

Généralités sur l'oxytétracycline

L'oxytétracycline est une molécule appartenant à la classe des tétracyclines, qui doivent leur nom à leur structure tétracyclique dans laquelle on retrouve un noyau naphtacène-carboxamide.

La première tétracycline fût l'Auréomycine, élaborée par des champignons *Streptomyces aureofaciens*.

On peut distinguer les tétracyclines de :

- première génération, obtenues par des procédés fermentaires : chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline.
- deuxième génération, obtenues par hémi-synthèse à partir des premières : doxycycline, minocycline [14].

I.1. Structure, propriétés physico-chimiques et chélatrice

I.1.1. Structure

L'oxytétracycline est caractérisée (figure 1) par :

- quatre cycles hexagonaux formant la molécule de base ;
- un noyau phénol ;
- un enchaînement β -dicétophénoïque, structure à doubles liaisons conjuguées comportant un hydroxyle phénolique et énolique et deux fonctions cétones ;
- une fonction amine tertiaire ;
- une fonction carboxamide.

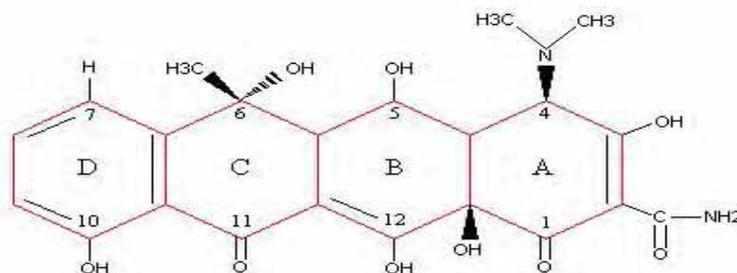


Figure 1 : structure de l'oxytétracycline [15]

L'oxytétracycline : «(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide » [16] existe sous 2 formes :

- la forme chlorhydrate avec la formule : $C_{22}H_{24}N_2O_9, HCl$
- la forme dihydrate avec la formule : $C_{22}H_{24}N_2O_9, 2H_2O$

I.1.2. Propriétés physiques

L'oxytétracycline existe sous forme de poudres microcristallines jaunes de masse molaire 460,4 g/mol [16]. Sensible à la lumière et à l'air, elle est stable à l'état sec à 25°C [17].

La présence de plusieurs doubles liaisons conjuguées explique l'absorption de l'oxytétracycline dans l'ultraviolet et le visible à des longueurs d'onde de l'ordre de 355 nm [18].

I.1.3. Propriétés chimiques

Les tétracyclines sont des substances amphotères faiblement solubles dans l'eau à pH 7, mais leurs sels hydrochloriques sont solubles [14]. La présence d'un groupement diméthylamine en position 4 (figure 1) est à l'origine du caractère basique de l'oxytétracycline. Par contre, les fonctions cétones et alcools induisent une acidité faible. L'oxytétracycline possède donc trois pKa : un à 3,3 (fonction énolique, carboxamide et cétone), un autre à 7,3 (enchaînement dicétophénolique) et enfin un à 9,1 (groupement diméthylamine). En milieu aqueux ou polaire, l'oxytétracycline manifeste un caractère amphotère. Le point isoélectrique se situe à un pH de 5,0 [19–21]. Les tétracyclines sont photosensibles [22, 23]. Par contre, il a été démontré que la dissolution de l'oxytétracycline (OTC) dans de l'eau ayant une résistivité supérieure à 18 méga-ohms.cm (eau ultra pure) sous condition lumineuse ne présente pas d'effet de dégradation en cinq jours [21] et que la lumière n'était donc pas un facteur important de dégradation [24].

L'oxytétracycline (figure 2) est capable de chélater de nombreux cations divalents ou trivalents tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} [25–28]. Par ailleurs, ces mêmes cations participent à la formation de complexes entre les macromolécules et l'oxytétracycline [29].

Le groupe carboxamide en position 2 du cycle A ainsi que l'enchaînement β -dicétophénolique en positions 11 et 12 (figure 1) expliquent les propriétés chélatrices de l'oxytétracycline (figure 2) [20].

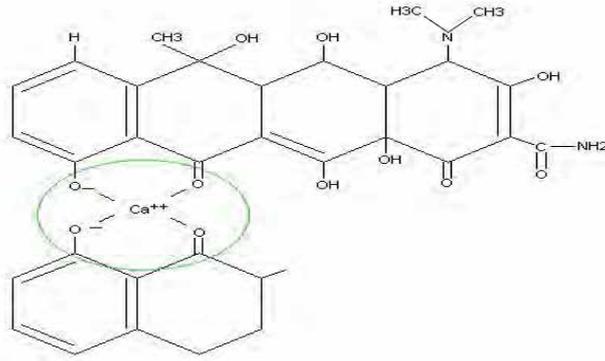


Figure 2 : chélation de l'oxytétracycline

I.2. Propriétés pharmacologiques de l'oxytétracycline

I.2.1. Pharmacocinétique de l'oxytétracycline

I.2.1.1. Absorption et biodisponibilité

Les tétracyclines existent sous forme orale et parentérale. L'absorption par la voie orale de l'oxytétracycline diminue avec le repas, notamment à base de lait. En effet, l'oxytétracycline est chélatée par les ions calcium présents dans le lait. La biodisponibilité orale de l'oxytétracycline est bonne chez le chien et le chat, mais varie fortement selon la forme galénique [14]. Elle est faible chez le porc et la volaille. La qualité de l'eau de boisson et les matériaux des auges peuvent influencer la biodisponibilité [30].

I.2.1.2. Distribution

Du fait de ses caractères lipophile et amphotère, la distribution de l'oxytétracycline est large, complète et homogène, aussi bien extracellulaire qu'intracellulaire. L'oxytétracycline se fixe de manière réversible aux protéines plasmatiques. On relève les plus fortes concentrations dans les reins, le foie, la rate et les poumons. Elle franchit la barrière placentaire et s'incorpore dans les os et les dents du fœtus [31].

La forte liposolubilité des molécules d'oxytétracycline leur permet de bien diffuser à travers les barrières biologiques et atteindre des concentrations efficaces, y compris dans les milieux intracellulaires, notamment les glandes mammaires, les sécrétions bronchiques et les liquides d'ascite [31]. Cependant elle ne diffuse pas dans le liquide céphalorachidien [32].

I.2.1.3. Elimination

L'oxytétracycline est éliminée principalement par filtration glomérulaire sous forme active et accessoirement, par la bile et dans le lait chez les animaux en lactation. L'oxytétracycline subit le cycle entéro-hépatique qui prolonge sa demi-vie d'élimination [14].

I.2.2. Mécanisme d'action de l'oxytétracycline

L'oxytétracycline a une action bactériostatique et son mode d'action principal est d'empêcher la liaison entre l'aminoacyl-ARN_t et la sous-unité 30 S du ribosome bactérien en interférant avec ce dernier [31, 33]. Il en résulte un blocage de la synthèse protéique par inhibition de sa phase d'élongation (figure 3). L'oxytétracycline a également pour action l'inhibition de nombreux systèmes enzymatiques microbiens par chélation des cations des métaux divalents. La présence de cations multivalents inhibe le potentiel antibiotique de l'oxytétracycline en le rendant moins disponible [34].

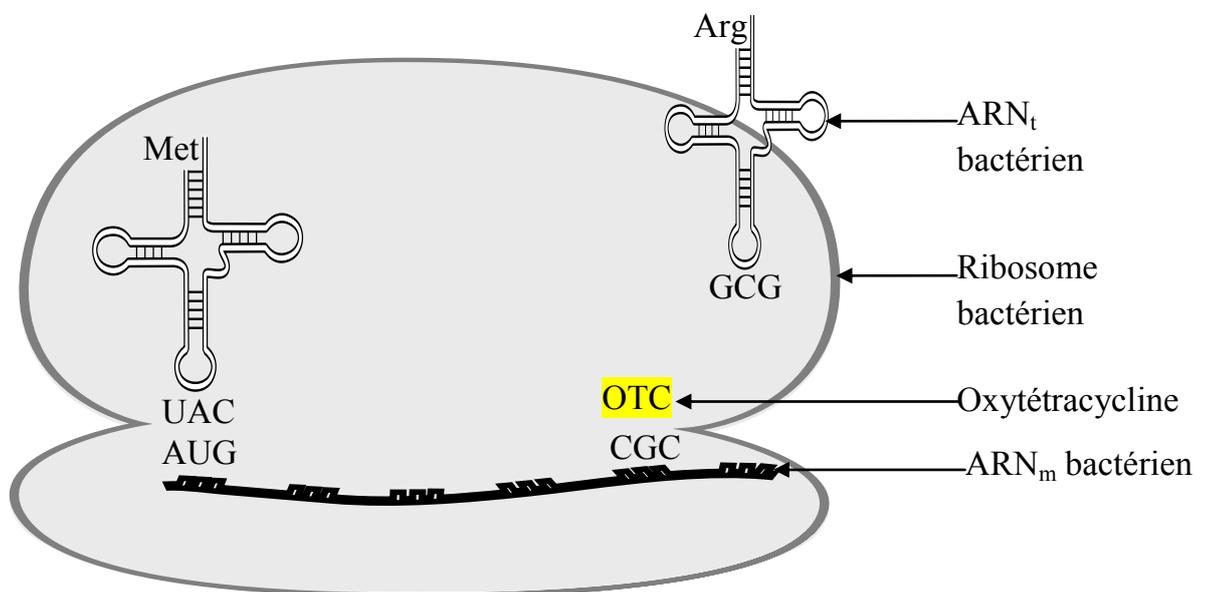


Figure 3 : activité antibactérienne de l'oxytétracycline

I.2.4. Spectre d'activité

L'oxytétracycline est un antibiotique à large spectre d'activité s'étendant à de nombreuses bactéries GRAM⁺ et GRAM⁻ aérobies et anaérobies, aux mycoplasmes, aux chlamydies, aux rickettsies et à certains protozoaires [30].

I.2.5. Résistance

Une mauvaise utilisation des antibiotiques peut entraîner une mutation chromosomique ou une acquisition de nouveau matériel génétique permettant aux bactéries de développer une résistance [35, 36].

Des résistances à l'oxytétracycline se sont développées chez de nombreuses bactéries aérobies et anaérobies. Les mycobactéries et les genres *Proteus* et *Pseudomonas* sont naturellement résistants [30].

La forte demande en protéines animales notée ces dernières décennies a nécessité une importation d'animaux exotiques dans certains pays africains. Etant inadaptés à la survie et à la reproduction dans un environnement inhabituel, ces animaux sont confrontés à d'énormes pathologies nécessitant une utilisation importante de médicaments vétérinaires. En conséquence les antibiotiques tels que l'oxytétracycline sont fortement utilisés pour lutter contre les maladies infectieuses [37].

I.3. Importance de l'oxytétracycline sur le marché mondial du médicament vétérinaire

L'oxytétracycline occupe une place de choix au rang mondial des molécules les plus vendues en médecine vétérinaire. Elle vient en première place parmi les antibiotiques et est troisième parmi les molécules les plus vendues en médecine vétérinaire (tableau I).

Tableau I : treize molécules les plus vendues en médecine vétérinaire

Rang mondial	Molécules	Classes thérapeutiques	Laboratoire Fabricant
1	Fipronil (Frontline®)	Antiparasitaire	MERIAL
2	Ivermectine (Ivomec ®)	Antiparasitaire	MERIAL
3	Oxytétracycline	Antibiotique	–
4	Chlortétracycline	Antibiotique	–
5	Imidaclopride (Advantage®)	Antiparasitaire	BAYER
6	Lufénuron (Program ®)	Antiparasitaire	NOVARTIS
7	Tylosine (Tylan ®)	Antibiotique	ELANCO
8	Monensine (Rumensin ®)	antibactérien et anticoccidien	ELANCO
9	Salinomycine	coccidiostatique et ionophore	–
10	GH	Hormone	–
11	Doramectine (Dectomax ®)	Antiparasitaire	PFIZER
12	Enrofloxacin (Baytril ®)	Antibiotique	BAYER
13	Ceftiofur (Exenel ®)	Antibiotique	PFIZER

Source : TOUTAIN, 2007 [38]

Cette importance est liée à l'émergence du marché des animaux de compagnie et à la nécessité de toujours contrôler les maladies chez les animaux de production [3] et à l'élevage intensif suite à une forte demande en protéines animales [37].

A en croire **Van Gool** (2008), le marché africain est envahi par d'énormes quantités de médicaments contrefaits ou par des génériques de qualité médiocre [39]. Par ailleurs une étude effectuée au Bénin et au Togo, portant sur des trypanocides et sur des anthelminthiques, a révélé que 48 % des produits contrôlés sont des faux médicaments [40]. En outre, au Sénégal une étude pilote réalisée en 2007 et portant sur la qualité des médicaments vétérinaires a révélé que le groupe des antibiotiques contenant l'oxytétracycline occupe la première place des non conformités avec 93% [7].

C'est pourquoi dans certains pays africains, les produits vétérinaires font l'objet d'un enregistrement officiel avant toute autorisation de commercialisation. À cet effet, un arsenal de textes législatifs et réglementaires sont adoptés par les autorités compétentes pour assurer la qualité de la fabrication, l'efficacité et l'innocuité des médicaments à usage vétérinaire [41]. C'est ainsi que de nombreuses méthodes d'analyse de ces médicaments sont mises au point et seront par la suite assujetties à la validation.