

TRAITEMENT DES PYODERMITES SUPERFICIELLES CHEZ LE CHIEN

Les pyodermites sont vraisemblablement les pathologies cutanées les plus fréquemment diagnostiquées chez le chien (Foster et Foil, 2003). Sous ce vocable, sont rassemblées toutes les affections cutanées d'origine bactérienne caractérisées par la formation de pus (Bensignor et Germain, 2005). Parmi celles-ci, la folliculite est la forme la plus fréquente de pyodermite canine (Foster et Foil, 2003).

Face à tout animal présentant des lésions « pustuleuses », il est important de réaliser un examen cutané minutieux. D'un point de vue macroscopique, en effet, des lésions pustuleuses peuvent être folliculaires, c'est-à-dire centrées sur l'orifice du follicule pilo-sébacé (avec au centre de la pustule, un poil) – il s'agira alors de folliculite –, ou non folliculaires, c'est-à-dire sans localisation préférentielle. Cette caractérisation des lésions peut apporter une aide au diagnostic. Le follicule pileux pouvant en effet être colonisé par des bactéries, des *Démodex* ou des dermatophytes, la folliculite aura plusieurs origines possibles. Par contre, l'origine des pustules non folliculaires sera le plus souvent bactérienne, quoique d'autres pathologies, auto-immunes notamment, peuvent également être impliquées (Bensignor et Germain, 2005). Par conséquent, face à des lésions pustuleuses, quatre examens complémentaires de base seront idéalement pratiqués : le trichogramme, la culture fongique, le raclage et l'examen cytologique à partir du contenu d'une pustule. Ce dernier examen relève d'un intérêt particulier, puisqu'il permettra, lors de pyodermite, l'observation directe des bactéries (Scott *et al.*, 1995 ; Bensignor et Germain, 2005). Une identification de l'espèce n'est certes pas possible, mais une distinction entre coques et bâtonnets est réalisable, ce qui peut éventuellement conduire à la mise en place d'un traitement antibiotique sans nécessairement devoir recourir à la réalisation d'une culture et d'un antibiogramme (Scott *et al.*, 1995). Cette distinction n'est pas toujours aisée à réaliser dans la pratique. Idéalement, il est encore plus intéressant de définir si les germes observés sont de type Gram + ou Gram -. La présence de Gram + indique une probabilité très élevée de *Staphylococcus intermedius*. Lorsque des coques sont visualisés, il s'agit donc en général de *Staphylococcus intermedius*, bactérie coccoïde Gram positive, responsable de plus de 90 % des cas de pyodermite (Scott *et al.*, 1995 ; Foster et Foil, 2003 ; Bensignor et Germain, 2005). Lors de pyodermite récidivante, la réalisation d'une culture suivie d'un antibiogramme est néanmoins un examen complémentaire vivement recommandé, étant donné la possibilité de résistances à certains antibiotiques.

Il est essentiel, face à une pyodermite, d'identifier la ou les causes sous-jacentes qui prédisposent l'animal à développer une infection cutanée. En effet, dans la majorité des cas, la pyodermite est secondaire à une autre pathologie, dont l'identification et la prise en charge sont des étapes nécessaires afin d'éviter toute rechute à l'arrêt du traitement de la pyodermite elle-même (Foster et Foil, 2003 ; Bensignor et Germain, 2005). Parmi les facteurs prédisposants les plus fréquemment rencontrés, on retiendra notamment : les pathologies parasitaires, l'allergie alimentaire, la dermatite atopique, les déséquilibres hormonaux tels que l'hypothyroïdie et l'hyperadrénocorticisme, les états séborrhéiques, ainsi que les conformations anatomiques caractérisées par de nombreux plis cutanés profonds (Foster et Foil, 2003).

Le traitement de la pyodermite superficielle repose principalement, d'une part, sur la mise en place d'une antibiothérapie adéquate, et d'autre part, sur l'application de traitements topiques.

L'antibiothérapie

Lors de pyodermite superficielle, une antibiothérapie par voie systémique s'impose. Celle-ci devra être appliquée pendant une période minimale de trois à quatre semaines (Scott *et al.*, 1995 ; Foster et Foil, 2003), voire même pendant six semaines (Gross *et al.*, 2005). S'il s'agit d'une pyodermite superficielle récidivante, le traitement devra être supérieur à six semaines (Scott *et al.*, 1995). Dans tous les cas, il est conseillé de prolonger le traitement 1 à 2 semaines après la disparition des lésions (Mason et Kietzmann, 1999).

Parmi les différents critères qui vont guider le choix de l'antibiotique, nous en retiendrons trois qui sont d'une importance majeure : une absence relative de toxicité, étant donné la longueur du traitement, un spectre comprenant *Staphylococcus intermedius* et une distribution dans les tissus cutanés suffisante pour que des concentrations efficaces soient atteintes. . Idéalement, d'autres critères devront également être pris en compte, tels qu'un spectre aussi étroit que possible, une activité bactéricide plutôt que bactériostatique, une administration possible par voie orale en une ou deux fois par jour, l'existence de préparation commerciale avec autorisation de mise sur le marché (AMM) en Belgique pour l'espèce canine et pour la pyodermite superficielle, et enfin, un coût raisonnable pour le propriétaire (Foster et Foil, 2003).

Ainsi, étant donné la production de β -lactamases par de nombreuses souches de staphylocoques (de 60 à 80 % selon les études), les pénicillines naturelles et les aminopénicillines seront évitées (Adams, 2001 ; Ganière *et al.*, 2005). Les pénicillines résistantes aux pénicillinases, telle que la cloxacilline, seront également écartées : d'une part, elles n'existent pas sur le marché vétérinaire belge par voie entérale, et d'autre part, elles doivent être administrées trois à quatre fois par jour (Adams, 2001 ; Plumb, 2002). Les polymyxines et les aminosides seront également délaissés, en raison notamment de leur toxicité élevée, de leur faible volume de distribution et de leur galénique inadéquate. Les macrolides, telle que l'érythromycine, peuvent être considérés comme un choix intéressant, cependant, sur le marché vétérinaire belge, ils n'existent que sous forme injectable ou de poudre à mettre dans l'eau de boisson. Par ailleurs, dans le cas plus précis de l'érythromycine, des résistances à l'antibiotique sont enregistrées pour une fraction non négligeable – de l'ordre de 30 % – des souches de *Staphylococcus intermedius* (Ganière *et al.*, 2005). Le même constat peut être dressé pour les tétracyclines, qui, bien qu'ayant une bonne distribution tissulaire et une toxicité relativement faible, présentent un taux de résistances élevé (de l'ordre de 50 % pour l'oxytétracycline) (Ganière *et al.*, 2005). Enfin, le chloramphénicol sera également évité, en raison tout d'abord de sa toxicité relativement élevée au regard d'un traitement de longue durée (Adams, 2001), mais aussi en raison de l'absence de préparation commerciale disponible en Belgique, et d'un taux de résistances non négligeable à l'égard de *Staphylococcus intermedius* (30 % de souches résistantes) (Ganière *et al.*, 2005). Le florfenicol, dérivé du chloramphénicol, ne sera pas non plus envisageable, étant donné le manque d'études d'efficacité menées chez le chien (Adams, 2001), mais aussi l'absence de spécialité avec une AMM pour cette espèce en Belgique.

Par conséquent, les antibiotiques susceptibles d'être utilisés dans le traitement de la pyodermite superficielle sont les suivants : l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines, les lincosamides, l'association sulfamidé-triméthoprim et les fluoroquinolones.

Amoxicilline-acide clavulanique

L'association d'une aminopénicilline avec un inhibiteur des β -lactamases, tel que l'acide clavulanique, permet l'élargissement du spectre aux *Staphylococcus intermedius* producteurs de β -lactamases (Plumb, 2002). Jusqu'à présent, peu de résistances ont été décrites dans nos

régions à l'égard de cette association. Une étude française de 1998 a relaté, pour 187 souches de *Staphylococcus intermedius* isolées sur des chiens atteints de pyodermites, un taux de résistance de 1 % (Pellerin *et al.*, 1998). Similairement, aucune résistance n'a été décrite par Ganière et collaborateurs (2005) lors d'une étude réalisée en France sur 50 souches de *Staphylococcus intermedius* isolées à partir de chiens atteints de pyodermites. L'association amoxicilline-acide clavulanique, bactéricide, est caractérisée par une toxicité faible, mais par un volume de distribution restreint (0,2 L/kg pour l'amoxicilline et 0,3 L/kg pour l'acide clavulanique), excepté lors d'inflammation (Plumb, 2002). Etant donné ses nombreux avantages, elle constitue néanmoins un choix thérapeutique envisageable lors de pyodermites superficielles chez le chien. Administrée à la dose de 12,5 mg/kg 2 x à 3 x par jour, cette association est commercialisée en médecine vétérinaire avec une AMM pour l'espèce canine et pour le traitement de la pyodermite superficielle sous différents noms commerciaux (Clavobay®, Clavubactin®, Noroclav®, Synulox®). Une augmentation du dosage à 25 mg/kg 2 x par jour ne semble pas apporter de bénéfice en terme de vitesse de réponse au traitement et/ou de taux de guérison (Lloyd *et al.*, 1997).

Céphalosporines

Parmi les différentes classes de céphalosporines, seules les céphalosporines à administrer oralement retiendront notre attention. D'un point de vue pratique, en Belgique, l'arsenal thérapeutique vétérinaire se limite à la céfalexine. Bactéricide, elle fait partie des antibiotiques les plus sûrs sur le plan de la toxicité. La céfalexine possède un spectre similaire à celui des aminopénicillines, c'est-à-dire une activité essentiellement orientée sur les bactéries Gram positives, mais aussi sur quelques Gram négatives, qui couvre en plus les staphylocoques producteurs de β -lactamases (Prescott *et al.*, 2000). Jusqu'à présent, les résistances à la céfalexine sont relativement rares dans nos régions, des taux de résistances de 2 et 0 % ayant été décrits respectivement par Pellerin et collaborateurs (1998) et Ganière et collaborateurs (2005). Notons que la céfalexine possède un volume de distribution similaire à celui des aminopénicillines, c'est-à-dire une bonne diffusion dans les fluides extracellulaires, mais une pénétration restreinte à travers les membranes biologiques (Prescott *et al.*, 2000). La dose de céfalexine à administrer lors de pyodermites varie selon les auteurs : 22 à 35 mg/kg 2X/jour d'après Plumb (2002), 15 à 30 mg/kg 2X/jour d'après Mason et Kietzmann (1999). Sur le marché vétérinaire belge, la céfalexine se retrouve dans différentes préparations commerciales avec une AMM pour l'espèce canine et pour le traitement de la pyodermite superficielle : le Céfaseptin®, le Céporex® et la Rilexine®.

Lincosamides

Cette famille d'antibiotiques, dont le spectre s'étend principalement aux bactéries Gram positives, comprend deux molécules susceptibles d'être intéressantes pour le traitement de la pyodermite canine : la clindamycine et la lincomycine. La première est en général préférée à la seconde, notamment en raison d'une meilleure absorption orale, particulièrement en présence de nourriture. Bactériostatique, la clindamycine est caractérisée par une toxicité modérée, principalement d'ordre gastro-intestinale, et par un volume de distribution relativement élevé (0,9 à 1,4 L/kg) (Adams, 2001). Son utilisation est cependant limitée par un taux de résistance non négligeable. Une étude récente, menée en France sur des souches de *Staphylococcus intermedius* isolées à partir de chiens atteints de pyodermites, a en effet révélé un taux de résistances de 22 % (Ganière *et al.*, 2005). La clindamycine s'administre en général à la dose de 11 mg/kg 1X/jour (Prescott *et al.*, 2000 ; Plumb, 2002). On notera l'avantage que constitue l'administration unique pour certains propriétaires. L'Antirobe® et le Clindabuc® constituent les deux préparations commerciales à base de clindamycine disponibles dans la pharmacopée vétérinaire belge avec une AMM pour l'espèce canine. Cependant, aucun de ces produits ne

possède d'AMM pour le traitement des pyodermites superficielles. Par conséquent, leur usage pour cette indication se fera dans le cadre de l'application du principe de la cascade thérapeutique, et sera donc réservé aux cas pour lesquels il n'y a pas d'autre alternative (antibiogramme).

Sulfamidé-triméthoprim

Sur le marché vétérinaire belge, la seule association de sulfamidé-triméthoprim possédant une AMM pour le chien dans le cadre du traitement per os de la pyodermite superficielle, est le Tribriksen®, préparation regroupant la sulfadiazine et le triméthoprim. Bien qu'exerçant une activité contre *Staphylococcus intermedius*, le large spectre de cette association devrait en limiter l'usage si l'on veut réduire l'émergence de résistances parmi les germes non cibles. Le taux de résistance de *Staphylococcus intermedius* vis-à-vis de cette association est quant à lui fortement variable selon le pays concerné (Foster et Foil, 2003), et selon les études considérées. Précisément, l'étude menée en France par Pellerin et collaborateurs (1998) sur des chiens atteints de pyodermite révélait une augmentation considérable du taux de résistances de *Staphylococcus intermedius* entre 1987-1988 (5 %) et 1995-1996 (36 %). A l'opposé, dans une étude plus récente, Ganière et collaborateurs (2005) n'observait aucune résistance de la bactérie à l'égard de l'association sulfamidé-triméthoprim. Bactéricide, l'association sulfadiazine-triméthoprim présente une toxicité modérée — pouvant se manifester principalement chez le chien par de la cristallurie et une kératoconjonctivite sèche (Prescott *et al.*, 2000), de l'hépatotoxicité, des dyscrasies sanguines et parfois de l'arthropathie (Cribb *et al.*, 1996) —, et est caractérisée par une diffusion relativement bonne au sein des tissus, les volumes de distribution de la sulfadiazine et du triméthoprim étant respectivement de 1 L/kg et 1,5 L/kg (Plumb, 2002). L'association sulfadiazine-triméthoprim s'administre à la dose de 15 à 30 mg/kg 2X/jour (Prescott *et al.*, 2000 ; Adams, 2001 ; Plumb, 2002).

Fluoroquinolones

Les différentes fluoroquinolones possédant une AMM pour l'espèce canine et pour le traitement de la pyodermite superficielle en Belgique sont : la difloxacin, l'enrofloxacin, l'ibafloxacin, la marbofloxacin et l'orbifloxacin. Ces molécules se caractérisent par un spectre large, incluant *Staphylococcus intermedius*. Comme cela a été dit pour les sulfamidés, le spectre très étendu des fluoroquinolones devrait limiter leur usage, afin de réduire le risque d'émergence de résistances au sein des populations bactériennes. La fréquence de résistances étant faible, l'usage des fluoroquinolones est à réserver à des traitements de seconde et même de troisième intention. Concernant *Staphylococcus intermedius*, une étude française réalisée à partir de souches isolées sur des chiens atteints de pyodermite a révélé des taux de résistance de 2 % à l'égard de l'enrofloxacin et de la marbofloxacin (Ganière *et al.*, 2005). Les fluoroquinolones sont des molécules qui diffusent relativement bien, comme en témoignent par exemple les volumes de distribution de la marbofloxacin et de l'orbifloxacin (1 à 2 L/kg) ainsi que celui de l'enrofloxacin (2,5 à 5 L/kg) (Adams, 2001). Il s'agit par ailleurs de molécules assez sûres sur le plan de la toxicité. Leur utilisation chez les animaux en croissance sera cependant évitée, des arthropathies ayant été décrites. Les fluoroquinolones sont des antibiotiques concentration-dépendants, dont l'activité bactéricide est modulée par la concentration de l'antibiotique au sein du site cible et par la valeur de la concentration minimale inhibitrice (MIC) de la bactérie pour cet antibiotique. Ainsi, les fluoroquinolones présentent une activité moindre lorsque leur concentration est soit inférieure, soit largement supérieure à la MIC de la bactérie incriminée, l'idéal étant d'obtenir une concentration en antibiotique 8 à 10 X supérieure à la MIC au sein du tissu cible. Par ailleurs, le risque de sélectionner des souches résistantes augmente lors d'exposition à des doses subthérapeutiques. Par conséquent, tout traitement aux fluoroquinolones devrait suivre un schéma posologique

précis et adéquat en fonction de la bactérie incriminée et du tissu cible (Prescott *et al.*, 2000). Par exemple, dans le cas d'un traitement à l'enrofloxacin à la dose recommandée par le fabricant (5 mg/kg 1X/jour), la concentration atteinte au niveau d'une peau enflammée est de 3,1 µg/ml (Bayer, 2001). La MIC₉₀ de *Staphylococcus intermedius* est par ailleurs en moyenne de 0,25 µg/ml (Ganière *et al.*, 2001), mais peut s'étendre de 0,12 à 0,5 µg/ml (Prescott *et al.*, 2000). Par conséquent, l'enrofloxacin n'exercera pas un effet bactéricide sur l'intégralité des souches de *Staphylococcus intermedius*, mais seulement sur celles dont la MIC₉₀ est approximativement inférieure à 0,35 µg/ml. Lors de la réalisation de l'antibiogramme, prendre connaissance de la MIC₉₀ peut donc être utile, afin de vérifier si une augmentation de la posologie de l'antibiotique s'avère nécessaire. Les doses recommandées varient d'une fluoroquinolone à l'autre. On retiendra ainsi les posologies suivantes : enrofloxacin 5 à 20 mg/kg 1X/jour, orbifloxacin 2,5 à 7,5 mg/kg 1X/jour, difloxacin 5 à 10 mg/kg 1X/jour (Prescott, 2000 ; Plumb, 2002) et marbofloxacin 2 à 5,55 mg/kg 1X/jour (Adams, 2001 ; Plumb, 2002).

Les traitements topiques

Lors de pyodermites superficielles canines, il est opportun de compléter l'antibiothérapie orale par un traitement topique sous forme de shampoing (Scott *et al.*, 1995 ; Guaguère, 1996 ; Carlotti, 2003). Celui-ci viendra renforcer l'efficacité du traitement systémique, en exerçant d'une part un effet mécanique d'élimination des débris tissulaires, et d'autre part, un effet thérapeutique, grâce à la présence d'agents antibactériens. Parmi ceux-ci, nous retiendrons les principes actifs suivants : la chlorhexidine, le lactate d'éthyle, la polyvidone iodée et le peroxyde de benzoyle (Guaguère, 1996 ; Carlotti, 2003).

Chlorhexidine

Pourvue d'une activité antibactérienne et antifongique, la chlorhexidine est un agent antiseptique généralement bien toléré et pourvu d'une bonne activité résiduelle — la chlorhexidine serait encore active sur la peau 29 heures après son application. Certaines souches de *Pseudomonas* et de *Serratia* seraient néanmoins résistantes (Guaguère, 1996) mais elles sont peu fréquentes en pyodermites (sauf récidivantes pour *Pseudomonas aeruginosa*). Le Pyoderm® est le seul shampoing vétérinaire à base de chlorhexidine commercialisé en Belgique (Petit, 2006).

Lactate d'éthyle

Agent antibactérien, le lactate d'éthyle agit en provoquant une diminution du pH cutané. Il s'agit d'une molécule bien tolérée, les rares effets indésirables rencontrés étant de l'irritation, de l'érythème et du prurit (Guaguère, 1996). L'Etiderm®, le Lactaderm® et le Dermocanis P Shampoo® sont les trois préparations commerciales rencontrées sur le marché vétérinaire belge (Petit, 2006).

Polyvidone iodée

Agent bactéricide, fongicide, virucide et sporicide, la polyvidone iodée est caractérisée par un effet prophylactique dû à sa rémanence, toutefois moindre que celle de la chlorhexidine (4 à 6 heures) (Scott *et al.*, 1995). Parmi ses effets indésirables, on notera de l'irritation au niveau des zones scrotale et auriculaire, ainsi qu'une sécheresse de la peau, ce dernier effet pouvant être atténué par l'addition d'émollients dans le shampoing (Scott *et al.*, 1995 ; Carlotti, 2003). Actuellement, aucun shampoing vétérinaire à base de polyvidone iodée n'est disponible en Belgique.

Peroxyde de benzoyle

Agent antibactérien très efficace, le peroxyde de benzoyle possède également une activité kératolytique, anti-prurigineuse et anti-séborrhéique. Ce dernier effet oriente généralement son usage clinique vers les pyodermites à composante séborrhéique. Sécheresse de la peau – particulièrement si la concentration en principe actif dépasse les 5 %, comme cela peut être le cas dans les préparations à usage humain –, irritations, érythème, prurit et douleur, sont autant d'effets secondaires pouvant être observés. Le peroxyde de benzoyle est néanmoins caractérisé par une rémanence supérieure à celle d'autres agents telles que chlohexidine et polyvidone iodée, son activité antibactérienne persiste ainsi pendant 48 heures (Guaguère, 1996). Utilisé à des concentrations de 2,5 %, le peroxyde de benzoyle se trouve, au niveau du marché belge, dans trois préparations vétérinaires : le Paxcutol®, le Peroxyderm® et le Sebodex Shampooing® (Petit, 2006).

Il est important de noter que parmi les différentes préparations commerciales citées ci-dessus, seul le Peroxyderm® est un médicament vétérinaire, avec une AMM pour l'espèce canine et pour le traitement de la pyodermite superficielle. Les autres préparations sont en effet des produits sans AMM, dont l'enregistrement ne nécessite pas une preuve d'efficacité, mais seulement une preuve d'innocuité. Le shampoing devra idéalement être appliqué plusieurs fois par semaine. Il est impératif que le propriétaire respecte scrupuleusement les modalités d'usage du shampoing choisi, avec une attention particulière pour le temps de contact.

Conclusion

Le traitement de la pyodermite superficielle chez le chien repose d'une part sur un choix raisonné de l'antibiothérapie à mettre en place, et d'autre part, sur la réalisation de fréquents shampoings antibactériens. L'antibiothérapie sera instaurée pour un minimum de 4 semaines. Face aux différentes possibilités thérapeutiques proposées ci-dessus, il est évident que le coût du traitement antibiotique sera un critère de choix supplémentaire à prendre en compte.

Pour en savoir plus :

- Adams H.R., 2001. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th Edition. Iowa State University Press, Ames, 1201 p.
- Bayer, 2001. Adresse URL : http://www.baytril.com/23/Tissue_Kinetics.htm Consulté le 24/04/2007
- Bensignor E. & Germain P.-A. 2005. *Dermatologie du Chien et du Chat*. Editions Med'Com, Paris, 254 p.
- Carlotti D.N., 2003. *The art of shampoos in veterinary dermatology: treatment and prevention strategies*. Symposium on Skin Biology and Innovations in Dermatology, Juan Les Pins, 22 mars 2003
- Cribb A.E., Lee B.L., Trepanier L.A., et al., 1996. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamidethoprim antimicrobials: Clinical syndromes and pathogenesis. *Adv Drug React Toxicol Rev* 1996;15:9-50.
- Foster A.P. & Foil C.S. 2003. *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology* 2nd Edition. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 300 p.
- Ganière J.-P., Médaille C., Limet A., Ruvoen N., André-Fontaine G., 2001. Antimicrobial activity of enrofloxacin against *Staphylococcus intermedius* strains isolated from canine pyodermas. *Vet. Dermatol.*, 12, 171-175.
- Ganière J.-P., Médaille C., Mangion C., 2005. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. *J. Vet. Med.*, B 52, 25-31.
- Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J., Affolter V.K., 2005. *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis*, 2nd Edition. Blackwell Science, Oxford, 932 p.
- Guaguère E., 1996. Topical treatment of canine and feline pyoderma. *Vet. Dermatol.*, 7, 145-151.
- Lloyd D.H., Carlotti D.N., Koch H.J., Van Den Broek A.H., 1997. Treatment of canine pyoderma with co-amoxycylav : a comparison of two dose rates. *Vet. Rec.*, 141, 439-441.
- Mason I.S., Kietzman M., 1999. Cephalosporins – pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology. *Vet. Dermatol.*, 10, 187-192.

- Pellerin J.L., Bourdeau P., Sebbag H., Person J.M., 1998. Epidemiosurveillance of antimicrobial compound resistance of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyodermas. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 21, 115-133.
- Petit S., 2006. *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale commercialisés en Belgique*, 2^{me} Edition. Editions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 963 p.
- Plumb D.C., 2002. *Veterinary Drug Handbook*, 4th Edition. Iowa State Press, Ames, 960 p.
- Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., 2000. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 3rd Edition. Iowa State University Press, Ames, 796 p.
- Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E. 1995. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 5th Edition. Saunders, Philadelphia, 1213 p.