durée de traitement de plus de 10 jours. → Réduire la posologie chez les sujets déficients hépatiques ou rénaux. → Ne pas administrer chez le jeune. → Eviter l'administration I.V. rapide, l'utilisation conjointe d'anesthésiques hypotenseurs, lors d'insuffisance rénale et de troubles cardiaques.
Chlortétracycline	Tétracyclines	Cardiovasculaire	→ Eviter d'administrer en I.V.
Streptomycine Dihydrostreptomycine Néomycine Gentamicine	Aminosides	Nerveuse	-Toxicités vestibulaire, cochléaire (irréversible) et neuromusculaire. -Streptomycine : la toxicité vestibulaire augmente avec la dose ; le chat est sensible même à dose normale ; risque de lésion irréversible.

Si les effets secondaires décrits précédemment apparaissent rapidement et sont dose-dépendants, ils en existent qui apparaissent quelle que soit la dose et qui font intervenir tout une cascade d'évènements : ce sont les réactions allergiques.

B. TOXICITE IMMUNOLOGIQUE : LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Les accidents allergiques observés peuvent être, d'après la classification de Gell et Coombs, de type I, II, III ou IV ; ils sont imprévisibles, surviennent à des doses très faibles et si certains antibactériens (**pénicillines, céphalosporines, sulfamides**) sont plus souvent incriminés que d'autres, il ne faut pas négliger le fait que tout antibactérien est potentiellement allergène (56, 63). Les manifestations cliniques de ce type de réactions sont extrêmement variées (110).

Les allergies aux **β -lactamines** (en particulier aux pénicillines) sont **les plus fréquentes et les plus anciennement connues** ; elles sont dues à la facilité de liaison de la pénicilline aux protéines porteuses (110). Le déterminant allergénique majeur est le pénicilloyl, qui forme une liaison amide avec les groupements aminés des protéines ; ce conjugué pénicilloyl-protéine se forme physiologiquement (56, 110). Les **sulfamides** sont aussi très souvent responsables d'allergies, notamment chez le **Doberman** (110).

Si les **céphalosporines** présentent un risque d'allergie plus faible que les **pénicillines**, rappelons également qu'il existe une **sensibilisation croisée** au sein même de ces deux familles d'antibactériens ainsi qu'entre elles (2, 56, 63, 78, 85). On évitera donc, par exemple, la prescription d'une céphalosporine chez un animal reconnu allergique aux pénicillines (63). Une sensibilisation croisée existe aussi entre les céphalosporines, les pénicillines et les sulfamides (2).

De plus, il faut rester très critique face aux cas rapportés, car il est facile de qualifier d'allergie des troubles non expliqués par ailleurs et d'apparition soudaine (63). Campbell (22) a défini les caractéristiques d'une réaction allergique due à un médicament (cf. §IB1a). L'hypothèse selon laquelle certaines manifestations seraient d'origine allergique repose plus parfois sur des observations cliniques que sur des arguments immunologiques ; en effet, certains médicaments peuvent agir sur l'activation du complément, la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires ou leur libération par les mastocytes, provoquant ainsi des manifestations cliniques d'aspect allergique, sans qu'il y ait eu pour autant intervention d'une réponse immunitaire (110).

Les risques de sensibilisation sont plus élevés après administration parentérale (notamment la voie S.C.) et, après sensibilisation, de simples administrations locales peuvent révéler l'hypersensibilité (63, 134).

Enfin, il n'est pas rare que la pathogénie d'une maladie immunitaire mette en jeu plusieurs types d'hypersensibilités, par exemple type I/type III ou type I/type IV et de façon variable en fonction du temps, de la dose d'antigène (Ag) ou de l'animal (110).

1. Choc anaphylactique

C'est l'accident allergique le plus brutal et le plus grave qui puisse être déclenché par les antibactériens (118). D'après la classification de Gell et Coombs, il s'agit d'une réaction de type I médiée par les immunoglobulines E (IgE) (2, 22, 50)

Les IgE, produits suite au contact sensibilisant, se fixent sur les membranes des cellules effectrices (mastocytes, polynucléaires basophiles) et entraînent leur dégranulation lors de leur réexposition à l'Ag (50, 95). La dégranulation entraîne la libération de médiateurs (histamine, sérotonine...) qui sont responsables des signes cliniques observés plus ou moins rapidement (50, 95). Ce contact déclenchant ne peut intervenir qu'une semaine à 10 jours après le contact sensibilisant (temps de latence nécessaire à la synthèse d'anticorps (Ac)) voire après un laps de temps plus important (mois, années) ce qui complique l'établissement du diagnostic d'allergie due à un xénobiotique (50).

Le choc anaphylactique est un choc vasoplégique, conséquence de la diminution généralisée du tonus vasculaire (118). Quelques minutes ou quelques secondes après l'injection ou l'ingestion du xénobiotique, le choc débute par une sensation de malaise général puis très vite apparaissent des signes de collapsus (pâleur, pouls filant, sueurs froides, pression artérielle effondrée, impression de mort imminente) qui sont suivis de différentes manifestations cliniques, seules ou en association le plus souvent : bronchospasmes, urticaire, érythème diffus accompagné de prurit, œdème pharyngé et/ou laryngé, arythmies cardiaques, vomissements, colite et hyperpéristaltisme (22, 50, 63, 95, 118). Cependant, les manifestations cliniques varient selon l'espèce concernée car elles dépendent de la distribution des cellules effectrices et des médiateurs libérés lors de la dégranulation (22, 95).

Ainsi, chez le chien, les cibles majeures des médiateurs lors du choc sont le foie et l'appareil gastro-intestinal (22, 63, 95). Le sang est séquestré au niveau hépatique et mésentérique, du fait de l'action des médiateurs, engendrant ainsi une hémococoncentration et une hypertension portale ; se mettent en place une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que des lésions vasculaires qui conduisent à une hypotension et un choc vasculaire (95). Le tableau clinique est dominé par les vomissements, la diarrhée, la dyspnée et le collapsus (22, 63, 95). Des tremblements, une hypersalivation ainsi que des crises convulsives ont aussi été décrites (63).

Chez le chat, les médiateurs ont pour cible l'appareil respiratoire (bronches, bronchioles et veine pulmonaire) (22, 95). Les signes cliniques sont donc dominés par une détresse respiratoire très importante (les mécanismes à l'origine de ces signes cliniques sont identiques à ceux décrits chez le chien) (22, 95). La dyspnée et la respiration sifflante qui la caractérisent sont dues à l'obstruction des voies aériennes supérieures causée par la bronchoconstriction, l'œdème laryngé et l'augmentation de production de mucus (95). Ce tableau clinique est complété chez le chat prostré par un prurit intense, des vomissements, de la diarrhée (22, 95).

La voie d'administration de l'antibactérien influence aussi le tableau clinique (22, 95). L'administration parentérale induit une réaction immédiate (en quelques minutes voire quelques secondes) caractérisée par un bronchospasme, de l'angioœdème ou de l'urticaire et la mort par arrêt cardiaque, choc ou asphyxie (22, 95). L'administration *per os* provoque des vomissements, de la diarrhée, de l'urticaire, et/ou de l'angioœdème (22, 95). L'inhalation de

l'antibactérien est à l'origine de rhinite et de bronchospasmes tandis que son application locale produit une conjonctivite et de l'urticaire avec très peu de signes systémiques (22, 95).

a) Béta-lactamines

Les réactions anaphylactiques sont le plus souvent provoquées par l'administration de β -lactamines et en particulier par les **pénicillines** (choc anaphylactique **rare avec les céphalosporines**) (78, 85). L'hypersensibilité est liée au pénicilloyl qui devient immunogène après fixation aux protéines endogènes (56, 110). Les pénicillines, tout comme les céphalosporines, et leurs métabolites réagissent comme des haptènes après leur liaison covalentes aux protéines (78).

La **pénicilline** peut provoquer des réactions de type I (35, 64, 141). Clarke (27) a rapporté le cas d'une chienne Beagle traitée à deux reprises avec de la pénicilline-procaïne en I.M. (300 000 UI à chaque injection) et qui a présenté un choc anaphylactique 15 minutes après la seconde injection (hypersalivation, vomissements, urticaire). Chez le chien ont été rapportés des œdèmes conjonctivaux après administration locale ou conjonctivale de pénicilline (63).

En 1992-1993, le Sous-comité d'étude des Réactions Secondaires aux Médicaments de l'Association Vétérinaire Australienne a recensé un cas de réaction anaphylactique chez un chien après administration d'une **céphalosporine** (74). Il a aussi rapporté en 1993-1994 le cas d'un chien décédé suite à un choc anaphylactique provoqué par l'injection d'**amoxicilline-acide clavulanique** (75).

Le bureau des médicaments vétérinaires Canadien (17) a rapporté en 1995 le cas d'un chien ayant reçu de la **céfazoline** sodique par perfusion intraveineuse au cours d'une chirurgie orthopédique et qui a été victime d'un choc anaphylactique aiguë avec apparition ultérieure de coagulation intravasculaire disséminée ; le chien s'est rétabli avec un traitement de soutien.

b) Tétracyclines

Certains auteurs ont rapporté des réactions anaphylactiques chez le chat suite à l'administration de tétracyclines (notamment d'**oxytétracycline**) (2, 10, 11, 141).

c) Sulfamides

Les réactions anaphylactiques dues aux sulfamides et aux associations sulfamides-triméthoprim sont rares mais documentées (2, 23, 141).

d) Antibiotiques polypeptidiques

L'utilisation topique de la **bacitracine** peut provoquer un choc anaphylactique (147).

Bilan : Le choc anaphylactique est donc une manifestation très grave, voire mortelle pour l'animal, des réactions d'hypersensibilité qui relève de l'urgence. Le traitement fait avant tout appel à l'adrénaline (0,01 mL/kg à 1/1 000) par voie I.M. ou I.V., suivie de l'administration de corticoïdes et d'antihistaminiques (anti-H1) (110).

2. Perturbations sanguines

Elles portent sur la destruction des cellules et sont donc d'ordre quantitatif.

Les cytopénies à médiation immune résultent d'un conflit immunologique mettant en jeu, dans le cadre des effets secondaires ou indésirables, une réaction de rejet de l'organisme vis à vis du médicament (xéno-antigène) ; les anticorps dirigés contre ces xéno-antigènes, conséquence d'une réaction immunitaire normale, se fixent sur les cellules qui les portent et qui deviennent en quelque sorte les victimes d'un conflit qui leur est étranger (22, 24).

D'après la classification de Gell et Coombs (cf. §IB1a), ces réactions cytotoxiques médiées par les IgG et les IgM qui interagissent, comme nous allons le voir, avec le xénobiotique fixé à la membrane cellulaire, sont des réactions de type II (2, 22, 50).

a) Thrombopénie

La thrombopénie à médiation immune induite par les médicaments résulte de la sensibilisation des animaux envers ces xénobiotiques ; la plupart des cas rapportés de sensibilisation, notamment lors de l'utilisation d'antibactériens, sont médiés par des immunoglobulines G (IgG) (53, 135).

Dans certains cas, l'administration de médicaments aboutit à la formation d'anticorps qui réagissent avec les antigènes de surface des plaquettes ; cette liaison Ag/Ac aboutit à une destruction rapide des thrombocytes (31, 53, 137).

Des études montrent que le médicament, l'Ac, une glycoprotéine de surface plaquettaire et une protéine plasmatique (qui se révélerait être un Ag relatif au facteur VIII) sont parfois impliqués dans la réaction ; plusieurs modèles hypothétiques de formation de ces complexes Ag/Ac ont été proposés (53).

La plupart des médicaments engendrant des thrombopénies à médiation immune se comportent en effet en haptènes : ces molécules ne sont immunogènes qu'après fixation à une protéine porteuse ou à une protéine de surface des plaquettes ; le complexe xénobiotique/membrane plaquettaire dans le cas présent stimule la production d'Ac (essentiellement des IgG) qui sont ainsi capables de se lier à la plaquette recouverte de médicament (31, 38, 53, 137). A l'issue de ce mécanisme de stimulation immunologique et d'attachement, les Ig sont reprises par le système phagocytaire mononucléé, notamment splénique, engendrant une thrombopénie (31, 38, 53, 137).

Parallèlement, le complément est activé par la réunion Ag-Ac et participe à la destruction des cellules cibles (ici les plaquettes) par sa propre activité lytique et par l'augmentation de la phagocytose qu'il génère (137). La lyse cellulaire est produite par la voie classique et la formation du complexe d'attaque membranaire à la surface de la cellule cible ; l'augmentation de la phagocytose est, elle, la conséquence de l'activation du facteur C3 par la voie classique ou la voie alterne (137).

Les **sulfamides** ont un effet thrombocytopéniant par mécanismes immuns qui a été documenté en médecine vétérinaire (135).

Les **céphalosporines** et les **pénicillines** agissent aussi comme des haptènes et sont parfois à l'origine de thrombopénies (63). C'est le cas de la **céphalotine** qui est capable de se lier aux plaquettes de certains chiens et chats (31, 38, 50, 53).

Certains auteurs ont montré que l'**acide fucidique per os** provoque parfois une thrombopénie d'origine immune, tout comme la **rifampicine** et la **streptomycine** (50, 85, 147).

La thrombopénie à médiation immune relative à la prise d'antibactériens ne se déclare pas avant 7 jours suivant la première administration ; c'est le temps minimal requis pour que les Ac circulants se forment dans le cadre d'une réponse immunologique primaire. Pour une administration réitérée, un début d'état pré-thrombopénique peut se mettre en place en 3 jours (53, 135).

Quatre conditions doivent être observées pour imputer l'occurrence d'une thrombopénie à médiation immune à un médicament, notamment à un antibactériens (53, 135) :

- développement d'une thrombopénie après un temps correspondant au minimum requis pour permettre une réponse immune primaire ;
- rémission rapide dès l'arrêt d'administration du médicament ;
- numération élevée des mégacaryocytes de la moelle, suggérant une destruction périphérique ;
- rechute immédiate après ré-administration du médicament.

La démonstration de la quatrième condition est une épreuve thérapeutique à haut risque de morbidité. C'est pourquoi, Sullivan *et al.* (135) ont mis au point une évaluation in vitro, testée sur un chien suspect de thrombopénie à médiation immune par administration de **triméthoprime-sulfadiazine**. Elle a démontré très significativement l'activité d'un Ac anti-plaquette : des plaquettes prélevées sur chien sain et mises en incubation avec du plasma du chien suspect ont subi une thrombolyse significativement plus élevée que celles mises en incubation avec du plasma de chien sain, ou du plasma de chien cliniquement sain mais traité 48 heures avec le médicament mis en cause. Le plasma de chien suspect contenait donc un facteur humoral capable de provoquer la thrombolyse, et ce facteur était très probablement un Ac (135).

Cette méthode pourrait être développée pour permettre de caractériser les états thrombopéniques supposés à médiation immune sans mettre en péril la vie de l'animal ; en effet, la détermination des concentrations des IgG associées aux plaquettes n'est souvent pas réalisable car la numération plaquettaire est si basse que le nombre adéquat de thrombocytes nécessaires à l'analyse n'est pas obtenu (135). Les spécificité et sensibilité de cette méthode ne sont pas connues à l'heure actuelle mais il semble toutefois utile de s'y intéresser car l'intérêt représenté par la méthode est considérable, même si l'information apportée n'est qu'indirecte (135).

b) Anémie hémolytique

Les **β-lactamines** induisent parfois une anémie hémolytique (en particulier la **pénicilline** et l'**amoxicilline**) chez les carnivores domestiques (en particulier chez le chat) (17, 50, 73, 88). La pénicilline agit ici encore comme un haptène : elle est adsorbée à la

surface des globules rouges et induit la formation d'anticorps qui agissent directement contre le complexe pénicilline/membrane érythrocytaire (50).

De même avec la **rifampicine** et les **sulfamides** (50, 85, 88, 92, 139).

c) Neutropénies

En médecine vétérinaire, certaines **céphalosporines** comme la **céfazédone** et la **céfadroxil** auraient un effet cytotoxique à médiation immune envers les polynucléaires neutrophiles à l'origine d'une neutropénie (24, 63).

d) Réactions idiosyncrasiques

L'association **triméthoprime-sulfadiazine** est responsable chez certains chiens, et tout particulièrement chez le Doberman, d'une anémie, d'une thrombopénie et d'une neutropénie toujours accompagnées d'une polyarthrite non septique et parfois d'autres signes cliniques comme nous le verrons par la suite (cf. §IIB3) (41, 92, 139). Les Dobermans sont des chiens prédisposés à ce type de réaction, qui ont une sensibilité innée individuelle très marquée.

Bilan : Ainsi, les sulfamides et les β -lactamines sont, non seulement à l'origine d'une toxicité sanguine directe, mais aussi, dans une moindre mesure, à l'origine de perturbations sanguines reposant sur des réactions immunologiques. Ces perturbations accompagnent souvent d'autres manifestations allergiques telle que la polyarthrite non septique du Doberman.

3. Polyarthrite non septique du Doberman

Elle ne se rencontre particulièrement chez les Dobermans lors d'allergie aux **sulfamides**, à des posologies normales, et met en jeu l'hypersensibilité de type III. Cependant, depuis l'étude de Giger *et al.*, des chiens d'autres races, notamment un Schnauzer géant, un Briard, un Braque de Weimar et même un Pékinois, ont présenté une polyarthrite non septique suite à l'administration de triméthoprime-sulfadiazine, suggérant ainsi la diversité des races concernées y compris celles de petite taille (55, 70, 94, 139)

Lors de la deuxième exposition de l'animal à la molécule, des complexes immuns Ag-Ac se forment dans le sang (l'Ag étant le sulfamide ou l'un de ses métabolites) se déposent sur la paroi des vaisseaux dermiques, des petites artères (vasculites et rétinopathies inflammatoires) ou sur les surfaces membranaires des organes fortement vascularisés, notamment les membranes synoviales et glomérulaire (2, 22, 28, 41, 94, 137). Le complément, fixé par chimiotactisme à ces complexes, attire les polynucléaires ou les macrophages dans ces régions ; ces cellules ingèrent les complexes puis libèrent des médiateurs inflammatoires lésant les tissus environnants (2, 22, 41, 137).

Les premiers signes cliniques d'allergie aux sulfamides apparaissent en moyenne entre les 7^{ème} et 14^{ème} jours de traitement lors de la prem

thrombocytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, glomérulonéphrite, rétinite focale et arthropathie (41, 92, 139). Cette dernière se manifeste chez l'animal traité par une démarche raide, un gonflement des articulations et une douleur à la palpation de celles-ci. A la ponction du liquide synovial, une inflammation est présente mais aucune bactérie n'est détectée. On est en présence d'une polyarthrite non septique (28, 41, 70, 139).

Ainsi, Giger *et al.* (41) ont rapporté les cas de 6 chiens Doberman, référés au Veterinary Medical Teaching Hospital de l'Université de Floride en 1982 et 1983 pour une suspicion d'allergie à l'association **triméthoprime-sulfadiazine**. Parmi les manifestations cliniques, une polyarthrite était toujours présente. Elle était accompagnée chez certains chiens d'autres signes notamment d'une hyperthermie, d'une lymphadénopathie, d'une glomérulonéphrite, d'une anémie (comme nous l'avons vu précédemment) et de signes cutanés. L'arrêt du traitement a été suivi par une guérison spontanée.

La confirmation de l'allergie induite par le médicament a été obtenue par épreuve thérapeutique dans 3 cas : 2 des animaux ont été traités de nouveau par l'association médicamenteuse, tandis que le troisième a été traité séparément par le triméthoprime durant 7 jours puis par la sulfadiazine. Le **triméthoprime seul n'a provoqué aucun changement** chez l'animal. En revanche, la sulfadiazine administrée 40 jours plus tard a induit au 3^{ème} jour de traitement une baisse d'état général puis au 5^{ème} jour une récurrence très nette : 12 heures après la prise médicamenteuse, le chien a présenté une hyperthermie, un gonflement du carpe et du tarse ainsi qu'un œdème rétinien bilatéral. Ceci a permis de prouver le **rôle de la sulfadiazine** dans l'apparition de l'allergie par rapport à celui du triméthoprime.

Une recherche des Ac anti-nucléaires et du facteur rhumatoïde s'est révélée négative. Cependant, la présence du facteur C3 du complément s'est révélée positive, augmentant jusqu'au 5^{ème} jour de traitement à base de sulfadiazine puis diminuant. Ce résultat a permis de prouver le rôle de l'activation du complément dans l'induction des manifestations cliniques et a permis de classer ce type d'allergie dans les maladies à complexes immuns ou hypersensibilité de type III.

Tous les chiens sont des acétylateurs lents. De plus, la prédisposition génétique des Dobermans à l'allergie aux sulfamides est expliquée par une diminution de la capacité de détoxification de leurs métabolites hydroxylaminés (déficit en hydroxylamine réductase) (cf. §IIA3) (28, 29, 92, 108, 139). Une prédisposition génétique est aussi retrouvée chez les hommes allergiques à ces molécules ; leur capacité d'acétylation et donc de détoxification est ralentie (29, 139). Cependant, l'oxydation des sulfamides en leurs dérivés hydroxylaminés est induite par le cytochrome P450, système enzymatique qui peut être inhibé chez les individus allergiques par certaines molécules telles que la cimétidine ou par des antioxydants tels que l'acide ascorbique (139). Ces inhibiteurs pourraient eux aussi être utilisés dans le futur chez les Dobermans afin de diminuer la formation de dérivés hydroxylaminés (139).

L'association triméthoprime-sulfadiazine est la plus souvent incriminée chez le Doberman (8, 41, 73, 74, 75, 94, 139) ; un cas seulement a impliqué l'association **triméthoprime-sulphaméthoxazole** suggérant une toxicité moins importante de cette association ou bien une utilisation moins fréquente de celle-ci (28, 139).

Bilan : Il ne faut donc pas négliger cet effet secondaire en particulier chez le Doberman mais aussi chez d'autres chiens. Plus qu'une sensibilité raciale, il s'agirait plutôt dans ce cas d'une sensibilité individuelle propre à chaque animal.

4. Dermites de contact allergiques

Elles peuvent être provoquées par des antibactériens qui induisent une réponse immunitaire ; les manifestations cliniques observées sont l'aboutissement d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV (plus ou moins associée à des réactions immédiates de type I : urticaire de contact) (22, 110). Ceci les différencie des dermatites irritantes traitées antérieurement (cf. §IA1 et §IA10) dues à l'action de molécules qui provoquent directement, par leurs propriétés chimiques, la destruction des kératinocytes qui elle-même induit l'inflammation cutanée (110, 142, 148).

De plus, si les dermatites par irritation se manifestent par des symptômes peu de temps après l'application du traitement, le délai entre la première exposition à l'antibactérien et l'apparition de signes cliniques peut atteindre plusieurs mois (rarement moins de 2), voire plusieurs années (très souvent plus de 2) dans le cas des dermatites allergiques (22, 110, 112, 142, 148). Ceci explique le fait que les animaux atteints soient, pour la majorité des cas, âgés d'au moins 1 an (jamais moins de 6 mois) (148).

L'hypersensibilité de contact est une réaction de type IV strictement cellulaire menée par les lymphocytes T et caractérisée par une accumulation de cellules mononuclées au site de la réaction ; elle atteint son maximum en 48 à 72 heures (110).

Lors de la sensibilisation de l'animal à l'antibactérien prescrit, celui-ci joue le rôle d'haptène et se fixe aux protéines membranaires des cellules de Langerhans qui l'internalisent ensuite et le présentent aux lymphocytes T CD4⁺ (et CD8⁺ lors d'hypersensibilité de contact) (118, 137, 142, 148). L'interaction entre l'Ag et le lymphocyte T CD4⁺ induit, au sein du ganglion lymphatique, l'activation puis l'expansion clonale des lymphocytes T environ 48 heures après le premier contact et leur différenciation en cellules T circulantes susceptibles, elles-mêmes, d'être activées au contact de l'Ag localisé dans le tissu (118, 137). Ce processus d'induction dure environ 6 jours chez l'animal, période au terme de laquelle les lymphocytes spécifiques passent dans la circulation lymphatique et sanguine (118, 148).

Lors du contact déclenchant, l'activation est rapide et aboutit, via l'action des lymphokines, à des lésions inflammatoires, mais après un délai beaucoup plus long que dans l'hypersensibilité immédiate (24 à 48 heures) (110).

a) Réaction cutanée

L'application de topiques à base d'antibactériens peut provoquer des dermatites de contact allergiques (22, 110, 112, 126, 127). Les lésions primaires sont diverses et principalement dues à une hypersensibilité de type IV : érythème, papules, plaques et, plus rarement, pustules ou vésicules ; toutefois, des lésions secondaires au grattage (en particulier de la face chez le chat) viennent rapidement se surajouter : excoriation, alopecies, croûtes et hyperpigmentation (22, 109, 110, 112, 126, 127, 148). Une folliculite bactérienne (staphylocoques) peut venir compliquer le tableau clinique (22, 110, 148).

Les cas les plus fréquents sont les préparations auriculaires à base de **néomycine** ; en effet, lors d'otite chez un animal allergique à cet antibactérien, on observe une extension à tout le pavillon auriculaire et à la base de l'oreille de lésions érythémateuses hyperplasiques (30, 109, 110, 112, 126, 149).

La **mupirocine** par administration topique peut aussi induire une hypersensibilité de type IV (126).

L'administration topique de **bacitracine** n'est pas indiquée pour le traitement des plaies lors de chirurgie au laser car elle entraîne une dermatite de contact ; il semblerait que les cellules de Langerhans soient stimulées par le laser ce qui favorise la mise en place d'une hypersensibilité de type IV lors de la prescription d'antibactériens, et tout particulièrement de bacitracine, par voie percutanée (127, 147).

b) Conjonctivite

Des collyres contenant de la **néomycine**, de la **gentamicine** ou de l'**oxytétracycline** peuvent provoquer, lors d'allergie de contact, une réaction de type IV (et parfois de type I) qui se traduit par une blépharite, une conjonctivite et une kératite très sévères (22, 43, 61, 110, 134). La susceptibilité particulière de l'œil semble être liée à la finesse des conjonctives, à sa richesse en mastocytes, à l'importance du drainage lymphatique et à l'abondance des vaisseaux sanguins et des cellules immunocompétentes (61).

Dans certains cas, l'administration d'antibactériens par voie topique peut provoquer le contact déclenchant alors que le contact sensibilisant s'est fait par une autre voie. Srinivasan *et al.* (134) ont évoqué le cas d'un chien ayant reçu de l'oxytétracycline en comprimés puis ayant été traité quelques mois plus tard avec un collyre à base d'oxytétracycline pour un problème oculaire ; le chien a développé très rapidement une conjonctivite importante suite à l'administration du collyre.

Bilan : Les dermites de contact allergiques doivent donc être distinguées des dermites par irritation. En effet, si dans les deux cas les antibactériens impliqués sont parfois les mêmes, les mécanismes d'apparition des lésions sont bien différents et n'impliquent pas les mêmes conséquences pour l'animal malade.

5. Dermates allergiques suite à une administration par voie générale

Les éruptions cutanées allergiques suite à l'administration de xénobiotiques par voie systémique sont probablement sous-estimées chez l'animal, soit parce que l'on oublie de les inclure dans le diagnostic différentiel, soit par manque de moyens diagnostiques (110). En effet, l'hypothèse d'une réaction médicamenteuse n'est en principe soulevée qu'en présence d'une urticaire, d'un angioedème ou d'un érythème polymorphe c'est-à-dire les formes les plus spectaculaires ; or, une éruption médicamenteuse peut mimer n'importe quelle dermatose : d'un érythème bénin jusqu'à une dermatose bulleuse généralisée grave (110, 111). C'est pourquoi, dans l'anamnèse de toute dermatose, il est important de rechercher quels médicaments ont été récemment administrés ou sont régulièrement pris par l'animal.

Les symptômes n'apparaissent en principe pas avant 7 jours d'administration et, parfois même, le délai entre la première prise et les manifestations cliniques peut être de plusieurs mois (98, 110, 111). Un certain nombre de signes d'appel doivent faire suspecter une réaction cutanée allergique, surtout en cas de symétrie ; il s'agit (63, 111) :

- d'urticaire ;
- d'angioedème ;
- d'érythème diffus ;
- d'ulcérations délimitées ;
- d'éruptions vésiculeuses, bulleuses ;
- de prurit intense ;
- de photosensibilisation ;
- d'alopécie.

D'autres critères de diagnostic essentiels que nous rappelons ci-dessous doivent également être pris en compte (110, 111) :

- signes différents de l'action pharmacologique du médicament ;
- provocation des symptômes indépendante de la dose ;
- disparition des symptômes après arrêt du traitement responsable ;
- mise en évidence d'une sensibilisation au médicament ;
- lésions anatomopathologiques compatibles avec un accident cutané médicamenteux.

Ces critères sont essentiels car beaucoup d'éruptions cutanées médicamenteuses ne relèvent pas d'un mécanisme allergique alors qu'elles en présentent les signes cliniques (79, 110, 127).

a) Urticaire et angioedème

Urticaire et angioedème sont probablement les formes cliniques les plus évocatrices si l'on peut faire un lien entre l'administration d'un médicament et l'apparition des lésions (110). Ce sont des réactions de type I (2, 79, 95,98).

Les lésions d'urticaire apparaissent brutalement sous la forme d'élévures circulaires localisées ou étendues sur tout le corps ; elles ne sont pas toujours prurigineuses (79, 110). Le diagnostic est donc assez simple. Toutefois, chez les chiens à poils longs, ces élévations peuvent passer inaperçues (110). Chez les chiens à poils courts, une urticaire peut ressembler à une folliculite bactérienne en début d'évolution (110). Les poils sont hérissés par points, mais lors de folliculite, il existe des papules ou des pustules centrées sur la base d'un poil ; ceux-ci s'arrachent facilement et les lésions sont rapidement exsudatives (110). Dans les formes chroniques, persistantes, un examen anatomopathologique peut être utile pour différencier ces lésions d'un érythème polymorphe, d'une folliculite, d'une cellulite, d'une vascularite, d'un mastocytome ou d'un lymphosarcome (110). L'urticaire est rare chez le chat (126).

L'angioedème est une forme plus profonde : la peau est enflée de façon diffuse (79, 95, 110). Son extension est limitée à une région du corps, la tête ou l'abdomen le plus souvent (110). Parfois une exsudation séreuse, voire hémorragique peut apparaître (110).

Le pronostic, pour ces deux types de manifestations, est bon sauf si l'œdème s'étend à la région pharyngée (79, 80, 98, 110). L'association possible avec un choc anaphylactique peut aussi générer un plus mauvais pronostic (cf. §IIB1) (79, 80).

Les causes d'urticaire et d'angioœdème sont très variées. Parmi celles-ci l'administration des antibactériens suivant est la plus fréquente : **pénicilline**, **ampicilline**, **tétracyclines**, **céfalexine** et **sulfamides** (23, 80, 110, 127, 139, 143).

b) Vascularite

Les vascularites correspondent à une inflammation et une nécrose des vaisseaux sanguins et sont liées à une hypersensibilité de type III (110). Elles sont responsables de symptômes ischémiques (49). C'est au niveau du derme et des muqueuses que les lésions sont les plus visibles, mais c'est ce phénomène qui est aussi en cause dans la polyarthrite non septique du Doberman lors d'allergie aux **sulfamides** ainsi que l'atteinte d'autres organes (2, 49, 92) (cf. §IIB3).

Des IgG sont sécrétés en réponse à une quantité excessive d'Ag circulants (49). Des complexes immuns Ag-Ac solubles, de petite taille, sont alors formés dans le sang et se déposent le long de la membrane basale de certains vaisseaux, principalement les veinules post-capillaires (49). Le complément est secondairement activé et provoque un chimiotactisme des granulocytes neutrophiles qui dégénèrent en relarguant *in situ* leurs enzymes lysosomiales (49). Thrombose vasculaire et extravasation sanguine sont à l'origine des lésions de nécrose, de purpura et d'œdème observées cliniquement (49, 110).

Les vascularites sont caractérisées par l'apparition rapide de lésions souvent douloureuses sur la tête (notamment la bouche), le bord des pavillons auriculaires, les extrémités, les points de pression, les jonctions cutané-muqueuses et les muqueuses (2, 49, 110).

Les lésions cutanées rencontrées le plus souvent sont des macules, des papules, des pustules, des bulles hémorragiques, des pétéchies et des ecchymoses (49). Des nécroses cutanées et des ulcères à l'emporte-pièce apparaissent secondairement (49, 110). Les symptômes généraux sont constitués par un syndrome fébrile, plus rarement par des symptômes rénaux, pulmonaires, nerveux et digestifs (49).

On peut aussi observer parfois une alopecie focale qui serait due à une vascularite au site d'injection, rencontrée lors d'injection en S.C. de **pénicilline**, de **sulfadiazine-triméthoprime** et d'**amikacine** chez le chat et le chien (prédisposition des Bichons Frisés, Yorkshire Terrier, Silky Terrier, Caniche) (79, 98, 110, 127) ;

Le diagnostic définitif est apporté par un examen anatomopathologique, qui révèle différents degrés de vascularite lymphocytaire et/ou neutrophilique, avec parfois des lésions de nécrose fibrinoïde (49, 110).

L'administration de l'antibactérien provoquant l'apparition des lésions doit être arrêtée (2, 49). Le parage des lésions est souvent nécessaire et une antibiothérapie doit être mise en place pour éviter les surinfections (attention aux réactions croisées avec l'antibactérien responsable de l'apparition de la vascularite) (49). Le pronostic est variable et dépend de la réponse au traitement.

Les sulfamides sont souvent à l'origine de ces manifestations ainsi que l'**ampicilline**, la **pénicilline** et le **chloramphénicol** (49, 110).

c) Erythrodermie

Les érythrodermies d'origine médicamenteuse sont sous-diagnostiquées (110). Ce sont probablement des réactions de type I (79).

Un érythème très marqué est observé sur tout le corps de l'animal ainsi qu'une exfoliation cutanée dans les cas avancés (qui sont les plus souvent rencontrées) (79, 80, 98, 126, 127). Chez les animaux à poils longs, cette inflammation est plus visible au niveau des oreilles ou sur la partie ventrale de l'abdomen (zone glabre) (79). C'est une réaction **rarement** décrite chez le **chat (pénicilline)** (126).

L'histologie n'est pas diagnostique, montrant l'existence d'une hyperkératose avec acanthose et une dermite périvasculaire polymorphe (79, 110). C'est pourquoi on doit suspecter ou rechercher les prises récentes de médicament face à toute apparition brutale d'un érythème cutané généralisé (110).

Le pronostic est bon à condition que la cause de l'érythrodermie soit déterminée précocement ; le retour à la normale peut être très long (entre 4 et 6 semaines après arrêt de l'administration de l'antibactérien mis en cause) (79, 80).

Le **chloramphénicol** et les **sulfamides** peuvent induire une érythrodermie; la forme exfoliative se rencontre avec les sulfamides (110, 139, 143).

d) Erythème polymorphe

Cette entité clinique rare regroupe des manifestations cliniques très polymorphes et est rarement imputable (sauf dans sa forme majeure) à la prise de médicament mais plutôt à une maladie infectieuse ou cancéreuse (110). On distingue, en fonction de la présence ou non de signes généraux et de graves lésions cutanées, respectivement une forme majeure et une forme mineure (79).

La pathogénie de l'érythème polymorphe reste encore assez obscure ; on le pense dû, par analogie à ce qui est observé chez l'Homme, à une réaction d'hypersensibilité (79, 128). En effet, chez l'Homme atteint de cette maladie ont été mis en évidence des IgM, des complexes immuns et des facteurs C3 du complément au niveau de la membrane basale et dans la paroi des vaisseaux sanguins superficiels ce qui confirme l'hypothèse d'hypersensibilité et, qui plus est, d'hypersensibilité de type III (128).

C'est une dermatose rare, caractérisée par des éruptions symétriques et localisées, dont l'aspect micro- et macroscopique évolue avec le temps (98, 110, 128). En effet, on observe l'apparition brutale de macules ou de papules érythémateuses surélevées qui s'étendent en périphérie et régressent en leur centre, d'où leur aspect arciforme ou en cible (79, 98, 110, 127, 128). Dans les formes mineures, la peau et les poils sont intacts (79, 110). Des plaques urticariennes, des bulles ou des vésicules peuvent aussi être associées à ces lésions (79, 110, 128).

Dans la forme majeure (appelée aussi Syndrome de Steven Johnson), les lésions sont sévères (ulcères), douloureuses et localisées à la peau et aux jonctions cutanéomuqueuses ; de plus, l'animal présente des signes systémiques très marqués (hyperthermie, anorexie, abattement) (98, 110, 127). Le diagnostic différentiel histopathologique avec une nécrolyse épidermique toxique est alors parfois difficile (110).

Scott *et al.* (128) ont rapporté en 1986 le cas d'un Epagneul Breton de 9 ans traité au **sulfaméthoxazole-triméthoprime** *per os* durant 2 mois pour une cystite puis au **chloramphénicol** *per os* pendant 2 semaines en raison de la persistance d'une hématurie et de l'apparition de troubles cutanés au cours du premier traitement. Les auteurs ont observé chez ce chien des ulcères superficiels, annulaires, bien circonscrits, bordés d'une collerette épidermique au niveau des jonctions cutanéomuqueuses, des coussinets, du ventre et du thorax. La présence de vésicules intactes recouvertes par un épithélium gris laissait suggérer une nécrose épithéliale.

Le diagnostic d'érythème polymorphe d'origine médicamenteuse est difficile et repose sur l'examen anatomopathologique de tous les types de lésions, la recherche d'une autre affection dermatologique ou non (lésions souvent associées à une maladie infectieuse) et l'arrêt des prises de médicaments (110). Les lésions régressent généralement en quelques semaines (110). Dans les formes sévères, un traitement symptomatique est nécessaire ; l'intérêt d'une corticothérapie est controversée (79, 110).

Nombreux sont les antibactériens à l'origine de cette manifestation allergique : **sulfamides, céfalexine, pénicilline, amoxicilline, chloramphénicol, gentamicine** (110, 127, 128).

e) Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)

La nécrose épidermique toxique (NET), ou syndrome de Lyell, est une dermatose grave, rare, caractérisée par une nécrose complète de l'épiderme (110, 115). Si certains cas sont idiopathiques, ils sont en grande majorité induits par des médicaments (110).

Les mécanismes pathogéniques ne sont pas encore bien élucidés. En effet, ils feraient en partie appel, pour certains auteurs, à des réactions immunitaires cellulaires cytotoxiques, proches de la réaction du greffon contre l'hôte (110). Cependant, d'autres ont mis en évidence des dépôts d'Ig autour des cellules basales de l'épiderme et des follicules faisant penser à un mécanisme d'hypersensibilité de type II avec intervention d'Ac cytotoxiques (79).

C'est une dermatose d'apparition brutale qui s'accompagne d'une atteinte sévère de l'état général, avec fièvre, abattement, anorexie et déshydratation (79, 80, 110, 115). Les symptômes et les lésions cutanées sont une douleur (signe rarement rencontrés dans d'autres dermatoses), une fragilité cutanée, mise en évidence par un signe de Nikolsky positif (aptitude particulière de la peau à se décoller après simple pression du doigt), et des ulcères (68, 79, 80, 98, 110, 115).

La différenciation avec l'érythème polymorphe majeur n'est pas toujours facile ; cependant, si l'apparition est brutale dans les deux cas, la généralisation est rapide et les lésions observées ne sont pas circonscrites dans le cas de la NET (79, 98, 110, 115).

Le pronostic est sombre (110). Chez l'Homme, il est lié à l'âge et à l'étendue de l'atteinte cutanée ; 25% des patients atteints décèdent, le plus souvent suite à une complication infectieuse (6). Chez l'animal, cette maladie peut entraîner la mort en 2 jours mais la rémission peut être spontanée à l'arrêt de la cause déclenchante (79, 80). Le traitement en cours responsable doit donc être arrêté le plus rapidement possible (110). Les thérapeutiques à mettre en œuvre sont alors le traitement en urgence du choc et des lésions cutanées comme dans le cas de brûlures du troisième degré (79). Un autre antibiotique doit être prescrit (en évitant les sensibilités croisées) afin de limiter les surinfections (79, 110). Il est recommandé d'éviter l'usage des corticoïdes, plus néfastes qu'utiles, chez le chien (110).

La NET peut être provoquée par l'administration des antibiotiques suivants : **céfalexine, céphaloridine, ampicilline, pénicilline et sulfamides** (110, 115, 127, 139).

f) Eruption cutanée fixe

Ces éruptions cutanées assez rares apparaissent toujours à la même localisation (79, 80, 98, 110, 127). Chez le chien, il s'agit presque exclusivement du scrotum avec parfois une extension aux conques auriculaires (80, 98, 110, 127).

Il semblerait que cette manifestation implique une réaction d'hypersensibilité locale à médiation cellulaire (type IV) ; la raison pour laquelle seules certaines parties de la peau soient concernées par cette éruption est encore inexplicable aujourd'hui (79).

Les lésions sont souvent érosives et rapidement hyperpigmentées (79, 110). La suppression du xénobiotique prescrit à l'animal est le seul traitement nécessaire ; les lésions disparaissent ensuite d'elles-mêmes en 2 semaines (79, 80).

Parmi les antibiotiques prescrits aux carnivores domestiques, seuls l'**ampicilline**, l'**amoxicilline/acide clavulanique** et la **céfalexine** ont été décrits à ce jour comme étant à l'origine de telles manifestations cutanées chez le chien (110, 127). Un cas a été décrit chez un chat avec de l'**enrofloxacin** (126).

g) Pemphigus

Les pemphigus médico-induits (appelés aussi « pemphigus-like ») sont rares ou sous-diagnostiqués chez les carnivores domestiques (en particulier le chien) (110). Ils sont caractérisés par une guérison spontanée rapide (3 semaines) après l'arrêt de la prise du médicament (110).

Ce sont des troubles auto-immuns de la peau impliquant des Ac dirigés contre la matrice intercellulaire de la couche basale aboutissant à la séparation des cellules épidermiques (acantholyse) (2, 79). Ceci correspond donc à une hypersensibilité de type II (2, 79).

Ces troubles se manifestent par des désordres vésico-bulleux à pustuleux, érosifs à ulcérateurs de la peau et des muqueuses (2).

Il existe 4 types de pemphigus : le vulgaire, le végétant (très rare), le foliacé et l'érythémateux.

Le foliacé est le plus commun et le mieux documenté de tous les pemphigus chez les carnivores domestiques (surtout le chien) ; c'est aussi le seul dans la littérature à être provoqué chez les carnivores domestiques par certains antibactériens (ampicilline, pénicilline, céphalosporines, sulfamides potentialisées, doxycycline, céfalexine) (79, 80, 111, 127, 139).

Il est caractérisé par des érosions, des ulcérations et des croûtes épaisses de la peau et des jonctions cutanéomuqueuses ; l'absence de lésions de la bouche, l'épaississement diffus et la nature rugueuse des lésions de la peau tendent à le différencier du pemphigus vulgaire (2).

Ainsi, Mason et Day (81) ont rapporté en 1987 le cas d'un chat ayant reçu, suite à un accident de la voie publique, à 2 reprises en préopératoire de l'**amoxicilline** associée à **de l'acide clavulanique**, puis lors d'une troisième intervention chirurgicale, de l'**ampicilline** par voie orale pendant 5 jours. Dès le troisième jour de traitement *per os*, le chat a présenté une dermatite éruptive, purulente généralisée avec la présence de pustules folliculaires à plusieurs endroits. A l'arrêt du médicament, les lésions ont disparu. Le tableau clinique, la disparition des lésions à l'arrêt du traitement et les résultats histologiques et immunologiques (présence de cellules acantholytiques et d'IgG entre les kératinocytes au niveau des molécules de jonction donnant une image dite en « résille ») ont permis de poser le diagnostic de pemphigus foliacé médico-induit. A la vue du caractère structural très proche, cette allergie a été due à une sensibilisation croisée (sensibilisation due à l'amoxicilline et déclenchement dû à l'ampicilline).

De même, Prélaud *et al.* (111) ont rapporté en 1991 le cas d'un chat traité deux fois à 6 mois d'intervalle, pour une otite, avec des topiques différents mais toujours avec de la **doxycycline** (20mg *per os* 2 fois par jour). Une semaine après le début du deuxième traitement, les auteurs ont observé une aggravation des lésions avec une dermatite érosive, croûteuse, prurigineuse localisée à la face et aux jonctions cutanéomuqueuses (cavité buccale épargnée). L'arrêt du médicament et l'administration de prédnisolone ont permis un retour à la normale en 48 heures. La doxycycline a alors été redonnée par erreur par le propriétaire provoquant alors une rechute. Celle-ci, associée à la présence de cellules acantholytiques à l'histologie ainsi qu'aux résultats des tests allergologiques (test de dégranulation des basophiles positif vis à vis de la doxycycline 6 mois après), a permis de poser le diagnostic de pemphigus foliacé médico-induit par la doxycycline.

h) Dermatose lichénoïde

Ce sont des dermatoses rares, d'apparition brutale et caractérisées sur le plan clinique par des plaques nummulaires hyperkératosiques localisées préférentiellement sur les conques auriculaires en région inguinale (98, 110, 127). Le diagnostic est histiopathologique (110). Les lésions disparaissent spontanément à l'arrêt du traitement en cours mais cela peut être très long (plusieurs semaines) (110, 127). La **céfalexine** est parfois responsable de ce type de réaction cutanée chez le chien (110).

i) Photoallergie

Elle est beaucoup plus rare chez le chien que chez l'Homme ou les herbivores (110). Les lésions, photoaggravées, siègent sur les zones glabres, dépigmentées (110).

Contrairement à la phototoxicité qui se met en place dès le début du traitement, la réaction photoallergique commence entre 5 et 21 jours après le début de la prescription (79). L'énergie solaire favoriserait la fixation de la molécule aux protéines porteuses de l'organisme (79).

Certains antibactériens comme les **sulfamides** et les **tétracyclines** peuvent induire ce type de réaction (23, 35, 79, 134).

j) Autres manifestations cutanées

De nombreuses autres manifestations cutanées peuvent suivre l'administration d'antibactériens mais le caractère allergique au sens strict n'est pas toujours prouvé, d'autres phénomènes en sont parfois la cause :

- dermatite miliaire du chat caractérisée par une éruption papuleuse et papulo-croûteuse ayant un aspect sableux, sur la ligne du dos (de la base de la queue aux épaules), le cou et la tête et étant prurigineuse (intensité variable) ; elle est associée à l'utilisation de **céfalexine**, de **pénicilline**, d'**ampicilline** et de **sulfamides** (111, 112, 126) ;
- éruptions maculo-papulaires chez le chien (ressemblant à la dermatite miliaire du chat), typiquement érythémateuses, plus ou moins symétriques et présentant un prurit d'intensité variable, apparaissant sur le tronc de l'animal et dues à la **pénicilline**, à l'**amoxicilline/acide clavulanique**, aux **sulfamides** (127) ;
- folliculite perforante due aux **sulfamides** (79, 139) ;
- éruption eczématiforme due aux **sulfamides** (79, 139).

Bilan : L'allergie médicamenteuse doit être envisagée chez tout animal présentant des manifestations cutanées alors qu'il se trouve sous traitement. Cependant, les éruptions cutanées médicamenteuses d'origine allergique chez les carnivores domestiques, liées notamment à l'administration d'antibactériens, sont très variées et peuvent parfois mimer différentes réactions dont l'apparition ne relève pas toujours de mécanismes immunologiques. Il est donc essentiel de s'attacher à certains critères bien définis avant de conclure à l'existence d'un mécanisme allergique.

Les principales manifestation cutanées allergiques d'origine médicamenteuse dues aux antibactériens chez le chien et le chat sont résumées dans les tableaux 15 et 16.

Tableau 15 : Principales manifestations cutanées allergiques d'origine médicamenteuse dues aux antibactériens chez le chien (d'après (80, 98, 110, 115, 127)).

Manifestations cliniques	Antibactériens
Réactions anaphylactiques : choc, urticaire ou angioedème	Pénicilline, ampicilline, tétracyclines, céphalosporines, sulfonamides
Erythrodermie	Sulfamides, chloramphénicol
Erythrodermie (+/- exfoliative)	Sulfamides potentialisés, lincomycine, sulfadiazine
Dermite de contact	Néomycine
Photodermatose	Tétracyclines, sulfamides
Alopécie focale	Pénicilline, sulfamides potentialisés, amikacine
Alopécie et prurit focaux	Spiramycine, pénicilline
Eruption cutanée fixe	Ampicilline, amoxicilline/acide clavulanique, céfalexine
Erythème polymorphe	Sulfamides, céfalexine, amoxicilline, chloramphénicol, gentamicine, pénicilline
Nécrolyse épidermique toxique	Céfalexine, céphaloridine, pénicilline, ampicilline, sulfamides potentialisés
Vascularite	Ampicilline, sulfamides potentialisés, pénicilline, chloramphénicol
Pemphigus foliacé	Ampicilline, pénicilline, céphalosporines, sulfamides potentialisés
Dermite lichénoïde	Céfalexine

Tableau 16 : Principales manifestations cutanées allergiques d'origine médicamenteuse dues aux antibactériens chez le chat (d'après (111, 126)).

Manifestations cliniques	Antibactériens
Dermatite miliaire	Céfalexine, pénicilline, ampicilline, sulfamides
Urticaire	Pénicilline, ampicilline, tétracycline
Dermite de contact	Néomycine
Erythème polymorphe	Céfalexine, ampicilline, pénicilline
Nécrolyse épidermique toxique	Ampicilline, céphaloridine, céfalexine, pénicilline, hétacilline
Pemphigus foliacé	Ampicilline, amoxicilline/acide clavulanique, céfalexine, doxycycline, sulfamides potentialisés

Les réactions d'hypersensibilité dues à l'administration d'antibactériens aux carnivores domestiques sont donc extrêmement variées. Certaines molécules sont plus souvent incriminées que d'autres dans un certain type de symptomatologie (β -lactamines et choc anaphylactique, sulfamides et β -lactamines lors d'éruptions cutanées).

Le plus important dans la thérapeutique, à part les mesures d'urgence puis la gestion de l'allergie (traitement immunosuppresseur), est l'arrêt de tout traitement en cours suspecté d'être à l'origine de l'allergie. Plus tôt cet arrêt a lieu, meilleur en est le pronostic.

Les principales réactions toxiques d'origine immunologique induites par les antibactériens chez les carnivores domestiques sont résumées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Principales toxicités immunologiques des antibactériens chez les carnivores domestiques (d'après (110)).

Composé	Famille	Manifestations cliniques	Type de réaction et conséquences
Pénicilline	Béta-lactamines	Choc anaphylactique	Réaction de type I : choc vasoplégique immédiat
	Sulfamides	Perturbations sanguines	Réactions de type II : thrombopénie, anémie hémolytique et neutropénie
Céphalotine Pénicilline Amoxicilline	Béta-lactamines		
Triméthoprimé-sulfadiazine	Sulfamides	Manifestations articulaires, rénales	Réactions de type III : polyarthrite non septique du Doberman, glomérulonéphrite
Pénicilline Ampicilline Amoxicilline Céfalexine	Béta-lactamines	Manifestations cutanées	Réactions de type I : urticaire, angiœdème, érythrodermie
Néomycine Gentamicine	Aminosides		Réactions de type II : nécrolyse épidermique toxique, pemphigus
Doxycycline Oxytétracycline	Tétracyclines		Réactions de type III : vascularite, érythème polymorphe
	Sulfamides		Réactions de type IV : dermites de contact allergique, éruption cutanée fixe
Chloramphénicol			

L'administration d'antibactériens chez les carnivores domestiques peut de plus provoquer une toxicité microbiologiques se manifestant principalement, comme nous allons le voir dans la partie suivante, par des désordres digestifs.

C. TOXICITE MICROBIOLOGIQUE

Tout traitement antibactérien peut provoquer la rupture de l' « effet barrière », dû à l'action synergique de différentes espèces microbiennes autochtones dominantes, qui empêchent la prolifération des bactéries non dominantes ou exogènes (63). Cette rupture peut permettre l'installation de germes résistants, jusque-là réprimés, et parfois pathogènes (*Proteus*, salmonelles, staphylocoques, clostridies, *Candida*, ...) (4, 63).

1. Surinfections microbiennes

Le déséquilibre de la flore digestive avec surinfection secondaire concerne essentiellement les antibactériens à large spectre, avant tout les **tétracyclines**, les pénicillines du groupe A (**ampicilline**, **amoxicilline**) (2, 63, 64). Il est observé surtout après administration orale (**macrolides**, ampicilline, **aminosides**), mais parfois aussi après injection de molécules excrétées par voie biliaire (ampicilline, amoxicilline, **tétracyclines**) (2, 63). Ce déséquilibre semble être plus limité lors d'administration de doxycycline qui est moins absorbée (3, 72).

Chez les carnivores domestiques, les surinfections microbiennes sont favorisées par l'effet irritant, en particulier pour les **tétracyclines**, **macrolides** et **chloramphénicol** ; les manifestations cliniques sont, quand elles existent, de faible gravité pour ces espèces (diarrhée généralement bénignes avec fèces pâteuses, peu colorées, vomissements) et ne permettent pas toujours de faire la différence entre une simple irritation locale et un déséquilibre de la flore (cf. §IIA1) (35, 63, 64, 132, 145). Les **sulfamides** induisent aussi ce type de troubles (72, 138). L'utilisation d'un antibactérien à spectre étroit entraîne moins de perturbations de la flore qu'un antibactérien à large spectre qui est à réserver aux infections polymicrobiennes (4).

Chez l'Homme, des colites membraneuses dues à *Clostridium difficile* sont observées plus fréquemment avec certains antibactériens (**ampicilline**, **amoxicilline**, **clindamycine**...) ; cette affection est également décrite chez le chat et le chien (4, 10, 54, 60).

Les surinfections mycosiques se développent après utilisation prolongée d'antibactériens, notamment de **chloramphénicol** par voie orale chez le chien (14 jours de traitement chez le chien) et de **clindamycine** par voie orale chez le chat engendrant des désordres digestifs (17, 63, 85, 138). Chez le chien, il s'agit souvent d'une candidose digestive rendant la mastication douloureuse (64).

Elles peuvent aussi être extra-digestives, après un traitement général ; un certain nombre d'otites mycosiques sont favorisées par une antibiothérapie locale prolongée (aminosides) (2, 63). Les surinfections mycosiques constituent la principale conséquence du déséquilibre des flores saprophytes extra-digestives (63).

2. Troubles sanguins

Enfin, la suppression de la flore digestive impliquée dans la synthèse de la vitamine K, par des antibactériens à large spectre et/ou à cycle entérohépatique, peut induire une thrombocytopénie (**chloramphénicol, sulfamides, tétracyclines, sulfones...**) ainsi qu'une diminution de synthèse des facteurs de coagulation (cf. §IIA4) (2, 60, 63, 85). En cas de traitement prolongé, la supplémentation en vitamines est une précaution utile (2).

Remarque : une avitaminose B peut aussi être provoquée par les **tétracyclines**, le **chloramphénicol** et les **sulfamides** (2, 85).

3. Cas du nouveau-né

Au cours du premier mois de vie, l'antibiothérapie influence le développement de la microflore qui s'installe à cette période (26). Certains antibactériens, tels que l'**ampicilline**, la **cloxacilline**, le **métronidazole** et la **furazolidone** (et plus secondairement l'**amoxicilline**, les **tétracyclines**, la **lincomycine** et le **chloramphénicol**) sont connus pour diminuer l'« effet barrière », favorisant ainsi la colonisation du tube digestif par des germes éventuellement pathogènes (26).

Bilan : Ainsi, le risque d'accidents microbiologiques, même s'il n'engendre pas de graves conséquences chez les carnivores domestiques, impose un traitement de courte durée, tout particulièrement lors d'administration orale.

Nous finirons cette partie consacrée aux effets secondaires des antibactériens par les effets sur les examens de laboratoire.

D. EFFETS DES ANTIBACTERIENS SUR LES EXAMENS DE LABORATOIRE

Il existe un certain nombre d'effets secondaires des médicaments, et en particulier des antibactériens, sur les examens de laboratoire et qui ne sont pas nécessairement associés à un état préjudiciable de l'animal ; ces effets sont susceptibles d'entraîner des interprétations erronées des résultats obtenus (58, 131). Nous considérerons donc ces effets secondaires comme des interférences, au sens large, des antibactériens avec les examens de laboratoire, mais aussi comme des effets secondaires au sens « chronologique » du terme, puisqu'ils sont découverts par le clinicien dans un second temps.

On distingue deux types d'effet secondaire sur les examens sanguins et urinaires (131) :

- analytique : il concerne les perturbations du dosage d'un paramètre par le médicament ou par l'un de ses métabolites ; il s'agit de l'« interférence analytique » ;

- biologique : le médicament provoque les modifications d'un paramètre biologique par un mécanisme physiologique, pharmacologique ou toxicologique ; ceci constitue « les effets des médicaments sur les examens de la laboratoire » au sens strict.

1. Effets analytiques

Le médicament lui-même, ou un de ses métabolites, interfère au niveau des méthodes d'analyse de certains constituants sanguins et urinaires (58). Il s'agit en réalité d'artéfacts : le résultat obtenu à la suite de l'analyse est inexact (58).

Il existe différents mécanismes par lesquels les antibactériens peuvent interférer avec les techniques de dosage ; en effet les artéfacts peuvent être dus (131) :

- au médicament ou un de ses métabolites :
 - * ayant une structure proche de celle du composé à doser ;
 - * perturbant les réactions spectrophotométriques (coloration du xénobiotique identique ou opposée, fluorescence propre, induit un trouble ou un précipité) surtout quand les réactions se font en milieu très acide ou très alcalin ;
- aux propriétés chimiques du médicament, en général quand sa concentration est élevée (son pouvoir réducteur potentiel est souvent mis en cause) ;
- à la formation de complexes, à des modification du pH du milieu par le xénobiotique ;
- à l'action du xénobiotique sur les enzymes et les protéines en bloquant ou en modifiant certains sites utilisés pour les révéler.

En pratique, on suspecte l'existence d'artéfacts lorsque la valeur donnée par le laboratoire ne correspond pas au tableau clinique présenté par l'animal au moment de la prise de sang (18, 32).

2. Effets biologiques

Dans ce cas, la valeur annoncée par le laboratoire est réelle, et la modification correspond à un réel effet pharmacologique secondaire de l'antibactérien sur l'animal. Les mécanismes par lesquels les antibactériens peuvent conduire à de tels effets sont variés (18, 32, 131) :

- phénomène compétitif de fixation au niveau des protéines (exemple : déplacement des sites de liaison aux protéines vectrices par les sulfamides conduisant à une diminution du taux d'hormone thyroïdienne T₄) ;
- inhibition de la synthèse d'une substance de l'organisme ;

- augmentation de la synthèse des enzymes responsables du métabolisme du xénobiotique (induction) (exemple : **sulfamides**) ;

- action sur les mécanismes de sécrétion des paramètres dosés (exemple : les **aminosides**, néphrotoxiques, provoquent une augmentation de la sécrétion d'urée et de créatinine).

Avant de conclure quant à l'existence d'effets biologiques sur les analyses qu'il a réalisées, le clinicien doit (131) :

- connaître avec précision l'historique de l'animal (maladies antérieures, prises éventuelles de médicaments et notamment d'antibactériens, ...) ;

- vérifier qu'il ne s'agit pas d'une interférence analytique due au médicament ou à son métabolite ;

- vérifier les autres sources de variation (mauvaise prise de l'échantillon à analyser, mauvaise conservation de celui-ci, ...).

Les tableaux récapitulatifs 18 et 19 présentant les variations biochimiques sanguines, urinaires et hématologiques provoquées par les antibiotiques sont disponibles ci-après ; ils regroupent les artéfacts d'analyse ainsi que les conséquences associées aux actions réelles pharmacologiques des antibiotiques sur l'animal.

Tableau 18 : Modifications des paramètres de laboratoire sur les analyses d'urine suite à l'administration d'antibactériens (d'après (18)).

	Créatinine	Protéinurie	Glucosurie	Urobilinogène	Leucocyturie
Aminosides	↑	↑↑	↑	↑	↑↑
Céphalosporines		↑↑	↑↑		↑↑
Pénicillines		↑↑	↑↑		
sulfonamides		↑↑	↑↑	↑↑	
Nitrofuranes	↑		↑↑		
Tétracyclines		↑↑	↑↑		
chloramphénicol			↑↑	↓	

Légende : ↑ = valeur augmentée par action pharmacologique ; ↓ = valeur diminuée par action pharmacologique ; ↑↑ = valeur augmentée par interférence avec la méthodologie analytique ou les conditions de prélèvement ; ↓↓ = valeur diminuée par interférence avec la méthodologie analytique ou les conditions de prélèvement.

Tableau 19 : Modifications des principaux marqueurs en analyse sanguine suite à l'administration d'antibactériens (d'après (18, 32)).

	Urée	Créatinine	ALAT	ASAT	PAL	Bilirubine	Glucose	Cholestérol	Phosphore	Magnésium	Amylase	Lipase	Thyroxine	Erythrocytes et hémoglobine	Leucocytes	Plaquettes
Aminosides	↑	↑								↓						
Néomycine								↓								
Gentamicine		↑	↑	↑		↑									↓	
Céphalosporines		↑↑			↑	↑								↓	↓↓	↓
Chloramphénicol	∨													↓	↓	↓
Pénicillines		↑↑		↑	↑			↑						↓	↓↓	↓
Pénicilline G																
D-pénicillamine																
Sulfonamides			↑	↑	↑	↑					↑	↑	↓	↓	↑	↓
Tétracyclines	↑				↑↑	↑			∨		↑	↑		↓		
Chlortétracycline							↓									
Oxytétracycline					↑↑											
Erythromycine			↑	↑↑	↑										↑	
Polymyxine B	↑															
Novobiocine					↑	↑								↓	↓	
Colistine		↑														
Nitrofurantoïne	↑				↑↑	↑	↑									

Légende : ↑ = valeur augmentée par action pharmacologique ; ↓ = valeur diminuée par action pharmacologique ; ↑↑ = valeur augmentée par interférence avec la méthodologie analytique ou les conditions de prélèvement ; ↓↓ = valeur diminuée par interférence avec la méthodologie analytique ou les conditions de prélèvement ; ∨ = modification variable dépendant de la méthodologie analytique ; ALAT = alanine amino transférase ; ASAT = aspartate amino transférase ; PAL = phosphatases alcalines.

Bilan : Ainsi, face à des résultats incompatibles avec la clinique, le clinicien doit en premier lieu renouveler le prélèvement, afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'erreur de retranscription par le laboratoire. Si les résultats sont reproductibles, il convient de se pencher sur d'éventuelles autres sources d'erreurs dont l'influence d'une thérapeutique médicamenteuse notamment antibactérienne (32).

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous allons nous attacher à comprendre comment surviennent les incompatibilités médicamenteuses impliquant les antibactériens chez le chat et le chien.

III. INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES

L'utilisation concomitante de plusieurs principes actifs (dont au moins un est un antibactérien) peut provoquer des interactions qui peuvent être de trois ordres : pharmaceutiques, pharmacocinétiques et pharmacologiques. Ces interactions sont parfois à l'origine d'effets bénéfiques pour l'animal, aboutissant ainsi à une augmentation de l'activité thérapeutique, mais induisent aussi des effets non souhaitables dus à des incompatibilités médicamenteuses. Ce sont ces dernières qui vont nous intéresser dans cette troisième partie.

A. INCOMPATIBILITES PHARMACEUTIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. §IB2), ces incompatibilités sont d'ordre physico-chimiques et sont dues à l'association de deux médicaments (deux principes actifs ou un principe actif et un solvant) en dehors de l'organisme, dans la même seringue ou le même flacon sans précaution avant administration (5, 44, 63).

Rappelons que les interactions qui en résultent se manifestent de différentes manières : (cf. §IB2) (2, 5, 44, 63, 68, 85, 90, 114, 119) :

- la précipitation : transformation du principe actif le moins soluble en un corps solide insoluble dans la phase liquide lors du changement de pH (exemple : précipitation de l'**ampicilline sodique** lors de son mélange avec le **sulfate de gentamicine**) ;

- l'hydrolyse : scission d'une molécule biologique en ses différents constituants par fixation d'une molécule d'eau (exemple : **érythromycine** désactivée en milieu acide avec libération d'un ose, déshydratation et formation d'érythrolosamine) ;

- la chélation : formation dans l'organisme d'un complexe soluble et non toxique à partir d'une substance dite agent chélateur et d'un métal lourd (exemple : **tétracyclines** et sels de calcium) ;

- l'inactivation due au solvant : de par son pH (exemple : **pénicillines** et **céphalosporines** inactivées par les solutés glucosés trop acides) ; ou bien, par l'instabilité même de certains médicaments en solution aqueuse (exemple : **pénicillines**) ;

- l'oxydoréduction : ensemble comprenant des réactions couplées de perte et de gain d'électrons (photo-oxydation des **tétracyclines** par la riboflavine très réductible) ;

- l'inactivation par l'agent conservateur d'un soluté du médicament (exemple : bisulfite-**pénicillines**) ;

- l'inactivation par fixation d'un médicament sur l'autre (exemple : hydrolysats d'acides aminés et **tétracyclines**) ;

- inactivation par photo-oxydation due à certaines substances réductibles (exemple : riboflavine-**tétracyclines**).

L'apparition de ces interactions pharmaceutiques est fréquemment imprévisible ; les réactions nuisibles peuvent être évidentes mais souvent elles sont subtiles et non facilement dépistables (2). En effet, l'incompatibilité chimique ne produit pas de changement visible dans le mélange tandis que l'incompatibilité physique conduit à un changement visible pouvant prendre l'aspect d'un précipité, d'un trouble ou d'un changement de couleur ; cependant, certains précipités ne sont pas toujours visibles à l'œil nu (2, 5, 63).

De plus, les constituants impliqués dans de telles réactions in vitro peuvent comprendre les principes actifs mais aussi les véhicules, les stabilisants, les agents de correction, les antiseptiques, les solvants et les antioxydants (2). Même le type de récipient ou de bouchon (verre, plastique ou caoutchouc) peuvent jouer un rôle (2, 42). Les facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, l'agitation et les rayons ultraviolets peuvent également initier des réactions nuisibles dans les formulations improprement mélangées (2, 42). L'intervalle de temps entre le mélange des produits et leur administration peut également provoquer une inactivation d'ingrédients incompatibles (2).

Ces interactions peuvent conduire à une diminution, voire une perte d'activité des molécules administrées (44, 63).

De nombreuses incompatibilités physico-chimiques impliquant les antibactériens ont été reconnues et décrites. Les principales sont résumées dans les tableaux 20 et 21 et concernent les incompatibilités physico-chimiques des antibactériens avec les principaux solutés aqueux injectables et avec d'autres principes actifs sous forme de solutés injectables.

Tableau 20 : Incompatibilités physico-chimiques des antibactériens avec les principaux solutés aqueux injectables destinés à des perfusions (d'après (2, 34, 36, 44)).

Soluté	Antibactérien
Soluté chloruré	Céfalotine, novobiocine
Soluté glucosé	Benzylpénicilline, ampicilline, cloxacilline, méthicilline, oxytétracycline, chlortétracycline (chlorhydrate), kanamycine, novobiocine, sulfonamides
Soluté bicarbonaté	Benzylpénicilline, ampicilline, kanamycine, streptomycine, tétracyclines, tylosine, vincomycine (chlorhydrate)
Lactate de Ringer	Chlortétracycline (chlorhydrate), oxytétracycline (chlorhydrate), tétracycline (chlorhydrate), novobiocine
Soluté à base de Ca^{2+}	Sulfamides (chélation)
Soluté à base de Ca^{2+} , Mg^{2+} ou Al^{3+}	Tétracyclines, fluoroquinolones (chélation)

Tableau 21 : Incompatibilités physico-chimiques des antibactériens avec d'autres principes actifs sous forme de solutés injectables (d'après (44, 90, 113)).

Antibactérien	Incompatible avec
Pénicillines (sel sodique)	Tout composé acide en solution, nombreuses incompatibilités (ne doivent pas être mélangées avec d'autres préparations médicamenteuses), oxytétracycline, chlortétracycline, gentamicine
Ampicilline	Tétracyclines, vitamine B
Carbénicilline	Chloramphénicol, érythromycine, gentamicine, lincomycine, tétracycline
Gentamicine (sulfate)	Carbénicilline (et autres pénicillines semi-synthétiques), céphalosporines, sulfonamides, chloramphénicol (succinate), héparine sodique
Tylosine	Sels de calcium, hydrocortisone (hémisuccinate), tétracyclines, sulfonamides
Lincomycine	Pénicillines
Erythromycine	Sulfamides, tétracyclines, vancomycine, vitamine B
Polymyxines	Tétracyclines, prednisolone
Tétracyclines	Pénicillines, céphalosporines, chloramphénicol (succinate), érythromycine, nitrofuranes, polymyxine B, barbituriques, hydrocortisone (succinate), riboflavine (photo-oxydation), tylosine
Sulfonamides	Tout soluté acide, acépromazine (maléate)
Chloramphénicol (succinate)	Hydrocortisone (succinate), héparine sodique, chlorpromazine (hydrochlorure), carbénicilline, gentamicine (sulfate), pénicillines, érythromycine, polymyxine B, nitrofuranes, vitamine B et C

Bilan : Les incompatibilités pharmaceutiques sont donc très diverses. La règle générale pour éviter ces interactions directes est simplement de ne pas mélanger des préparations pharmaceutiques avant ou pendant leur administration, à moins d'être certain qu'aucune interaction préjudiciable ne peut se produire (2).

Des interactions sont aussi possibles une fois les médicaments administrés à l'animal. Elles se mettent en place au cours des différentes étapes marquant le cheminement des xénobiotiques dans l'organisme.

B. INCOMPATIBILITES PHARMACOCINETIQUES

Le devenir pharmacocinétique des antibactériens peut être modifié par l'administration simultanée d'autres médicaments. Les interactions médicamenteuses mises en jeu reconnaissent des mécanismes variés qui concerne l'absorption, la distribution, la biotransformation ou l'excrétion des antibactériens.

1. Au niveau de la résorption

Les interactions médicamenteuses concernent principalement, dans cette première étape du devenir des xénobiotiques administrés, les résorptions digestive et parentérale.

a) Résorption digestive

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. §IB2), le franchissement de la barrière digestive n'est possible que pour les molécules ayant une liposolubilité marquée et exclue donc le passage de molécules totalement hydrosolubles, neutres ou ionisables (2, 114). Le pH est essentiel puisqu'il influe sur l'équilibre des formes hydrosolubles et liposolubles (2, 114).

Le ralentissement, voire l'inhibition, de la résorption digestive des antibactériens par d'autres médicaments conduit à la diminution de la biodisponibilité de ces molécules ; il existe plusieurs mécanismes (5, 10, 34, 42, 63, 90, 104, 129) :

- toute modification de pH peut changer l'absorption digestive de l'antibactérien en ionisant ce dernier : ainsi, les antibactériens acides ont une absorption diminuée lors de l'alcalinisation du milieu (administration d'antiacide, de bicarbonate de soude) ; la modification du pH intestinal n'est pas un facteur décisif du fait de la très large surface d'absorption digestive et du séjour assez prolongé des médicaments dans le tube digestif ;

- toute modification de la mobilité gastro-intestinale conduit à une baisse d'absorption de l'antibactérien ; ainsi, les laxatifs et les anticholinergiques aboutissent, paradoxalement, aux mêmes effets : les premiers, en accélérant le transit, raccourcissent le temps de contact avec la muqueuse digestive, et les deuxièmes en inhibant au contraire le péristaltisme intestinal empêchent le brassage nécessaire à la mise en contact avec la muqueuse digestive ;

- l'administration de sels de calcium, d'ions d'aluminium ou de magnésium aux propriétés chélatrices conduit à l'inhibition de l'absorption digestive de certains antibactériens lors de leur administration simultanée ;

- certains antibactériens à large spectre perturbent la fonction normale de la muqueuse digestive diminuant ainsi l'absorption des autres prescrits en même temps ;

- une adsorption de l'antibactérien est possible avec divers composés (charbon, kaolin).

Les principales incompatibilités impliquant les antibactériens dans la baisse de résorption digestives chez les carnivores domestiques sont résumées dans le tableau 22.

Tableau 22 : incompatibilités des antibactériens avec d'autres médicaments et conséquences sur la résorption digestive (d'après (2, 5, 10, 34, 42, 63, 90, 104, 129, 143)).

Médicament 1	Médicament 2	Mécanisme d'action
Kaolin, pectine	Lincomycine, clindamycine, rifampicine	Absorption retardée ou réduite du médicament 2, du fait de son adsorption sur le médicament 1 dans le tractus gastro-intestinal
Charbon actif	Sulfonamides, nitrofuranes	
Antiacides, alcalinisants	Sulfonamides, tétracycline, nitrofurantoïnes, pénicillines	Augmentation du pH du milieu digestif par le médicament 1 donc ionisation et non absorption du médicament 2
Chélateurs (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}), antiacides contenant ces ions, bismuth	Tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline, lincomycine, fluoroquinolones	Absorption réduite du médicament 2 due à la formation de complexes dans le tractus gastro-intestinal
Sels ferreux	Tétracyclines	
Anticholinergiques et ganglioplégiques, analgésiques morphiniques, antidépresseurs tricycliques	Un grand nombre d'antibactériens	Diminution du péristaltisme intestinal donc durée d'attente augmentée du médicament 2 dans la lumière digestive qui risque alors une inactivation enzymatique (exemple : hydrolyse de l'érythromycine, de la pénicilline)
Laxatifs, cholinergiques, métoclopramide	Un grand nombre d'antibactériens	Augmentation du péristaltisme et donc diminution du temps de contact du médicament 2 avec la muqueuse intestinale et par conséquent de son absorption
Aminosides par voie orale (néomycine...)	Un grand nombre de médicaments (dont les anticoagulants oraux)	Inhibition de la fonction normale de la muqueuse intestinale par le médicament 1 (malabsorption empêchant la résorption digestive de la vitamine K notamment)

On peut éviter ces interférences en respectant un intervalle de temps entre les prises de médicaments (5).

b) Résorption parentérale

Elle nécessite une phase de dissolution dans la phase aqueuse du tissu conjonctif sous-cutané ou inter-musculaire (hydrosolubilité du médicament indispensable), et une phase de transport de l'eau extracellulaire jusqu'aux vaisseaux capillaires (cf. IB2).

Les solutions de gluconate de calcium et de sulfamides sodiques administrées en même temps peuvent former des gels dans la veine provoquant une embolie et une occlusion (2).

Le flux sanguin régional influence en partie la vitesse d'absorption du xénobiotique ; ainsi, l'utilisation concomitante de substance vasoconstrictrice (adrénaline et anesthésiques locaux) retarde l'absorption de l'antibactérien qui reste plus longtemps sur le site d'administration (2).

2. Au niveau de la distribution

Cette étape comporte deux phases : le transport sanguin et la répartition tissulaire. Nous avons vu que le xénobiotique est véhiculé sous deux formes : une forme libre, qui est la forme active, et une forme liée, notamment aux protéines (cf. §IB2) (90, 114).

Des interactions médicamenteuses faisant intervenir les antibactériens ont lieu par compétition sur les sites de fixation des protéines plasmatiques et altèrent donc leur distribution (90). Or, le fait de déplacer un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques peut se traduire par une potentialisation de son activité voire de sa toxicité, sa fraction libre toxique se trouvant ainsi augmentée (90).

Cette compétition est surtout observée entre médicaments acides du fait du nombre limité des sites de fixation sur l'albumine : les médicaments acides qui possèdent la plus grande affinité déplacent les agents moins fortement fixés (2, 90).

Les quelques exemples mentionnés dans le tableau 23 sont utiles pour mettre l'accent sur cette forme parfois dangereuse d'interaction pharmacocinétique.

Tableau 23 : Incompatibilités des antibactériens avec les autres médicaments et conséquences sur la fixation aux protéines plasmatiques (d'après (2, 5, 23, 114)).

Médicament fortement lié	Médicament déplacé	Effet de l'interaction
AINS	Sulfamides	Augmentation de l'activité et de la toxicité des sulfamides
Sulfamides	Pénicilline G, phénylbutazone, salicylates, phénytoïne	Augmentation de l'activité et de la toxicité des xénobiotiques déplacés
Ciproloxacine, norfloxacine, sulfamides	Anticoagulants oraux antivitamine K	Risque hémorragique

Outre les effets sur la distribution des médicaments qui peuvent résulter du déplacement à partir des sites de fixation aux protéines, les effets pharmacodynamiques d'un médicament peuvent modifier la distribution tissulaire d'un autre ; les exemples comprennent les altérations du débit cardiaque et les modifications de la perméabilité capillaire induite par les médicaments (2).

3. Au niveau des biotransformations

Les médicaments sont ensuite métabolisés principalement par le foie, en 2 phases successives (parfois en une seule) : la phase I de dégradation et la phase II de conjugaison (cf. §IB2) (103, 114). Rappelons que le chat est déficient en glucuronoconjugaison (relais pris par la sulfoconjugaison) et que le chien présente un défaut d'acétylation (cf. §1B1b). Les médicaments sont habituellement détoxifiés au cours de cette étape de biotransformation, mais dans certains cas, ils peuvent au contraire subir une augmentation de leur toxicité (biotoxification) (114).

Les incompatibilités médicamenteuses impliquant les antibactériens durant cette étape peuvent être à l'origine d'une augmentation de la toxicité d'un des médicaments impliqués. Elles se manifestent par des compétitions, des inductions ou des inhibitions métaboliques.

a) Compétitions métaboliques

Lorsque plusieurs molécules utilisent la même voie métabolique de détoxification, elles entrent en compétition ce qui augmente leur effet toxique dans l'organisme, en particulier lorsque leur indice thérapeutique est faible (103).

Ainsi, certaines fluoroquinolones (**enrofloxacin**, **pefloxacin** et **ciprofloxacin**) entrent en compétition avec la théophylline lors de la déméthylation de cette dernière qui voit alors sa concentration plasmatique augmenter (2, 12, 34, 116, 129). Les effets secondaires dus à la théophylline (stimulation du système nerveux central, tachycardie) apparaissent dans les 24 heures et persistent jusqu'à 5 jours après arrêt de l'administration des deux composés (116).

b) Inductions métaboliques

Un médicament, appelé inducteur enzymatique, peut altérer le métabolisme d'un second médicament par stimulation (induction) des systèmes enzymatiques microsomaux ; on observe alors un effet diminué dans le temps du second médicament qui est biotransformé plus rapidement (cf. §IB2) (2, 63).

Cependant, dans le cas où les promédicaments sont convertis par transformation métabolique en des composés actifs, le processus d'activation étant facilité, les effets toxiques peuvent devenir évidents (2, 42).

Les agents inducteurs doivent être administrés plusieurs fois pendant plusieurs jours pour stimuler au maximum l'activité des enzymes microsomaux (2). Une sélection des médicaments qui induisent des enzymes microsomaux et qui impliquent les antibactériens est listée dans le tableau 24.

Tableau 24 : Incompatibilités médicamenteuses impliquant les antibactériens et une activité d'induction métabolique hépatique (d'après (2, 33, 63, 64, 90, 103)).

Médicament inducteur	Augmentation de la biotransformation de
Anticonvulsivants (phénobarbital et barbituriques en général, phénytoïne...)	Minocycline, doxycycline Sulfamides hypoglycémiants
Rifampicine	Sulfamides hypoglycémiants Anticoagulants oraux Digoxine, digitoxine Estrogènes-progestatifs Glucocorticoïdes anti-inflammatoires

c) Inhibitions métaboliques

Certains médicaments sont en mesure d'inhiber la biotransformation d'autres médicaments ; le mécanisme implique habituellement une inhibition enzymatique compétitive et, par opposition à l'induction, elle apparaît immédiatement après que l'inhibiteur a interagi avec l'enzyme (2, 63). Ils peuvent provoquer une toxicité redoutable en favorisant une augmentation des concentrations sanguines et du temps de persistance dans l'organisme des molécules non biotransformées, en particulier lorsque ces dernières ont un indice thérapeutique faible (103).

Bien que l'effet puisse être observé rapidement, dans certains cas plusieurs jours peuvent passer avant que la preuve clinique de la réduction du métabolisme du médicament par l'inhibition des enzymes microsomaux (ou d'autres) devienne apparente (2).

Le **chloramphénicol** inhibe la biotransformation d'un certain nombre de médicaments (salicylés, barbituriques, phénytoïne, hydantoïne, codéine, AINS, digoxine), par inhibition des enzymes microsomaux de phase I ; ceci doit entraîner des réajustements de posologie de ces derniers afin d'éviter les risques liés à des surdosages (2, 63, 145). Ainsi, à dose thérapeutique (30-50 mg/kg) il prolonge le temps d'anesthésie au pentobarbital chez le chien et le chat (temps de sommeil multiplié par 3 chez le chat) (35, 64). Par ce même processus, il augmente la demi-vie de la phénytoïne de 3 à 15 heures chez le chien, et retarde l'excrétion de la digoxine (63).

Les autres inhibiteurs des enzymes microsomaux d'importance clinique comprennent les **sulfamides**, l'**érythromycine**, les **aminosides**, la **colistine**, certaines **quinolones**, les **tétracyclines**, la quinidine, la morphine, la prednisone et les phénols. Les principaux figurent dans le tableau 25.

Tableau 25 : Incompatibilités médicamenteuses impliquant les antibactériens et une activité d'inhibition métabolique hépatique chez les carnivores domestiques (d'après (2, 35, 63, 93, 103, 130)).

Médicament inhibiteur	Diminution de la biotransformation de
Chloramphénicol	Salicylés, barbituriques, phénytoïne, hydantoïne, codéine, AINS, digoxine
Sulfamides	Phénytoïne, hydantoïne
Erythromycine	Anticonvulsivants, théophylline, carbamazépine, cyclosporine, digoxine, cisapride
Colistine	Anesthésiques généraux
Aminosides	Anesthésiques généraux

4. Eliminations urinaire et biliaire

Les interactions médicamenteuses impliquant les antibactériens peuvent influencer l'efficacité des organes impliqués dans l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de telles interactions.

a) Elimination urinaire

C'est le mode d'élimination le plus important ; il fait intervenir successivement la filtration glomérulaire passive, la sécrétion tubulaire active et la réabsorption tubulaire passive (cf. §IB2) (114). L'élimination urinaire peut être altérée par des interactions médicamenteuses dont les mécanismes d'action sont les suivants (2, 5) :

- tout médicament qui modifie le flux sanguin rénal peut modifier la clairance d'autres médicaments en altérant la filtration glomérulaire et également les processus de transport tubulaire :

- * une ischémie rénale induite par des agents vasoconstricteurs inhibe l'excrétion rénale des médicaments et/ou de leurs métabolites dont l'activité voire la toxicité agissent plus longtemps dans l'organisme ;

- * un flux sanguin rénal augmenté par des diurétiques favorise généralement l'excrétion rénale des médicaments et/ou de leurs métabolites ;

- les modifications du pH urinaire modifient la vitesse d'excrétion rénale principalement lorsque le pKa du médicament est dans les limites du pH urinaire ; en effet, le degré d'ionisation des acides et des bases change ce qui facilite ou entrave leur réabsorption par les tubules :

- * les agents alcalinisant les urines (autour de pH 7,4-8) diminuent la demi-vie des acides faibles car il y a une augmentation de leur forme ionisée ;

- * les agents acidifiant les urines diminuent celle des bases ;

- les modifications du pH urinaire conduisent aussi à des changements physiques des molécules (exemple : précipitation),

- les transporteurs responsables du transport tubulaire des médicaments ont une capacité limitée et une compétition pour la sécrétion peut avoir lieu entre des ions organiques semblables ; les anions (acides) sont en compétition avec les anions, et les cations (basiques) avec les cations pour les sites de transport.

Le tableau 26 présente les principales incompatibilités médicamenteuses ayant des conséquences sur l'élimination urinaire des xénobiotiques impliqués (dont au moins un est un antibactérien).

Tableau 26 : Incompatibilités des antibactériens avec les autres médicaments : mécanismes et conséquences sur leur élimination urinaire (d'après (2, 62, 63, 87, 105, 147)).

Médicament 1	Médicament 2	Mécanismes et conséquences
Agents vasoconstricteurs	Tous les antibactériens	Ischémie rénale diminuant l'élimination du médicament 2 dont l'activité, voire la toxicité sont augmentées
Diurétiques	Tous les antibactériens	Augmentation de l'élimination du médicament 2 et donc baisse de son activité
Pénicillines, céphalosporines, sulfamides, acétazolamide, AINS, furosémide, métabolites de phase II	Pénicillines, céphalosporines, sulfamides, acétazolamide, AINS, furosémide, métabolites de phase II	Compétition pour les transporteurs tubulaires et donc baisse d'élimination des médicament 2 avec potentialisation de leurs effets toxiques
Furosémide	Gentamicine, kanamycine	
Agents acidifiants : acide ascorbique, méthionine, phosphate acide de Na et chlorure d'ammonium	Acides faibles	Augmentation de la réabsorption et donc de l'activité, voire la toxicité, de 2
	Bases faibles	Augmentation de la forme ionisée de 2 donc augmentation de son élimination et baisse de son activité
	Fluoroquinolones, sulfamides	Précipitation dans les reins de 2 induisant de graves lésions
Agents alcalinisants : bicarbonate de Na, citrate de Na, acétate de Na, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acides faibles	Augmentation de la forme ionisée de 2 donc augmentation de son élimination et baisse de son activité
	Bases faibles	Augmentation de la réabsorption et donc de l'activité, voire la toxicité, de 2

b) Élimination biliaire

Les interactions médicamenteuses associées à l'excrétion biliaire semblent être relativement peu importantes. Les agents antimicrobiens à large spectre (néomycine, sulfamides) actifs dans l'appareil digestif, peuvent toutefois modifier le cycle entérohépatique normal en empêchant l'hydrolyse bactérienne des médicaments conjugués dans les voies digestives potentialisant ainsi leur toxicité éventuelle dans le cas où l'hydrolyse joue un rôle dans leur détoxification (2).

Bilan : Les incompatibilités pharmacocinétiques impliquant les antibactériens chez les carnivores domestiques concernent donc un très grand nombre de molécules et doivent être connues du clinicien afin d'éviter tout accident médicamenteux, mais aussi dans le but d'éviter toute baisse d'activité des principes actifs administrés.

Enfin, les interactions médicamenteuses peuvent aussi concerner les récepteurs cellulaires, aboutissant notamment à une potentialisation des effets toxiques.

C. INCOMPATIBILITES PHARMACOLOGIQUES

La toxicité des antibactériens est augmentée lorsque sont associés un et *a fortiori* deux antibactériens toxiques et un autre produit qui en retarde l'élimination (par exemple néphrotoxicité accrue lors de l'association d'un antibactérien néphrotoxique et de l'acide éthacrynique) ou qui présente une toxicité identique (2, 63, 102).

En effet, l'interaction peut schématiquement se produire au niveau d'un même récepteur, donnant lieu à un mécanisme compétitif, et au niveau de récepteurs différents sur un même organe conduisant à un effet additif (5).

L'association d'antibactériens ayant une même toxicité vis à vis d'un organe est déconseillée, voire à proscrire (exemple de la néphrotoxicité : association de deux **aminosides**, d'un aminoside et d'un **antibiotique polypeptidique**) (cf. §IIA2). Quant aux toxicités synergiques entre les antibactériens et divers autres traitements, les principales figurent dans le tableau 27.

Tableau 27 : Principales toxicités synergiques entre certains antibactériens et divers autres traitements (d'après (2, 5, 9, 35, 77, 84, 90, 91, 102, 105)).

Médicament	Potentialisé par/effet additif avec	Toxicité synergique
Aminosides	Furosémide, acide éthacrynique, AINS, corticoïdes, amphotéricine B	Néphrotoxicité
	Furosémide, acide éthacrynique	Ototoxicité
	Anesthésiques généraux (halothane et thiopental en particulier), curares, agents bloquants neuromusculaires	Effets neuromusculaires et cardiovasculaires potentialisés, apnée
Céfaloridine	Furosémide, acide éthacrynique	Néphrotoxicité
Chloramphénicol	Amphotéricine B, azathioprine, cisplatine, vincristine, lévamisole	Toxicité hématologique
Lincomycine Clindamycine Polymyxines	Anesthésiques généraux Myorelaxants squelettiques	Blocage neuromusculaire
Tétracyclines	Anesthésiques généraux Myorelaxants squelettiques	Blocage neuromusculaire
	Méthoxyflurane	Néphrotoxicité
Rifampicine	Griséofulvine, paracétamol	Hépatotoxicité

Bilan : Les incompatibilités pharmacologiques concernent un grand nombre d'antibactériens. Il est essentiel de connaître ces interactions qui peuvent être mortelles pour l'animal, en particulier lorsque celui-ci présente avant tout traitement une affection altérant le bon fonctionnement de certains de ses organes (insuffisance rénale, hépatique, maladie cardio-vasculaire, ...).

Ainsi, les interactions médicamenteuses, lors d'utilisation d'antibactériens, sont rares ; cependant il importe, par précaution, d'administrer séparément les différents médicaments prescrits, même lors de thérapeutique de réhydratation menée parallèlement, et d'éviter l'administration concomitante d'antibactériens et d'anesthésiques (63). Enfin, il est important de tenir compte de l'état physiologique de l'animal afin de ne pas aggraver son état par des interactions pharmacocinétiques ou pharmacologiques qui pourraient s'avérer très néfastes, voire mortelles, pour lui (administration de deux médicaments néphrotoxiques chez un insuffisant rénal par exemple).

CONCLUSION

Les antibactériens, aujourd'hui largement utilisés par les vétérinaires chez les carnivores domestiques, ont généralement un bon indice de sécurité, faisant d'eux une classe thérapeutique assez sûre d'emploi. Cependant, les effets secondaires et les incompatibilités de ces médicaments sont divers et variés.

Les principaux effets secondaires sont liés à un surdosage souvent dû à des conditions d'utilisation maladaptées et qui conduisent à des toxicités directes d'organes (néphrotoxicité, hépatotoxicité, ...). Mais il existe aussi des effets immunologiques (troubles cutanés principalement) et microbiologiques, ainsi que des effets secondaires sur les examens de laboratoire.

Le praticien ne peut se permettre d'ignorer ces effets indésirables, de même que les interactions de cette classe thérapeutique avec d'autres médicaments susceptibles d'en augmenter la toxicité.

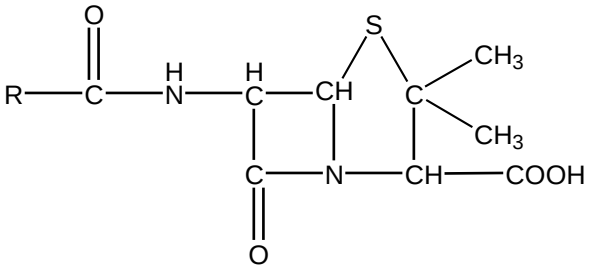
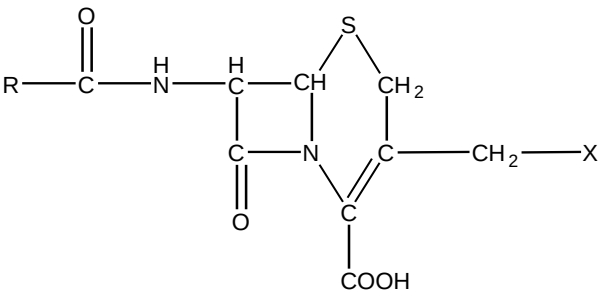
Si à l'heure actuelle, la plupart de ces effets secondaires ont fait l'objet de publications, les statistiques restent cependant trop rares. De plus, ces effets sont parfois inexpliqués et demeurent encore ignorés de trop de praticiens.

C'est pourquoi, il est essentiel, pour une meilleure connaissance de ces effets, que les vétérinaires fassent connaître au réseau de pharmacovigilance, aujourd'hui bien organisé en France, les cas impliquant les antibactériens auxquels ils sont confrontés dans leur pratique quotidienne.

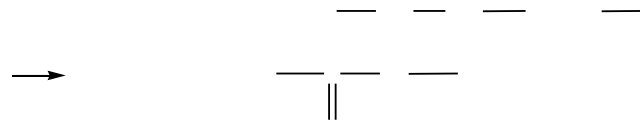
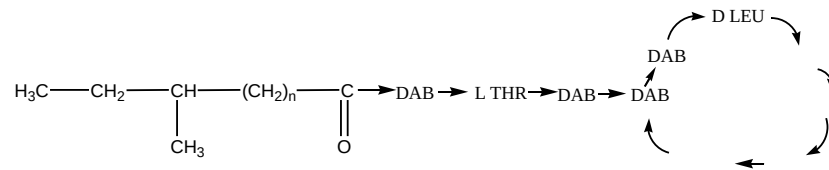
L'élaboration de ce réseau de pharmacovigilance va être achevée début 2002 par la mise en place de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire chargée entre autre d'expertiser et d'évaluer les effets indésirables des médicaments vétérinaires. Ceci permettra certainement une meilleure connaissance des effets secondaires des médicaments, en particulier des antibactériens.

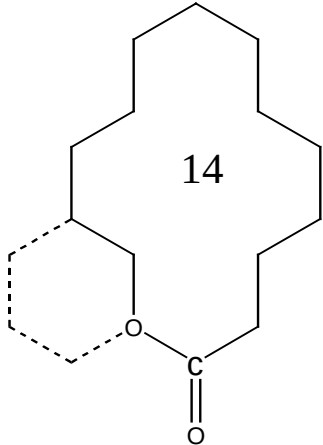
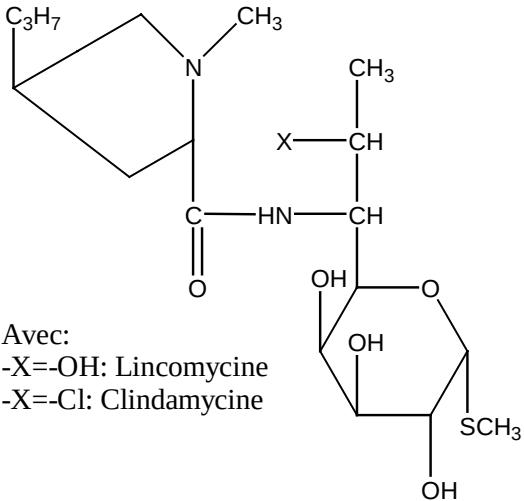
ANNEXE

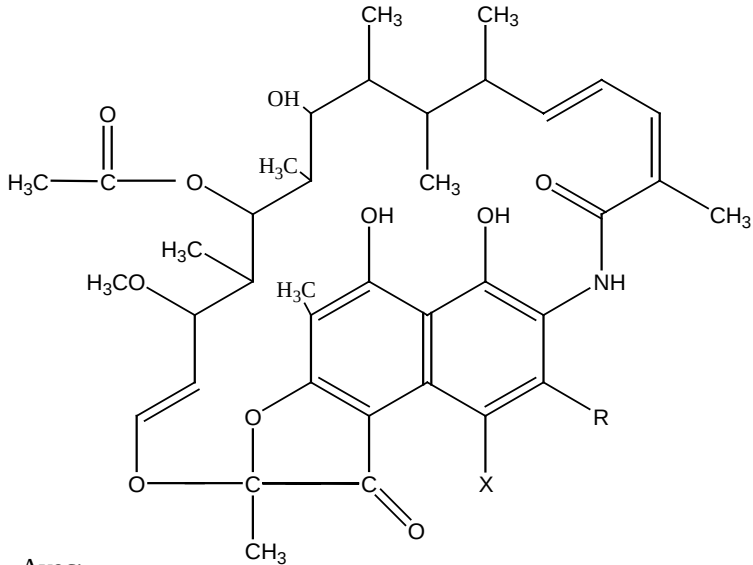
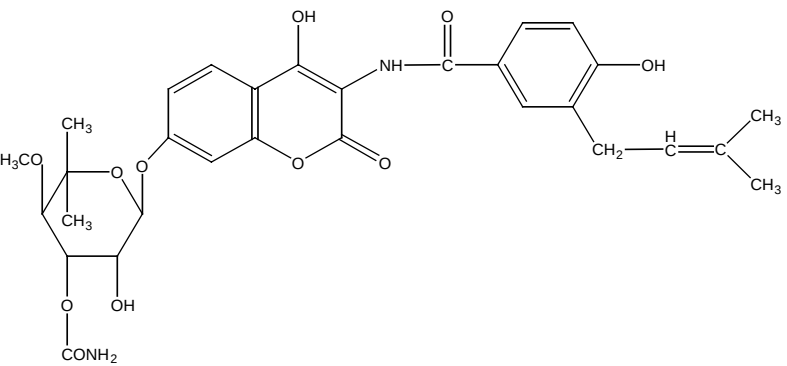
Famille et structure générale des antibactériens cités dans la thèse et exemples de spécialités vétérinaires destinées aux carnivores domestiques (d'après (85, 87)).

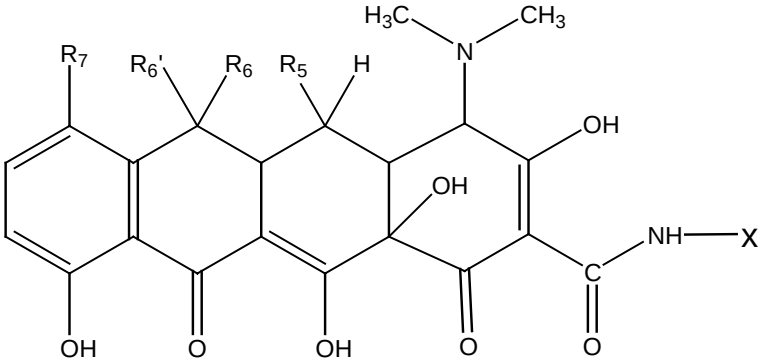
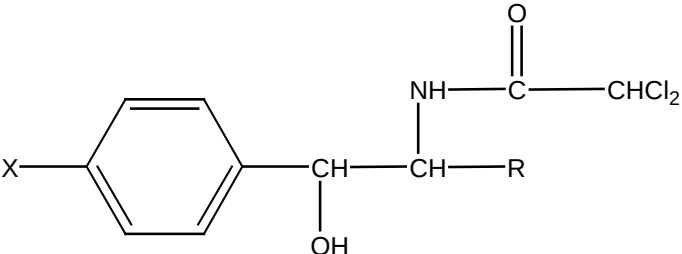
Famille	Structure générale	Principes actifs	Spécialités vétérinaires destinées aux carnivores domestiques
Pénicillines	 Avec: -R : radical le plus souvent aromatique	Pénicilline G Ampicilline Amoxicilline Carbénicilline Ticarcilline Hétacilline Oxacilline Cloxacilline Dicloxacilline	Cortexiline[®], Duphapen[®] LA, Dépocilline[®], Extencilline[®] Ampidog[®], Ampicat[®], Ampicoline[®], Sodibio[®] Amoxival[®], Clamoxyl[®], Duphamox[®] LA, Synulox[®]
Céphalosporines	 Avec: -R : radical aromatique ou hétérocyclique -X : radical aliphatique	Céfalexine Céfalotine Céfalaridine Céfazoline	Rilexine[®], Therios[®]

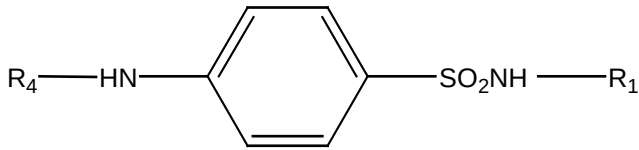
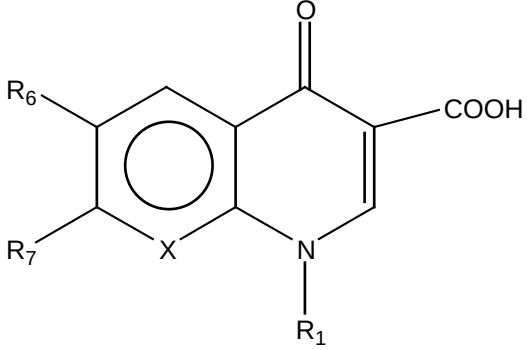
Antibiotiques
polypeptidiques

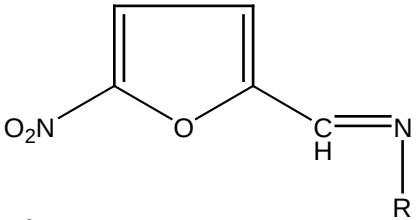
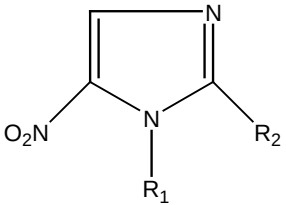


Macrolides	Hétéroside résultant de l'association d'oses (l'un au moins étant aminé) avec une aglycone macrocyclique lactonique, à 14 ou 16 atomes, dont la structure est la suivante: 	Spiramycine Tylosine Erythromycine Oléandomycine Josamycine Tilmicosine	Buccoval[®], Spiraphar[®], Stomorgyl[®] Tylan[®]
Lincosamides	 Avec: -X=-OH: Lincomycine -X=-Cl: Clindamycine	Lincomycine Clindamycine	Lincocine[®], Linco-spectin[®] Antirobe[®]

Rifamycines	 Avec: -R : radical le plus souvent hétérocyclique -X : groupement non cyclique	Rifamycine Rifampicine	
Novobiocine		Novobiocine	

Tétracyclines	 Avec: -R : radical non cyclique -X : radical aliphatique ou hétérocyclique	Tétracycline Chlortétracycline Oxytétracycline Doxycycline Méthacycline Minocycline Déméclocycline	Clémicine [®] , Tétracyclinol [®] , Tétraval [®] Orospray [®] Centroxyline [®] , Duphacycline [®] , Terramycine [®] Ronaxan [®] , Doxyval [®]
Phénicols	 Avec: -X=-NO₂ et -R=-CH₂OH : Chloramphénicol -X=-NO₂ et -R=CH₂OH : Thiamphénicol	Chloramphénicol Thiamphénicol	Cortanmycétine [®] , Cysticat [®] , Lacrybiotic [®] , Ophtalon [®] Négérol [®]

Sulfamides	 Avec: -R1 et R4 : radicaux aliphatiques ou hétérocycliques	Sulfaguanidine Sulfadimidine Sulfadiméthoxine Sulfaméthoxypyridazine Sulfaméthoxazole Sulfaquinoxaline Sulfathiazole Sulfadiazine Sulfamérazine	Bieskadog[®], Canidiarix[®], Félidiarix[®], Intestidog[®] Amphoprim[®], Vêto-biocyne[®] Sulfalon[®], Zaquilan[®] Septotryl[®], Sulfaméthox[®] Canibioprim[®], Sultrian[®]
Quinolones		Fluméquine Enrofloxacin Marbofloxacin Orbifloxacin Acide nalidixique Acide oxolinique Acide pipémidique Norfloxacin Péfloxacin Ciprofloxacin Difloxacin	Flumiquil[®] Baytril[®] Marbocyl[®] Orbax[®]

Nitrofuranes	 Avec: -R : radical aliphatique ou hétérocyclique	Nitrofurantoïne Nitrohydantoïne Furazolidone	Cystidog [®]
Nitro-imidazoles	 Avec: -R : radical aliphatique	Métronidazole	Stomorgyl [®] , Buccoval [®]

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS H.R. : Acute adverse effects of antibiotics. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1975, **166**(10), 983-987.
2. AMSTUTZ H.E., ARMOUR J., BLOOD D.C. *et al.* *Manuel Vétérinaire Merck*. 1^{ère} éd. française. Paris : Editions d'Après, 1996, 1625p.
3. ARONSON A.L. : Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1980, **176**(2), 1061-1068.
4. ARPAILLANGE C. : Antibiothérapie et pathologie digestive chez les carnivores domestiques. *Point Vét.*, 1997, **28**, n° spécial Thérapeutique des carnivores domestiques, 31-42.
5. AULAGNER G., CALOP J. : *Incompatex. Guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications*. 10^{ème} éd. Paris : SEMP, 1998, 1113p.
6. AUZEPY P., MANIGAND G. : *Accidents des médicaments*. Paris : Edition Markeleng, 1990, 446p.
7. BAGGOT J.D., LING G.V., CHATFIELD R.C. : Clinical pharmacokinetics of amikacin in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**(8), 1793-1796.
8. BEECHINOR J.G., ARTHUR N. : Report of suspected adverse drug reactions to veterinary medicinal products : 1998. *Irish Vet. J.*, 1999, **52**(7), 375-376.
9. BONNET J.M., GOY-THOLLOT I. : Du bon usage des diurétiques chez les carnivores domestiques. *Point Vét.*, 1997, **28**, n° spécial Thérapeutique des carnivores domestiques, 139-150.
10. BOOTHE D.M. : The practical aspects of treating bacterial infectious in cats. *Vet. Med.*, 1989, **84**(9), 884, 885, 888-892, 894-898, 900, 902-904.
11. BOOTHE D.M. : Drug therapy in cats : a therapeutic category approach. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **196**(10), 1659-1669.
12. BOOTHE D.M. : Fluorinated quinolones : use and misuses. *In* : BONAGURA J.D, KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, 41-48.
13. BOUSQUET-MELOU A., CESTER C.C., SERTHELON J.P. *et al.* : Pharmacodynamic study of the potential epileptic effect of combination therapy with marbofloxacin-tolfenamic acid in the dog. *In* : *Proceedings of the seventh European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress*. Madrid, Spain, 6-10 july 1997. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1997, **20**(Supp. 1), 186.

14. BREITSCHWERDT E.B., PAPICH M.G., HEGARTY B.C. *et al.* : Efficacy of doxycycline, azithromycin, or trovofloxacin for treatment of experimental rocky mountain spotted fever in dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, **43**(4), 813-821.
15. BROOKS M., CATALFAMO J.L. : Platelet disfunction. *In* : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, 442-447.
16. BUNCH S.E. : Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1993, **23**(3), 659-670.
17. Bureau des médicaments vétérinaires : Réactions médicamenteuses indésirables présumées qui ont été signalées au Bureau des médicaments vétérinaires. *Can. Vet. J.*, 1995, **36**(5), 323-327.
18. BURKHARD M.J., MEYER D.J. : Causes and effects of interference with clinical laboratory measurements and examinations. *In* : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 1995, 14-20.
19. BURKHARDT J.E., HILL M.A., CARLTON W.W. *et al.* : Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature Beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet. Pathol.*, 1990, **27**, 162-170.
20. BURKHARDT J.E., HILL M.A., CARLTON W.W. : Ultrastructural changes in articular cartilages of immature Beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet. Pathol.*, 1992, **29**, 230-238.
21. CAMPBELL B.G., ROSIN E. : Optimal gentamicin dosage regimen in dogs. 27th Annual Meeting, American College of Veterinary Surgeons, Miami, Florida, november 1992. *Vet. Surg.*, 1992, **21**, 385.
22. CAMPBELL K.L. : Immune-mediated drug reactions. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1991, **6**(4), 273-277.
23. CAMPBELL K.L. : Sulphonamides : updates on use in veterinary medicine. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 205-215.
24. CHABANNE L., FOURNEL C. : Les examens en immuno-hématologie. Exploration biologique des affections sanguines à médiation immune. *Point Vét.*, 1997, **28**, n° spécial Thérapeutique des carnivores domestiques, 107-114.
25. CHASTANT S. : Anti-infectieux et reproduction chez les carnivores domestiques. *Point Vét.*, 1997, **28**, n° spécial Thérapeutique des carnivores domestiques, 61-68.
26. CHASTANT S. : L'antibiothérapie du nouveau-né. *Point Vét.*, 1997, **28**, n° spécial Thérapeutique des carnivores domestiques, 69-70.
27. CLARKE P.B. : Acute allergic response to penicillin. *Vet. Rec.*, 1960, **72**(46), 1054.

28. CRIBB A.E. : Idiosyncratic reactions to sulfonamides in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **195**(11), 1612-1614.
29. CRIBB A.E., SPIELBERG S.P. : An *in vitro* investigation of predisposition to sulphonamide idiosyncratic toxicity in dogs. *Vet. Res. Commun.*, 1990, **14**(3), 241-252.
30. CURTIS C. : Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats. Part 2. *In Pract.*, 1999, **21**(8), 448-454.
31. DAVENPORT D.J., CARAKOSTAS M.C. : Platelet disorders in the dog and cat. Part I : physiology and pathogenesis. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1982, **4**(9), 762-772.
32. DAVIS L.E. : Drug-related diagnostic errors. *In* : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy IX Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 1986, 183-187.
33. DOW S.W., PAPICH M.G. : An update on antimicrobials : new uses, modifications , and developments. *Vet. Med.*, 1991, **86**(7), 707-711, 714-715.
34. EL BAHRI L., BLOUIN A. : Fluoroquinolones : a new family of antimicrobials. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1991, **13**(9), 1429-1433.
35. ENGLISH P.B. : Antimicrobial chemotherapy in the dog. III. Possible adverse reactions. *J. Small. Anim. Pract.*, 1983, **24**, 423-436.
36. ENRIQUEZ B., MAILHAC J.M. : Les solutés en médecine vétérinaire. *Rec. Méd. Vét.*, 1985, **161**(3), 205-223.
37. ERIKSSON A., KAARTINEN L. : The rational use of antibiotics in the treatment of grave bacterial disease in the dog. *Eur. J. Companion Anim. Pract.*, 1997, **7**(2), 75-81.
38. FELDMAN B.F. : Disorders of platelets. *In* : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 1989, 457-464.
39. FITCH R., MOORE M., ROEN D. : A warning to clinicians : metronidazole neurotoxicity in a dog. *Prog. Vet. Neurol.*, 1991, **2**(4), 307-309.
40. FOX L.E., FORD S., ALLEMAN A.R. *et al.* : Aplasic anemia associated with prolonged high-dose trimethoprim-sulfadiazine administration in two dogs. *Vet. Clin. Pathol.*, **22**(3), 89-92.
41. GIGER U., WERNER L.L., MILLICHAMP N.J. *et al.* : Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman Pinschers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **186**(5), 479-484.
42. GILMAN A.G., GOODMAN L.S., RALL T.W. *et al.* : Appendix III : Drug interactions. *In* : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York : Mc Millan Publishing Co, 1985, 1734-1736.
43. GLAZE M.B. : Ocular allergy. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1991, **6**(4), 296-302.

44. GOGNY M., PUYT J.D., PELLERIN J.L. : Incompatibilités physico-chimiques. *In : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. 11^{ème} éd. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 2001, 231-232.
45. GOGNY M., PUYT J.D., PELLERIN J.L. : Interactions médicamenteuses. *In : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. 11^{ème} éd. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 2001, 233-234.
46. GOOKIN J.L., RIVIERE J.E., GILGER B.C. *et al.* : Acute renal failure in four cats treated with paromomycin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1999, **215**(12), 1821-1823.
47. GOOKIN J.L., TREPANIER L.A., BUNCH S.E. : Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1999, **214**(7), 1028-1031.
48. GREENE C.E., LAPPIN M.R., MARKS A. : Effect of clindamycin on clinical, hematological, and biochemical parameters in clinically healthy cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1992, **28**, 323-326.
49. GUAGUERE E., MULLER A., MAGNOL J.P. : Lésions cutanées associées à des maladies internes chez le chien. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1997, **32**, 275-289.
50. HADDAD L.M., HERMAN S.M. : Antibiotics. *In : HADDAD L.M., SHANNON M.W., WINCHESTER J.F., editors. Clinical Management of Poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998, 700-705.
51. HALL I.A., CAMPBELL K.L., CHAMBERS M.D. *et al.* : Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1993, **202**(12), 1959-1962.
52. HALL J.A., CAMPBELL K.L. : The effect of potentiated sulfonamides on canine thyroid function. *In : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. Kirk's Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 1995, 595-597.
53. HANDAGAMA P., FELDMAN B.F. : Thrombocytopenia and drugs. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1988, **18**(1), 51-65.
54. HARARI J., LINCOLN J. : Pharmacologic features of clindamycin in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **195**(1), 124-125.
55. HARVEY R.G. : Possible sulphadiazine-trimethoprim induced polyarthritis. *Vet. Rec.*, 1987, **120**(22), 537-538.
56. HARVEY R.G., HUNTER P.A. : The properties and use of penicillins in the veterinary field, with special reference to skin infections in dogs and cats. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 177-186.
57. HERIPRET D. : Hypothyroïdie canine : le diagnostic et ses difficultés. *Point Vét.*, 2000, **31**, n° spécial Endocrinologie clinique des carnivores domestiques, 87-93.

58. HEUSGHEM C., LECHAT P. : *Les effets indésirables des médicaments*. Paris : Masson et Compagnie, 1973, 883p.
59. IHRKE P.J., PAPICH M.G., DEMANUELLE T.C. : The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 193-204.
60. JACOBS G., LAPPIN M., MARKS A. *et al.* : Effect of clindamycin on factor-VII activity in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**(3), 393-395.
61. JONGH O., REGNIER A. : Les effets indésirables des médicaments en ophtalmologie vétérinaire. *Point Vét.*, 1998, **29**(191), 37-45.
62. JOSEPH-ENRIQUEZ B., BOULOUIS H.J. : Pharmacocinétique des anti-infectieux. *Rec. Méd. Vét.*, 1990, **166**(3), 205-223.
63. JOSEPH-ENRIQUEZ B., KOLF-CLAUW. : Toxicité des anti-infectieux chez les animaux de compagnie. *Rec. Méd. Vét.*, 1990, **166**(3), 225-237.
64. KECK G. : Accidents médicamenteux liés aux anti-infectieux. *In : Encyclopédie vétérinaire. Pharmacologie-toxicologie 0900*. Paris : Elsevier, 1993, 3p.
65. KECK G. : Effets des substances toxiques et médicamenteuses sur l'œil. *In : Encyclopédie vétérinaire. Pharmacologie-toxicologie 1000*. Paris : Elsevier, 1996, 2p.
66. KECK G., MOUGEL P., MAHE F., MEISSONNIER E. : Surveillance des effets indésirables des médicaments : pharmacovigilance vétérinaire. *Point Vét.*, 1992, **23**(141), 903-910.
67. KECK G., PINEAU X. : Pharmacovigilance vétérinaire. *In : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. 11^{ème} éd. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 2001, 139-148.
68. KERNBAUM S., COSTA J.M., DELATOUR F. *et al.* : *Dictionnaire de Médecine*. 6^{ème} éd. Paris : Flammarion, 1998, 1030p.
69. LEES G.E., MCKEEVER P.J., RUTH G.R. : Fatal thrombocytopenic hemorrhagic diathesis associated with dapsons administration to a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, **175**(1), 49-52.
70. LITTLE C.J.L., CARMICHAEL S. : Trimethoprim-sulphonamide hypersensitivity in dogs. *Vet. Rec.*, 1990, **127**(18), 459-460.
71. LORDING P.M., BELLAMY J.E.C. : Trimethoprim and sulfadiazine : adverse effects of long-term administration in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1978, **14**, 410-417.
72. MACY D.W. : Pharmacologic considerations in cat. *Feline Pract.*, 1994, **22**(2), 14-18.
73. MADDISON J.E. : Adverse drug reactions : report of the Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1992. *Aust. Vet. J.*, 1992, **69**(11), 288-291.

74. MADDISON J.E. : Adverse drug reactions : report of the Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1993. *Aust. Vet. J.*, 1994, **71**(2), 53-56.
75. MADDISON J.E. : Adverse drug reactions : report of the Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1994. *Aust. Vet. J.*, 1996, **73**(4), 132-136.
76. MAIN B.W., MEANS J.R., RINKEMA L.E. *et al.* : Cardiovascular effects of the macrolide antibiotic tilmicosin, administered alone and in combination with propranolol or dobutamine, in conscious unrestrained dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1996, **19**, 225-232.
77. MANSFIELD P.D. : Ototoxicity in dogs and cats. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1990, **12**(3), 331-337.
78. MASON I.S., KIETZMANN M. : Cephalosporins-pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 187-192.
79. MASON K.V. : Cutaneous drug eruptions. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1990, **20**(6), 1633-1653.
80. MASON K.V. : Therapy for drug eruptions. In : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, 556-559.
81. MASON K.V., DAY M.J. : A pemphigus foliaceus-like eruption associated with the use of ampicillin in a cat. *Aust. Vet. J.*, 1987, **64**(7), 223-224.
82. McEWAN N.A. : Presumptive trimethoprim-sulphamethoxazole associated thrombocytopenia and anaemia in a dog. *J. Small. Anim. Pract.*, 1992, **33**, 27-29.
83. McNEIL P.E. : Acute tubulo-interstitial nephritis in a dog after halothane anaesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethoprim-sulphadiazine. *Vet. Rec.*, 1992, **131**, 148-151.
84. MEALEY K.L., BOOTHE D.M. : Nephrotoxicosis associated with administration of gentamicin in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, **204**(12), 1919-1921.
85. MILHAUD G., JOSEPH-ENRIQUEZ B., KOLF-CLAUW M. : *Les antibiotiques*. Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. Polycopié. 1998, 157p.
86. MILHAUD G., JOSEPH-ENRIQUEZ B., KOLF-CLAUW M. : *Pharmacie galénique*. Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. Polycopié. 1998, 104p.
87. MILHAUD G., JOSEPH-ENRIQUEZ B., KOLF-CLAUW M. : *Sulfamides, quinolones, nitrofuranes et, nitroimidazoles à propriétés antibactériennes*. Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. Polycopié. 1998, 72p.

88. MILLER E. : CVT Update : diagnosis and treatment of immune-mediated hemolytic anemia. In : BONAGURA J.D., KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, 427-433.
89. NEER T.M., SAVANT R.L. : Hypoprothombinemia secondary to administration of sulfaquinoxaline to dogs in a kennel setting. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992, **200**(9), 1344-1345.
90. NEUMAN M. : *Guide des interactions médicamenteuses et répertoire des médicaments par classes thérapeutiques*. Paris : Maloine, 1976, 445p.
91. NEUMAN M. : *Vade-Mecum des Antibiotiques et Agents Chimiothérapeutiques Anti-infectieux*. 5^{ème} éd. Paris : Maloine, 1990, 812p.
92. NICHOLS R. : Allergic- and immune-associated diseases of the urinary tract. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1994, **24**(4), 749-763.
93. NOLI C., BOOTHE D.M. : Macrolides and lincosamides. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 217-223.
94. NOLI C., KOEMAN J.P., WILLEMSE T. : A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet. Q.*, 1995, **17**(4), 123-128.
95. NOXON J.O. : Anaphylaxis, urticaria, and angioedema. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1991, **6**(4), 265-272.
96. OSBORNE C.A., LULICH J.P., ULRICH L.K. *et al.* : Adverse effects of drugs on formation of canine and feline crystalluria and uroliths. In : BONAGURA J.D, KIRK R.W., editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, 846-848.
97. OWENS J.G., DORMAN D.C. : Drug poisoning in small animals. *Vet. Med.*, 1997, **92**(2), 149-153, 156.
98. PAPADOGIANNAKIS E.I. : Cutaneous adverse drug reactions in the dog and cat. *Eur. J. Compan. Anim. Pract.*, 2000, **10**(1), 71-77.
99. PAPICH M.G. : Antibacterial therapy : focus on new drugs. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1998, **28**(2), 215-231.
100. PARADIS M., LEMAY S., SCOTT D.W. *et al.* : Efficacy of enrofloxacin in the treatment of canine bacterial pyoderma. *Vet. Dermatol.*, 1990, **1**, 123-127.
101. PATTERSON J.M., GREEN H.H. : Hemorrhage and death in dogs following the administration of sulfaquinoxaline. *Can. Vet. J.*, 1975, **16**(9), 265-268.
102. PERSON J.M. : Les associations d'antibiotiques en thérapeutique des carnivores. *Rec. Méd. Vét.*, 1990, **166**(3), 251-257.

103. PETIT C. : Foie et médicaments. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1992, **27**(6), 783-789.
104. PETIT C. : Le bon choix d'un antiinfectieux chez les carnivores. *Rev. Méd. Vét.*, 1997, **148**(8-9), 677-688.
105. PICKRELL J., OEHME F.W., CASH C. : Ototoxicity in dogs and cats. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1993, **8**(1), 42-49.
106. PINAULT L. : Législation de la pharmacie vétérinaire, chapitre V : pharmacovigilance, surveillance post-AMM des médicaments vétérinaires. In : *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. 11^{ème} éd. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 2001, 58-65.
107. PINEAU X., BURONFOSSE F., LORGUE G., KECK G. : Effets indésirables des médicaments chez les carnivores domestiques : l'expérience du CNITV de Lyon. *Point Vét.*, 1997, **28**, n° spécial Thérapeutique des carnivores domestiques, 25-29.
108. POULIQUEN H. : Les affections hépatiques d'origine toxique et médicamenteuse chez les carnivores domestiques. *Point Vét.*, 2000, **31**(211), 19-25.
109. PRELAUD P. : *Allergologie Canine*. 2^{ème} éd. Paris : Masson, 1999, 150p.
110. PRELAUD P. : Dermite de contact à la néomycine chez un chat. *Action Vét.*, 1991, (n° 1169-1170), 21-22.
111. PRELAUD P., MIALOT M., KUPFER B. : Accident cutané médicamenteux évoquant un pemphigus foliacé chez un chat. *Point Vét.*, 1991, **23**(137), 97-102.
112. PROST C. : les dermatoses allergiques du chat. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1993, **28**, 151-164.
113. PUYT J.D. : Antibiothérapie. In : *Encyclopédie vétérinaire*. Pharmacologie-toxicologie 0100. Paris : Elsevier, 1992, 12p.
114. PUYT J.D., MILHAUD G., EL BAHRI L. et al. : *Notions de base en pharmacocinétique*. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. Polycopié. 1997, 100p.
115. RACHOFSKY M.A., CHESTER D.K., READ W.K. : Toxic epidermal necrolysis. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1989, **11**(7), 840-845.
116. REES C.A. : New drugs in veterinary dermatology. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1999, **29**(6), 1449-1460.
117. REGNIER A., TOUTAIN P.L. : L'antibiothérapie oculaire. *Rec. Méd. Vét.*, 1990, **166**(3), 283-288.
118. REVILLARD J.P. : *Immunologie*. 2^{ème} éd. Bruxelles : De Boeck et Larcier, 1995, 383p.
119. REY A., REY-DEBOVE J. : *Le Petit Robert 1. Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*. 3^{ème} éd. Paris : Le Robert, 1984, 2173p.

120. RIOND J.L., RIVIERE J.E. : Effects of tetracyclines on the kidney in cattle and dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **195**(7), 995-997.
121. RUBIN S.I. : Managing dogs with bacterial prostatic disease. *Vet. Med.*, 1990, **85**(4), 387, 388, 390-394.
122. SANDERS P., GICQUEL M. : Pharmacocinétique et activité par famille d'antibiotiques. *Point Vét.*, 1998, **29**(190), 47-48.
123. SANGIAH S., BURROWS G.E. : Hypotension produced by rapid intravenous administration of chloramphenicol in anaesthetised dogs. *Res. Vet. Sci.*, 1989, **46**, 62-67.
124. SAXON B., MAGNE M.L. : Reversible central nervous system toxicosis associated with metronidazole therapy in three cats. *Prog. Vet. Neurol.*, 1993, **4**(1), 25-27.
125. SCHUNK K.L. : Troubles de l'appareil vestibulaire. *Point Vét.*, 1991, **23**, n° spécial Neurologie, 93-108.
126. SCOTT D.W., MILLER W.H. : Idiosyncrasic cutaneous adverse drug reactions in the cat : literature review and report of 14 cases (1990-1996). *Feline Pract.*, 1998, **26**(4), 10-15.
127. SCOTT D.W., MILLER W.H. : Idiosyncrasic cutaneous adverse drug reactions in the dog : literature review and report of 101 cases (1990-1996). *Canine Pract.*, 1999, **24**(5), 16-22.
128. SCOTT D.W., SMITH F.W.K., SMITH C.A. : Erythema multiforme and pemphigus-like antibodies associated with sulfamethoxazole-trimethoprim administration in a dog with polycystic kidneys. *Canine Pract.*, 1986, **13**(3), 35-38.
129. SEARLE A. : Fluoroquinolone. *Aust. Vet. Pract.*, 1990, **20**(3), 172-173.
130. SHANNON M.W. : Antibiotic toxicity. In : HADDAD L.M., SHANNON M.W., WINCHESTER J.F., editors. *Clinical Management of Poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998, 706-712.
131. SIEST G., GALTEAU M.M., SCHIEZE F. et al. : *Examens de laboratoire et médicaments. Interférences analytiques et variations pharmacologiques*. Paris : L'expansion Scientifique Française, 1985, 346p.
132. SMITH M. : Feline Pharmacology. *Vet. Tech.*, 1992, **13**(3), 176, 178, 214.
133. SPAVONE F., WOEHRLE F., GUICHARD Y. et al. : In vivo study of flumequine toxicity on juvenile canine cartilage. In : *Proceedings of the seventh European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress*. Madrid, Spain, 6-10 july 1997. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1997, **20**(Supp. 1), 257-258.
134. SRINIVASAN S.R., KUMAR S.A., GNANAPRAKASAM V. : Adverse reaction to oxytetracycline in a dog. A case report. *Ind. Vet. J.*, 1991, **68**, 159-160.

135. SULLIVAN P.S., ATTRINGTON K., WEST R. *et al.* : Thrombocytopenia associated with administration of trimethoprim/sulfadiazine in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992, **201**(11), 1741-1744.
136. TAKAYAMA S., HIROHASHI M., KATO M. *et al.* : Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1995, **45**, 1-45.
137. THOMPSON J.P. : Basic immunologic principles of allergic diseases. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1991, **6**(4), 247-255.
138. TREPANIER L.A. : Drugs useful in feline practice. *Feline Pract.*, 1996, **24**(2), 16-19.
139. TREPANIER L.A. : Delayed hypersensitivity reactions to sulphonamides : syndromes, pathogenesis and management. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 241-248.
140. TWEDT D.C., DIEHL K.J., LAPPIN M.R. *et al.* : Association of hepatic necrosis with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1997, **11**(1), 20-23.
141. UNGEMACH F.R. : Effets indésirables des médicaments antibactériens. *Point Vét.*, 1992, **23**(141), 29-34.
142. WALDER E.J., CONROY J.D. : Contact dermatitis in dogs and cats : pathogenesis, histopathology, experimental induction and case reports. *Vet. Dermatol.*, 1994, **5**(4), 149-162.
143. WALKER R.D. : The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy. *Aust. Vet. J.*, 2000, **78**(2), 84-90.
144. WATSON A.D.J. : Choramphenicol toxicity in dogs. *Res. Vet. Sci.*, 1977, **23**, 66-69.
145. WATSON A.D.J. : Chloramphenicol 2. Clinical pharmacology in dogs and cats. *Aust. Vet. J.*, 1991, **68**(1), 2-5.
146. WEISS D.J., KLAUSNER J.S. : Drug-associated aplasic anemia in dogs : eigh cases (1984-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **196**(3), 472-475.
147. WERNER A.H., RUSSEL A.D. : Mupirocin, fucidic acid and bacitracin : activity, action and clinical uses of three topical antibiotics. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10**, 225-240.
148. WHITE P.D. : Contact dermatitis in the dog and cat. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 1991, **6**(4), 303-315.
149. WILCKE J.R. : Otopharmacology. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1988, **18**(4), 783-797.
150. WILKENS B., SULLIVAN P., McDONALD T.P. *et al.* : Effects of cephalothin, cefazolin, and cefmetazole on the hemostatic mechanism in normal dogs : implications for the surgical patient. *Vet. Surg.*, 1995, **24**, 25-31.