Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 124 (1982)

Artikel: Antibiotiques et chimiothérapiques : de la recherche à la pratique : quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des tétracyclines

Autor: Pilloud, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-587998

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Siehe Rechtliche Hinweise.

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. Voir Informations légales.

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. See Legal notice.

Download PDF: 26.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *124,* 179–188, 1982

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique

II. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des tétracyclines

par M. Pilloud[1]

Dans le but de mettre à disposition des praticiens, de manière simple et condensée, les résultats des recherches sur les antibiotiques et chimiothérapiques, nous avons entrepris une série de publications sur ce sujet. Le premier travail de la série avait été consacré au chloramphénicol et à son dérivé le thiamphénicol (Schweizer Archiv für Tierheilkunde no. *124* pp. 121–131 1982.), celui-ci présente les particularités des tétracyclines, l'autre groupe de bactériostatiques à très large spectre.

Tétracyclines

Chimie et biochemie

Particularités chimiques: [2, 10, 15, 21, 24] Les tétracyclines forment une grande famille d'antibiotiques dont nous rappelons ci-dessous les principaux membres, la date de leur découverte et quelques-uns de leurs noms de marque. [15, 21]

Chlortétracycline,	1948,	Auréomycine®	
Oxytétracycline,	1950,	Terramycine®,	Vendarcine®, etc.
Tétracycline,	1953,	Achromycine®,	Hostacycline®, etc.
Déméclocycline,	1957,	Ledermycine®	
Métacycline,	1965,	Optimycine®,	Rondomycine®
Doxycycline,	1967,	Dumoxine®,	Vibramycine®
Minocycline,	1967,	Minocine®	

Il faut encore citer la rolitétracycline (Reverin®) et la lymécycline développées à partir de la tétracycline pour leur hydrosolubilité, mais qui ne sont plus employées maintenant.

Les tétracyclines sont toutes des dérivés du naphtacènecarboxyamide polycyclique, dont les bases sont très peu solubles dans l'eau (0,25 à 0,5 g/1) au pH 7 [10, 21]; mais leurs sels de sodium et hydrochlorides sont solubles en milieu acide [21]. Cependant ces substances, stables sous forme cristalline, perdent rapidement leur activité en solution aqueuse [10, 21] et dans les échantillons de plasma sanguin exposés à la lumière (50% en 12 h. pour l'oxytétracycline [24]), ce qui rend difficiles les expé-

[1] Adresse: Dr Michel Pilloud, médecin-vétérinaire, ch. Sapins 14, CH-1170 Aubonne.

riences et explique probablement les différences considérables entre les résultats des divers auteurs [cf 18].

Les tétracyclines ont un caractère amphotère. Leurs plus grandes liposolubilité et activité se situent au pH 5,6 (sauf pour la minocycline: pH 6,6). Les moins liposolubles sont la tétracycline et l'oxytétracycline, les plus liposolubles sont la minocycline, la doxycycline et la métacycline [2].

Incompatibilités physico-chimiques: [9, 15, 16, 28] Les tétracyclines ne peuvent pas être mélangées avec les antibiotiques, substances et médicaments suivants: ampicilline, céphalosporines, chloramphénicol, amphotéricine, polymyxines, méticilline, pénicilline, streptomycine, sulfamidés, corticostéroides, barbituriques, vitamines des groupes B et C et les solutions de calcium. (De nombreuses préparations sur le marché présentent malheureusement de telles incompatibilités.)

Interactions avec d'autres substances ou médicaments: [9, 10, 15, 16, 28] L'hépatotoxicité des tétracyclines est augmentée avec les barbituriques, la phénindione, la phénytoine, le chlorothiazide, le chlorpropamide, la phénylbutazone, l'estolate d'érythromycine, la triacétyloléandomycine, la néphrotoxicité avec le méthoxyflurane.

Les tétracyclines antagonisent l'action anticoagulante de l'héparine.

Les tétracyclines forment des chélates avec les ions Al^{+++}, Mg^{++}, Bi^{++}, Ca^{++}, Fe^{++} et Fe^{+++}. La résorption intestinale des tétracyclines est diminuée en présence d'antacide ou de lait. La doxycycline et la minocycline sont le moins sensibles à la présence de lait, la métacycline et la doxycycline sont le plus sensibles à la présence de fer [2].

Bactériologie

Mode d'action: [10] Les tétracyclines sont transportées activement à l'intérieur des germes et se fixent ensuite à la subunité 30S des ribosomes. Elles empêchent l'addition d'acides aminés à la chaîne peptidique croissante en rendant impossible l'accès de l'aminoacyl-ARN de transfert sur le complexe d'ARN messager des ribosomes. (Elles peuvent aussi, à de très grandes concentrations, inhiber de même façon la synthèse des protéines dans les cellules des macro-organismes.) Les tétracyclines agissent de manière bactériostatique sur les germes en phase de multiplication. Elles peuvent être bactéricides à de très hautes concentrations.

Spectre d'action: [10, 21] Les tétracyclines ont un large spectre d'action qui s'étend des germes gram+ et gram− aux rickettsies, mycoplasmes, chlamydies, spirochètes, leptospires, actionomycètes, ainsi qu'à quelques mycobactéries atypiques et amibes. Ce spectre d'action a cependant des lacunes envers des germes dangereux, tels que proteus, pseudomonas aeruginosa, serratia, enterobacter et entérocoques. De nombreux staphylocoques, streptocoques, pneumocoques et hémophilus sont résistants.

Concentrations minimales inhibitrices: [5, 7, 8, 13, 14, 17, 18, 19, 23, 30] Les CMI pour les tétracyclines classiques sont comparables, même si chacun des germes, pris séparément, montre des différences assez grandes d'un membre à l'autre de cette famille d'antibiotiques. Les CMI pour les germes considérés comme sensibles varient

de 0,01 mg/1 à 15 mg/1, c'est-à-dire sur plus de 3 puissances de 10. Les concentrations considérées comme thérapeutiques sont comprises entre 0,5 et 1 mg/1 [4, 6, 35]. Pourtant, un grand nombre de germes, dont les colibacilles, salmonelles, klebsielles, hémophilus, etc. ne sont pas touchés par ces concentrations, puisque leurs CMI sont en général supérieures à 2 mg/1, alors qu'ils sont comptés parmi les espèces sensibles. Les CMI pour les listéria monocytogenes et staphylocoques sensibles se situent entre 0,25 et 1,5 mg/1.

Résistances: [2, 10, 21, 23] A part les résistances naturelles, les deux autres types existent pour les tétracyclines. La résistance chromosomale apparaît progressivement comme pour la pénicilline. Il s'agit d'une résistance croisée entre les tétracyclines. En plus, les bacilles gram− devenus résistants aux tétracyclines le deviennent aussi et simultanément à l'égard du chloramphénicol.

La résistance extrachromosomale, due à des plasmides, et représentée par deux caractères différents, touche les bacilles gram−, les clostridies et aussi les pneumocoques, les streptocoques hémolytiques et surtout les staphylocoques.

Les germes devenus résistants ne sont plus capables de transporter activement les tétracyclines. La minocycline, cependant, peut être encore active contre les staphylocoques résistants aux autres tétracyclines. Cette activité s'explique par une diffusion passive, possible grâce à la forte liposolubilité de la minocycline. Les autres germes devenus résistants le sont aussi à l'égard de la minocycline.

Les facteurs de résistances envers les tétracyclines sont extrêmement stables et le nombre de résistances augmente sans cesse. Selon *Penseyres* [23], les problèmes principaux se trouvent chez les chiens pour les staphylocoques (44% de résistance) et chez les veaux pour les colibacilles (76% de résistance).

Interactions avec d'autres antibiotiques: [5, 10, 21] En règle générale, les associations de tétracyclines avec les bactéricides du groupe des bétalactames (pénicillines et céphalosporines) et avec la triméthoprime sont antagonistes, les associations avec les autres antibiotiques sont additives.

On notera cependant les exceptions suivantes:

Est antagoniste, l'association de tétracyclines avec la kanamycine (pseudomonas pseudomallei).

Peuvent être synergiques, les associations de tétracyclines avec la streptomycine (brucelles, corynebactéries, klebsielles et pasteurelles), avec les macrolides (hemophilus, pasteurelles, staphylocoques et streptocoques), avec les polymyxines (colibacilles, klebsielles et pseudomonas aeruginosa).

Comme autres interactions, l'association non dirigée de tétracyclines avec d'autres antibiotiques augmente le danger de suprainfections et de sélection de souches multirésistantes. L'association avec les polymyxines favorise la sélection des proteus et serratia particulièrement, mais aussi des staphylocoques résistants, et doit être évitée sauf dans les cas exceptionnels mentionnés ci-dessus. L'association avec le chloramphénicol n'a pas de raison d'être, car, en plus des dangers évoqués, les résistances sont très souvent croisées.

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [2, 3, 21, 22, 24, 25, 33] Les tétracyclines diffusent largement dans l'organisme, (occupant aussi l'espace intracellulaire) et en corrélation directe avec leur liposolubilité, comme le montre aussi le passage dans le lait [33]. L'oxytétracycline constituerait une exception puisqu'elle occupe les plus grands volumes de distribution ($Vd\beta = 3$ chez les chiens [3] et 2,3 l/kg chez les bovins, calculé selon *Ziv* [33]), tout en diffusant le moins bien dans la mamelle.

Chez les bovins [33], la vitesse de diffusion du compartiment central au compartiment périphérique (k_{12}) est plus grande que dans l'autre sens (k_{21}), le rapport des constantes de diffusion k_{21}/k_{12} valant environ 0,6, pour la plupart des tétracyclines, indiquant que ces antibiotiques sont retenus dans les tissus. Pour l'oxytétracycline et la tétracycline, ces rapports sont voisins de 1 et pour la chlortétracycline, il vaut 1,4.

Les taux sanguins de ces trois tétracyclines sont représentatifs pour la détermination des résidus qui persistent plus longuement chez les animaux malades que chez les animaux en bonne santé [22]. On a retrouvé des traces d'oxytétracycline chez les bovins malades jusqu'à 5½ jours après une injection de 3,5 mg/kg.

Liaison aux protéines: [3, 10, 21, 24, 25, 32, 33] La liaison des tétracyclines aux protéines du plasma sanguin est semblable, malgré des petites différences, chez les diverses espèces animales. L'oxytétracycline et la tétracycline sont peu liées (20–50%), alors que la déméclocycline, la minocycline, la métacycline et la doxycycline sont fortement liées (65–95%). La chlortétracycline occupe une position intermédiaire (40–70%). Les tétracyclines fortement liées aux protéines du plasma sont aussi liées dans des proportions plus élevées (25–35%) aux protéines du lait que les autres (moins de 10%).

Elimination: [2, 3, 6, 10, 15, 24, 25, 33] La plupart des tétracyclines sont éliminées par la bile (corrélation directe avec la liposolubilité) et par l'urine (corrélation inverse avec la liposolubilité). N'étant que partiellement réabsorbées par l'intestin, certaines tétracyclines y persistent longtemps avant d'être évacuées sous forme active dans les fèces, d'où les dangers de dysentéries et de sélection des souches résistantes dans la flore intestinale.

Chez les humains, la chlortétracycline est métabolisée, ce qui n'est probablement pas le cas (ou pas dans des mêmes proportions) chez les bovins ($t½_{\beta} = 7$ h. chez les humains et 11 h. chez les bovins).

La doxycycline et la minocycline ne sont que peu ou pas éliminées dans l'urine et réapparaissent en très faible quantité seulement sous forme active dans les fèces. La doxycycline a cette particularité de diffuser sous forme active à travers la muqueuse de l'intestin en direction de la lumière, avant d'être inactivée. Elle apparaît dans les fèces sous forme d'un conjugué inactif. La minocycline semble être métabolisée, mais on ne connaît ni le site de la métabolisation ni le métabolite.

Ces deux dernières tétracyclines ont aussi des temps de demi-vie environ 2 fois plus longs que les tétracyclines classiques (17 à 20 h. chez les humains, plus de 20 h. chez les bovins et 10 h. chez les chiens). A titre de comparaison les temps de demi-vie de l'oxytétracycline sont 10,5 h. chez les chevaux, 9 h. chez les humains et les bovins et 6 h. chez les chiens.

D'une manière générale, les tétracyclines sont éliminées plus lentement que les autres antibiotiques. Cette pharmacocinétique favorable est leur principal attrait, notamment pour les thérapies de longue durée.

Dosage et administrations

Perfusions intraveineuses continues: [cf. 26] Chez les bovins, les doses journalières (calculées à partir de Vd_β et $t\frac{1}{2}_\beta$ que nous avons tirés des travaux de *Ziv* [33]) pour le premier jour et les suivants, et que nous donnons ci-dessous, sont nécessaires pour maintenir une concentration sérique de 1 mg/l d'antibiotique libre: chlortétracycline 3,4 et 2 mg/kg, tétracycline 5,8 et 3,3 mg/kg, oxytétracycline 7,8 et 5 mg/kg, déméclocycline 5,7 et 2,7 mg/kg, métacycline 16 et 6,6 mg/kg, doxycycline 16 et 6,5 mg/kg, minocycline 10 et 4,2 mg/kg.

Chez les chevaux, les doses journalières d'oxytétracycline seraient de 6,7 et 4,2 mg/kg et chez les chiens, 15 et 11 mg/kg.

D'une manière générale, le dosage en perfusion continue des tétracyclines chez les petits animaux sera 2 fois plus élevé que chez les bovins.

Injections intraveineuses intermittentes: Grâce à la lente élimination des tétracyclines, et malgré les risques de choc cardio-vasculaire [12], c'est, à notre avis, le mode d'administration le plus favorable. En effet, même avec un intervalle de dosage de 24 heures, les doses nécessaires pour maintenir des concentrations de 1 mg/l d'antibiotique libre dans le sérum, et que nous donnons ci-dessous, restent, dans des limites tout-à-fait acceptables. Ces doses seraient chez les bovins:

Chlortétracycline 6,1 et 4,8 mg/kg, tétracycline 8,8 et 6,3 mg/kg, oxytétracycline 17 et 14,2 mg/kg, déméclocycline 8 et 5 mg/kg, métacycline 19 et 10 mg/kg, doxycycline 18,7 et 9 mg/kg et minocycline 12 et 6,5 mg/kg.

Les doses de l'oxytétracycline seraient 12,5 et 10 mg/kg chez les chevaux, et 64 et 60 mg/kg chez les chiens.

Injections intramusculaires: Chez les grands animaux, les injections par voie intramusculaire n'offrent pas d'avantages par rapport aux injections intraveineuses. Au contraire, la biodisponibilité est faible et varie d'une préparation à l'autre (15 à 70% [37]). Il faudra aussi se rappeler que des résidus persistent plus longtemps, surtout au point d'injection, et que les tétracyclines provoquent une forte irritation des tissus [22, 37].

Administration orale: [2, 6, 9, 10, 11, 21, 31] Après leur administration per os, les tétracyclines sont absorbées à des degrés variables. Chez les humains, seuls les 30% de la dose de chlortétracycline, donnée à jeun, est résorbée, alors que presque la totalité de la doxycycline ou de la minocycline passe dans le sang.

Chez les chiens à jeun, des doses de près de 45 mg/kg d'oxytétracycline ne permettent pas d'atteindre des taux thérapeutiques, les concentrations sériques maximales étant voisines de 0,7 mg/l [6]. La résorption des tétracyclines (à l'exception de la doxycycline et de la métacycline) est fortement diminuée en présence de lait, d'antacide ou de calcium. Chez les porcs, une réduction de 50% de la quantité de calcium

dans la nourriture augmente de 84% la résorption de l'oxytétracycline et de 46% celle de la chlortétracycline [31].

L'effet du calcium sur les tétracyclines peut être fortement diminué par l'adjonction d'EDTA [11] ou de phosphate [31] dans l'aliment supplémenté.

Application locale externe: A cause des effets secondaires possibles (voir à ce chapitre) nous considérons l'application locale de tétracyclines sur des blessures ou brûlures comme contre-indiquée.

Application intra-utérine: [20] 24 heures après l'application d'oxytétracycline par voie intrautérine, on retrouve des très fortes concentrations d'antibiotique dans la cavité de l'utérus et dans l'endométrium, mais aucune trace dans les autres parties des organes génitaux ni dans la musculature. De très faibles quantités passent dans le sang et peuvent être retrouvées pendant 1 jour dans le lait.

Application intramammaire: [29, 34, 36] Après des injections intramammaires la tétracycline est absorbée par les tissus de manière très irrégulière. Elle pénètre particulièrement peu dans les parties de la glande en bordure de la citerne. D'autre part, les tétracyclines sensibles au calcium perdent près des ¾ de leur activité antibactérienne dans le lait. C'est une des raisons pour lesquelles les tétracyclines conviennent peu au traitement des mammites, à l'exception de la doxycycline. (C'est aussi le cas lors d'administration systémique.)

Effets secondaires

Les effets secondaires possibles des tétracyclines sont très nombreux; nous nous attacherons donc spécialement aux plus graves d'entre eux ainsi qu'à ceux qui sont le moins connus.

Toxicité: [10, 15] Les tétracyclines sont hépatotoxiques (l'oxytétracycline et la tétracycline moins que les autres), néphrotoxiques (à l'exception de la doxycycline), phototoxiques (spécialement la déméclocycline); elles se déposent dans les dents et le squelette, provoquant des changements de couleur et des difformités chez les jeunes individus. Elles ont un effet catabolique dû probablement à une inhibition de la synthèse des protéines. Elles peuvent provoquer des troubles de la formule sanguine. Chez les jeunes sujets, elles peuvent augmenter la pression intracraniale. Enfin, la minocycline peut avoir une toxicité vestibulaire.

Danger dû à la dégradation: [10] Les tétracyclines dégradées sont particulièrement dangereuses. Chez les humains, il est connu qu'elles peuvent provoquer les symptomes suivants: nausée, vomissements, polyurie, polydypsie, protéinurie, acidose, glycosurie, et forte aminoacidurie. Il faut donc faire particulièrement attention au stockage des tétracyclines ainsi qu'aux dates limites d'utilisation.

Irritation: [10] Les tétracyclines, par voie orale, irritent l'estomac, par d'autres modes d'administration, le site de l'application (veine, musculature [37], mamelle).

Hypersensibilité: [10] Chez les humains, des réactions d'hypersensibilité sont connues, la manifestation en est cutanée ou générale. Les symptomes peuvent durer des mois après la fin d'une thérapie.

Suprainfections et dysentérie: [1, 2, 10, 27] Le phénomène de la suprainfection est relativement fréquent avec les tétracyclines. C'est la conséquence de leur trop large spectre d'action qui présente cependant des lacunes envers des germes dangereux et multirésistants tels que staphylocoques, E. Coli, proteus, pseudomonas aeruginosa, clostridium difficile ou perfringens, candida, etc. Ces microorganismes peuvent se développer rapidement et librement dans le vide bactériologique laissé par l'administration de tétracyclines. Ces infections peuvent être locales ou générales. Les plus fréquentes touchent le tractus intestinal, aussi bien après des administrations parentérales qu'orales.

Chez les chats, des doses thérapeutiques de tétracycline peuvent produire des diarrhées, coliques, vomissements, dépressions du système nerveux central, fièvre et anorexie dus en partie à un tel phénomène [2].

Nous rappellerons aussi les conséquences mortelles bien connues de l'administration de tétracyclines aux chevaux [1].

A cause des dangers de sensibilisation et de suprainfection, l'application locale externe de tétracyclines sur des blessures (déjà suffisamment exposées au risque d'infection à germes dangereux tels que pseudomonas) est contre-indiquée.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les tétracyclines sont des antibiotiques de caractère amphotère, ayant leur liposolubilité et leur activité antibactérienne maximales aux environs du pH 6 où ils sont le moins ionisés. Les tétracyclines sont très peu stables en solution aqueuse et dans les échantillons de plasma, ce qui rend difficiles les expériences. Elles ont tendance à former des chélates inactifs avec les ions bi- et trivalents. Les tétracyclines ont un large spectre d'action qui, par ses lacunes et la diversité des concentrations requises, constitue une arme à double tranchant. Les résistances dues à des plasmides sont très stables. Actuellement, le taux de résistances aux tétracyclines est relativement élevé.

Les tétracyclines ont une bonne diffusion tissulaire, fonction de leur liposolubilité. Cependant, seules la doxycycline et la minocycline pénètrent suffisamment dans le liquide céphalorachidien et le bulbe oculaire pour atteindre des concentrations thérapeutiques [2].

En général, les taux thérapeutiques sont facile à atteindre et à maintenir par voie intraveineuse, ce qui rend superflues les préparations à effet dépôt. Ces préparations maintiennent longtemps des résidus dans l'organisme et des concentrations subthérapeutiques qui, non seulement peuvent favoriser l'augmentation du nombre des résistances, mais encore la multiplication des germes [27].

Les effets secondaires des tétracyclines sont nombreux et fréquents, en particulier les entérites et les dysentéries. Le danger de suprainfection est grand.

Conséquences pour le praticien: Il faudra limiter l'usage des tétracyclines aux cas où l'on ne peut pas utiliser d'autres antibiotiques. L'emploi des tétracyclines à titre prophylactique est trop dangereux et doit par conséquent être déconseillé [10]. Les tétracyclines classiques ne conviennent pas à la thérapie des mammites; il faudrait en

effet des doses journalières de près de 100 mg/kg d'oxytétracycline pour maintenir des taux thérapeutiques (1 mg/1) dans le lait [35]. La doxycycline est utilisable contre les infections de la mamelle [35], la minocycline et la doxycycline pour le traitement des infections des yeux et du système nerveux central [2]. Les tétracyclines modernes seraient moins dangereuses que les autres pour les chats et les chevaux, car leurs taux dans la lumière de l'intestin est pratiquement nul et le risque de modification de la flore intestinale est moindre [2].

A cause de son mode d'élimination différent, la doxycycline peut être donnée aussi en cas d'insuffisance rénale [15].

La minocycline peut être utilisée contre certains germes résistants aux autres tétracyclines tels nocardia et staphylocoques [2].

Les tétracyclines modernes ne devraient cependant pas chasser les autres, surtout chez les animaux servant à l'alimentation humaine, à cause de la persistance plus longue des résidus et de leur prix beaucoup plus élevé.

Indications: Psittacose, infections de l'appareil respiratoire (en présence d'une bonne défense de l'organisme seulement) dues à des mycoplasmes ou des pasteurelles (association possible avec la streptomycine ou un macrolide), brucellose (éventuellement en association avec la streptomycine).

Résumé

Nous avons rappelé les particularités des tétracyclines, dont les principales sont l'instabilité en milieu aqueux, la formation de chélates avec le calcium, un large spectre d'action dont on ne peut pas entièrement profiter, un taux de résistances élevé, une bonne diffusion tissulaire, des concentrations thérapeutiques facile à maintenir par voie intraveineuse, une mauvaise résorption après les injections intramusculaires et des effets secondaires possibles nombreux dont le plus fréquent est la suprainfection.

Nous en avons tiré les conclusions que les tétracyclines devront en fait être réservées à des cas bien précis où l'on ne dispose pas d'autres antibiotiques plus efficaces et moins dangereux. Elles ne conviennent pas à la thérapie des mammites. L'application préventive de tétracyclines est déconseillée.

Les indications des tétracyclines sont la psittacose, la brucellose, les infections de l'appareil respiratoire dues à des mycoplasmes ou des pasteurelles, en association éventuelle, mais non en mélange, avec la streptomycine ou un macrolide.

Zusammenfassung

Es wird eine Übersicht der Eigenschaften der Tetrazykline gegeben. Hauptpunkte sind ihre Instabilität in wässriger Lösung, die Fähigkeit mit Kalzium Chelate zu bilden, ein breites Wirkungsspektrum (von dem nicht voller Gebrauch gemacht werden kann) und das Vorhandensein hoher bakterieller Resistenzen. Sie diffundieren rasch in den Geweben und wirksame Konzentrationen können leicht durch intravenöse Injektion erreicht werden. Dagegen werden sie schlecht aus intramuskulären Injektionsdepots resorbiert und sekundäre Effekte, insbesondere Superinfektion, sind häufig.

Die Schlussfolgerung ist, dass die Verwendung von Tetrazyklinen auf jene Fälle beschränkt werden soll, für die ebenso wirksame und weniger riskante Antibiotika nicht zur Verfügung stehen. Für die Behandlung von Mastitiden sind sie ungeeignet. Von einer prophylaktischen Verabreichung ist abzuraten.

Indiziert sind Tetrazykline bei Psittakose, Brucellose, Infektionen der Atmungswege durch Mykoplasma-Arten oder Pasteurellen, eventuell zusammen (aber nicht gemischt in der gleichen Spritze!) mit Streptomyzin oder einem Makrolid.

Riassunto

Il presente lavoro fa un quadro panoramico delle proprietà delle tetracicline. Punti principali sono: la loro instabilità in soluzione acquosa, la proprietà di formare chelati con il calcio, un ampio spettro d'azione (di cui non si può fare pieno uso) e l'esistenza di alte resistenze batteriche. Esse difondono facilmente nei tessuti e concentrazioni efficaci possono essere raggiunte facilmente per mezzo di iniezioni endovenose. Per contro esse vengono mal riassorbite da depositi intramuscolari e sono frequenti gli effetti secondari, particolarmente le superinfezioni.

La conclusione è che l'uso di tetracicline deve essere limitato a quei casi per i quali non si hanno a disposizione antibiotici altrettanto efficaci e meno rischiosi. Le tetracicline non sono adatte alla terapia delle mastiti. Una loro somministrazione profilattica è sconsigliabile. Le tetracicline sono particolarmente indicate per la terapia di: psittacosi, brucellosi, infezioni respiratorie dovute a micoplasmi o a pasteurelle; in tali casi esse vanno somministrate unitamente (ma non mischiate nella stessa siringa!) a streptomicina o ad un macrolide.

Summary

The characteristics of the tetracylines are reviewed. The main points are their instability in aqueous solution, the ability to form chelates with calcium, a broad spectrum (which cannot be fully utilized) and the existence of a high level of bacterial resistance. They readily diffuse in tissues and effective concentrations can easily be achieved by intravenous injection. However, they are poorly absorbed from intramuscular injection sites and secondary effects are numerous, the most frequent one being superinfection.

It is concluded that the use of tetracyclines should be restricted to cases for which equally effective and less dangerous antibiotics are not available. They are not suitable for the treatment of mastitis. Prophylactic use cannot be advocated.

Indications for tetracyclines are psittacosis, brucellosis, respiratory tract infections due to mycoplasma species or pasteurella species, possibly combined (but not mixed in the syringe) with streptomycin or a macrolide antibiotic.

Bibliographie

[1] *Andersson G., Ekman L., Mansson I., Persson S., Rubarth S. and Tufvesson G.*: Lethal complications following administration of oxytetracycline in the horse. Soertryk af nordisk veterinaermedicin 23 pp. 9–22 1971. – [2] *Aronson A.L.*: Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. JAVMA *176* 10(2) 1061–1068. 1980. – [3] *Baggot J.D.*: Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. JAVMA *176* 10(2) 1085–1090 1980. – [4] *Brown M.P., Stover S.M., Kelly R.H., Farver T.B. and Knight H.D.*: Oxytetracycline hydrochloride in the horse: serum, synovial, peritoneal and urine concentrations after single dose intravenous administration. J. vet. pharmacol. therap. *4*, 7–10 1981. – [5] *Bulling E.*: Über die Wirkung einiger Antibiotika auf Corynebacterium pyogenes. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. *67* 381–384 1954. – [6] *Cooke R.G., Knifton A., Murdoch D.B. and Yacoub L.S.*: Bioavailability of oxytetracycline dihydrate tablets in dogs. J. vet. pharmacol. therap. *4* 11–13 1981. – [7] *Gasparini G.*: Sulla sensibilita in vitro dello «strept. agalactiae» a diversi antibiotici. Arch. vet. ital. *5* 507–511 1954. – [8] *Glantz P.J.*: In vitro sensitivity of escherichia coli to antibiotics and nitrofurans. Cornell vet. *52* 552–562 1962. – [9] *Glaser U.*: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. Dtsch. Tierärztl. Wschr. *86* 7 274–280 1979. – [10] *Goodman-Gilman A., Goodman L.S. and Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics. 6th. edition Macmillan Publishing 1980. – [11] *Greene, Rinehart and Stephenson*: The influence of EDTA on blood antibiotic levels following oral administration of tetracycline compounds. Poult. sci. *47* 1500–1504 1968. – [12] *Gyrd-Hansen N., Rasmussen F. and Smith M.*: Cardiovascular effects of in-

travenous administration of tetracycline in cattle. J. vet. pharmacol. therap. *4* 15–25 1981. – [13] *Hobby G.L., Dougherty N., Lenert T.F., Hudders E. and Kiseluk M.*: Antimicrobial action of Terramycin in vitro and in vivo. Pro. soc. exptl. biol. and med. *73* 503–511 1950. – [14] *Karasek E.*: Die Empfindlichkeit von Listerien gegenüber einigen Antibiotika im Reihenverdünnungstest. Arch. exp. vet. Med. *18* 767–773 1964. – [15] *Lang E.*: Antibiothérapie, un guide pratique, édité par Sandoz SA Département pharmaceutique, 1973. – [16] *Lang E.*: Effets indésirables de la chimiothérapie antibactérienne, édité par Sandoz SA, Département pharmaceutique, 1976. – [17] *Legler F.*: Zur Frage der Aureomycin-, Chloromycetin- und Terramycinempfindlichkeit der Kapselbakterien. Zbl. Bakt. I *159* 101–105 1952. – [18] *Linzenmeier G., Seeliger H.*: Die in vitro-Empfindlichkeit von Listeria monocytogenes gegen Sulfonamide und Antibiotica. Zbl. Bakt. I *160* 543–558 1954. – [19] *Månsson I. and Niléhn P.*: Sensitivity of bacteria isolated from veterinary clinical material to various antibiotics. Nord. vet. med. *11* 289–297 1959. – [20] *Masera J., Gustafsson B.K., Afiefy M.M., Stowe C.M. and Bergt G.P.*: Disposition of oxytetracycline in the bovine genital tract: systemic vs intrauterine administration. JAVMA *176* 10(2) 1099–1102 1980. – [21] *Neuman M.*: Antibiotika Kompendium. Verlag Huber Bern 1981. – [22] *Nouws J.F.M. and Ziv G.*: Tissue distribution and residues of oxytetracycline in normal and emergency-slaughtered ruminants. Tijdschr. Diergeneesk. *103* 435–444 1978. – [23] *Penseyres J.H.*: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Diss. Bern 1980. – [24] *Pilloud M.*: Pharmacocinétique, liaison aux protéines et dosage de l'oxytétracycline et du chloramphénicol chez le cheval et la vache. Diss. Bern 1972. – [25] *Pilloud M.*: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxytetracycline in cattle and horses. Res. vet. sci. *15* 224–230 1973. – [26] *Pilloud M.*: Antibiothérapie dans la pratique. Schweiz. Arch. für Tierheilk. *123* 335–344 1981. – [27] *Ritzerfeld W.*: Antibiotika-Nebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht. Münch. med. Wschr. *115* 1641–1649 1973. – [28] *Ruckebusch Y.*: Incompatibilités médicamenteuses. Dictionnaire des médicaments vétérinaires. Editions du point vétérinaire 1979. – [29] *Schmidt B. and Modde H.*: Quantitative Untersuchungen zur Frage der Wirkungsverlustes von Reverin® in Kuhmilch unter Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen. Zbl. vet. Med. A *10* 141–148 1963. – [30] *Schoenaers F. and Kaeckenbeeck A.*: Sensibilité in vitro du C. Pyogenes aux antibiotiques. Ann. med. vet. *99* 532–538 1955. – [31] *Wahlstrom R.C., Balios J. and Libal G.*: Dietary calcium's effect on chlortetracycline absorption in growing swine examined. Feedstuffs mars 32–33 1980. – [32] *Ziv G. and Sulman F.G.*: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrobial agents and chemotherapy *2* 206–213 1972. – [33] *Ziv G. and Sulman F.G.*: Analysis of pharmacokinetic properties of nine tetracycline analogues in dairy cows and ewes. Am. J. Vet. Res. *35* 1197–1201 1974. – [34] *Ziv G.*: Distribution of several labelled antibacterial agents in the udder as measured by contact autoradiographic methods. Refuah vet. *35* 32–33 1978. – [35] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 2: Practical and therapeutic applications. Veterinary Medicine/Small animal clinician pp. 469–474 March 1980. – [36] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: Intramammary treatment. Veterinary Medicine/Small animal clinician pp. 657–670 april 1980. – [37] *Ziv G.*: Intramuscular bioavailability, serum drug levels and local irritation of several oxytetracycline veterinary injectable products in cows, dans Trends in veterinary pharmacology and toxicology édité par van Miert A.S.J.P.A.M., Frens J. and van der Kreek F.W. Elsevier scientific publishing company Amsterdam-Oxford-New York 1980.

Remerciements: Nous remercions les maisons Stricker SA et Biokema SA, ainsi que le confrère J.-H. Penseyres, qui nous ont permis d'avoir accès à la documentation nécessaire à la préparation de ce travail.

Régistration du manuscrit: 18 décembre 1981