Le point sur les tétracyclines : intérêt en ophtalmologie vétérinaire

C. Maringue, S. Chahory

► To cite this version:

C. Maringue, S. Chahory. Le point sur les tétracyclines : intérêt en ophtalmologie vétérinaire. Revue Vétérinaire Clinique, 2019, 54, pp.23 - 28. 10.1016/j.anicom.2018.10.003 . hal-03486291

HAL Id: hal-03486291

<https://hal.science/hal-03486291>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

LE POINT SUR LES TETRACYCLINES : INTERET EN
OPHTALMOLOGIE VETERINAIRE
AN UPDATE ON TETRACYCLINES : INTEREST IN VETERINARY
OPHTHALMOLOGY

C. Maringue¹, S. Chahory¹

¹Unité d'Ophtalmologie, CHUVA,
Ecole Nationale Vétérinaire
d'Alfort, Maisons-Alfort, F-94700, France

Coordonnées :
06 67 69 86 62
celia.maringue@vet-alfort.fr

RESUME

PROPOS

Les tétracyclines sont une famille ancienne d'antibiotiques, avec un spectre large et une faible toxicité. Leur distribution tissulaire est large, dans presque tous les tissus, et de manière importante dans les tissus sécrétoires. L'élimination est essentiellement rénale. Elles sont bactériostatiques par inhibition de la synthèse protéique. Elles sont utilisées dans de nombreux domaines en médecine vétérinaire, et notamment en ophtalmologie.

ACTUALITES ET POINTS FORTS

29 Les tétracyclines possèdent de nombreuses propriétés non antibiotiques : ce
30 sont des ionophores, elles ont une action anti-inflammatoire, anti-
31 angiogénique, inhibent l'apoptose et les enzymes protéolytiques.
32 Les tétracyclines topiques favorisent la cicatrisation des érosions épithéliales
33 chroniques spontanées, permettent de limiter l'évolution des ulcères à
34 collagénases. Elles sont efficaces sur la conjonctivite chlamydiennne *Chlamydia*
35 et la kératoconjonctivite à *Moraxella* chez les bovins.

37 PERSPECTIVES ET PROJETS

38 L'utilisation de tétracyclines topiques encapsulées dans un liposome permet
39 d'augmenter la production lacrymale sur un modèle d'œil sec chez le
40 lapin, et pourra avoir, à l'avenir, un rôle important dans la gestion de la
41 kératoconjonctivite sèche chez le chien.

43 MOTS CLES : TETRACYCLINES, AGENTS ANTIBACTERIENS, 44 OPHTALMOLOGIE

46 SUMMARY

47 STATEMENTS

48 Tetracyclines are old family of antibiotics, with broad spectrum and low
49 toxicity.

50 They have widespread tissular distribution, in all tissues, and particularly
51 in secretory organs. They are eliminated by renal route.

52 They are bacteriostatic, inhibiting bacterial protein synthesis.

53 They are used in many disciplines in veterinary medicine, in particular
54 ophthalmology.

55 TOPICAL ISSUES

Tetracyclines have numerous non antibiotic properties : ionophores, anti-inflammatory, anti-angiogenic, anti-apoptotic and inhibition of proteolytic enzymes.

Topical tetracyclines promote Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects (SCCED) healing, and limit melting ulcer evolution.

They are effective against feline chlamydial conjunctivitis and bovine *Moraxella* keratoconjunctivitis.

PLANS AND PROSPECTS

Liposome-bound tetracycline increase lacrymal production in a rabbit dry-eye model, and will make a major contribution in canine keratoconjunctivitis sicca management.

KEYWORDS : TETRACYCLINES , ANTIBACTERIAL AGENTS, OPHTHALMOLOGY

INTRODUCTION

L'utilisation d'antibiotiques en ophtalmologie vétérinaire est nécessaire dans la prise en charge de maladies oculaires mais doit être raisonnée afin de limiter l'apparition des résistances.

En effet, depuis avril 2016, plusieurs substances antibiotiques sont à usage restreint ou interdites d'utilisation. Une liste de substances antibiotiques d'importance critique a été établie et la réalisation d'une analyse bactériologique et un antibiogramme sont obligatoires pour pouvoir les prescrire (arrêté du 18/03/2016 et décret n°2016/317 du 16/03/2016, publiés dans le JORF n°0072 du 25/03/2016, textes n° 30 et 31).

Les tétracyclines sont une famille ancienne d'antibiotiques. Elles ont un large spectre, une faible toxicité, un grand nombre d'indications et des propriétés très variées autres que l'antibiothérapie [1–3]. Ainsi, leur utilisation est répandue, mais l'antibiorésistance est fréquente [1]. Cette famille regroupe plusieurs molécules : d'une part, la tétracycline, l'oxytétracycline, la chlortétracycline, la doxycycline, et la minocycline, utilisées en médecine vétérinaire ; et d'autre part la décaélocycline, la lymécycline, la méthacycline, la rolitétracycline, la glycylcycline et la tigecycline, utilisées en médecine humaine [4].

PHARMACOCHEMIE

Structure

La structure chimique des tétracyclines consiste en une structure tétracyclique correspondant à la condensation de quatre cycles (A, B, C, D) possédant une fonction carboxamide (en C2), un groupement diméthylamine (en C4) et de multiples groupements hydroxyles et cétones (Figure 1) [1].

L'élimination du groupement diméthylamine diminue l'activité antibiotique, mais accroît les propriétés non-antibiotiques [1].

Les propriétés biologiques peuvent être optimisées en modifiant la zone périphérique supérieure (de C7 à C9 du cycle D, comme pour la minocycline et la doxycycline) [5].

Propriétés physico-chimiques

L'hydrosolubilité dépend des groupements polaires et de l'état d'ionisation d'ionisation de la molécule. Sous forme non ionisée, les tétracyclines sont peu solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques. La

doxycycline est plus liposoluble que l'oxytétracycline ou la chlortétracycline [2].

Les tétracyclines sont amphotères, mais à prédominance basique. La doxycycline est plus acide, ce qui la rend plus difficilement utilisable en topique oculaire, en raison de l'irritation qu'elle provoque [2].

Les propriétés de chélation sont permises par différents sites : les fonctions céto (C11 et C12), enol (C1 et C3) et carboxamide (C2) [1].

Pharmacocinétique

Classification [4] :

Les tétracyclines sont classées en trois groupes, qui diffèrent par leurs propriétés pharmacocinétiques et antibiotiques.

- Le premier groupe est constitué des plus anciennes tétracyclines (tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline, énédicycline, lymécycline, méthacycline et rolitétracycline). Elles sont plus hydrophiles que les tétracyclines des autres groupes, et leur absorption est plus faible.

- Le deuxième groupe est constitué de la doxycycline et de la minocycline. Elles sont 3 à 5 fois plus lipophiles que celles du premier groupe, leur absorption est meilleure et leur distribution plus large. De plus, leur caractère liposoluble facilite leur concentration dans les tissus glandulaires, tels que les glandes lacrymales.

- Le troisième groupe est constitué de la glycylcycline et la tigecycline, composés synthétiques avec une activité antimicrobienne in vitro contre les bactéries résistantes aux tétracyclines décrites précédemment. Ce groupe ne sera pas détaillé en raison de leur non-utilisation en médecine vétérinaire.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination [4] :

La distribution tissulaire est large, intracellulaire et extracellulaire, dans presque tous les tissus et la diffusion dans les liquides biologiques est bonne. En raison de leurs propriétés ionophores, elles s'accumulent dans le tissu osseux.

L'élimination est essentiellement rénale, et de manière moindre par voie biliaire.

- Groupe 1 : L'absorption moyenne est de 25 à 60%, et varie en raison de la formation de complexes insolubles entre les tétracyclines et les ions (Ca^{2+} , Mg^{2+} ...). Le temps de demi-vie dans le sérum est de 6 à 10 heures.

La concentration sérique augmente avec la dose administrée. La distribution tissulaire est plutôt médiocre. L'élimination se fait au niveau rénal ou biliaire, et la plupart des composés réalisent un cycle entero-hépatique.

Groupe 2 : l'absorption de la doxycycline et la minocycline est presque complète (biodisponibilité supérieure à 80%), plus importante pour la minocycline que la doxycycline. Le pourcentage de liaison aux protéines est élevé (82-93%). La distribution tissulaire est plus importante dans les tissus sécrétoires (reins, foie, tube digestif, glandes lacrymales...). La doxycycline et la minocycline sont les tétracyclines diffusant le mieux dans l'œil. Le temps de demi-vie est long et les voies d'élimination sont semblables à celles du groupe 1.

MECANISME D'ACTION – PROPRIETES ANTIBIOTIQUES [1]

Les tétracyclines diffusent passivement à travers la paroi bactérienne, et traversent la membrane cytoplasmique par un mécanisme actif. Elles se fixent ensuite sur le site A de la sous-unité 30S des ribosomes, et inhibent la transduction d'ARNm bactérien.

Elles sont bactériostatiques, et ont un spectre d'action large (bactéries Gram +, Gram -, anaérobies strictes...) ; mais de nombreuses résistances existent (Pseudomonas aeruginosa).

La minocycline a un spectre d'action plus large que la doxycycline.

TOXICITE ET CONTRE-INDICATIONS

Les tétracyclines, et notamment la doxycycline, ont un caractère irritant et caustique, à l'origine notamment d'irritation gastro-intestinale [6].

Par ailleurs, leurs propriétés ionophores sont à l'origine d'une accumulation dans les os et les dents, contre-indiquant leur utilisation chez les jeunes animaux et chez les femelles gestantes ou allaitantes [7]. La doxycycline peut être administrée à des chiens ou chats dont la seule dentition déciduale est présente totalement ou partiellement (soit, en gros, entre 6 semaines et 6 mois) sans que l'émail des dents définitives ne se colore en jaune (expérience personnelle le confirmant).

En raison de leurs propriétés anaboliques, elles doivent être utilisées avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale [6].

Bien qu'exceptionnelles, des réactions anaphylactiques ont été observées lors d'administration topique d'oxytétracycline associée à la polymyxine B chez le chat [8].

FONCTIONS BIOLOGIQUES ET PROPRIETES NON-ANTIBIOTIQUES

En dehors de leur activité antibiotique, les tétracyclines possèdent de nombreuses propriétés biologiques, et sont utilisées pour leur action anti-inflammatoire, anti-protéolytique, anti-angiogénique et anti-apoptotique [5].

- **Inhibition de l'inflammation** : Les tétracyclines ont un rôle anti-inflammatoire majeur. Elles inhibent la migration des neutrophiles, le chimiotactisme, et l'activation des lymphocytes T [5].

- **Ionophores** : Les tétracyclines se lient aux cations bivalents et circulent dans le plasma sous forme de complexes avec les ions Ca^{2+} ou Mg^{2+} . Les tétracyclines ont une importance majeure dans le fonctionnement cellulaire et biologique, notamment en tant que ionophores du calcium, qui est un second messager indispensable dans la division cellulaire, les réactions métaboliques et les processus sécrétoires [2,5].

- **Inhibition de l'activité collagénasique** : La collagénase MMP-1 (Matrix métalloprotéinase de type 1) est produite par les kératocytes et les fibroblastes, et est responsable de la dégradation des collagènes de type I, II et III constituants de la corne. Les tétracyclines ont une activité anti-collagénase, qui a été décrite in vitro sur des brûlures alcalines de cornées de lapin [9].

Les mécanismes impliqués dans l'inhibition de la collagénolyse sont multiples. La doxycycline est un anti-collagénase efficace, par sa capacité à chélater le zinc, co-facteur nécessaire au fonctionnement des MMPs. Les tétracyclines piègent notamment des radicaux dérivés de l'oxygène (comme l'acide hypochlorique), ce qui diminue la quantité de neutrophiles activés produisant des collagénases [5,10].

- **Inhibition de l'angiogénèse** : la minocycline et la doxycycline inhibent la néovascularisation. Une étude a mis en évidence une diminution de l'angiogénèse tumorale par la minocycline d'un facteur de 4.5 après 7 jours

jours de traitement, sur des carcinomes transplantés sur des cornées de lapin
lapin [11].

- **Inhibition de l'apoptose** : l'apoptose correspond à la mort programmée
de la cellule. Une dérégulation de ce mécanisme se retrouve dans plusieurs
processus pathologiques (néoplasie, processus dégénératifs...). Les caspases
sont des enzymes ayant pour rôle de réguler l'apoptose. Le rôle des
tétracyclines dans l'inhibition de l'apoptose, via leur action sur les
caspases, a été mis en évidence chez des souris ayant subi un traumatisme
cérébral, où les dommages tissulaires et les troubles neurologiques étaient
moins marqués lorsqu'elles recevaient de la minocycline [5,12].

INTERET DES TETRACYCLINES EN OPHTALMOLOGIE

La voie topique est couramment utilisée en ophtalmologie ; elle permet
d'obtenir un niveau de concentration thérapeutique efficace et de
minimiser les effets secondaires induits lors d'administration par voie
systémique [7]. L'oxytétracycline et la chlortétracycline (AUREOMYCINE
ND 3% pommade) sont fréquemment administrées par voie topique.

Intérêt de l'oxytétracycline dans le traitement des érosions épithéliales chroniques spontanées (Figure 2)

En ophtalmologie canine et équine, les ulcères cornéens sont un motif de
consultation fréquent. Un ulcère superficiel (ou épithélial) se réépithélialise en 5 à
7 jours, grâce à un processus de cicatrisation faisant
intervenir la division des cellules épithéliales et leur migration vers la zone
zone ulcérée [7].

Parfois, en raison d'une altération des mécanismes de régénéralisation et d'anomalies morphologiques de la cornée, un retard de cicatrisation est observé. On parle d'érosion épithéliale chronique spontanée (SCCED ou *Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects*). En l'absence de traitement approprié, aucune cicatrisation cornéenne n'est possible [7]. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser une épithélialisation, ou une kératoplastie [7].

Une étude a montré, qu'après épithélialisation et kératoplastie grillagée, le temps de cicatrisation de l'érosion épithéliale chronique spontanée est significativement plus court chez les chiens recevant de l'oxytétracycline en pommade trois fois par jour, associée à une antibiothérapie systémique (céphalexine), par rapport aux animaux recevant le traitement antibiotique systémique seul [13]. En effet, 74.2% (23/31) des chiens ont cicatrisé en 2 semaines pour ceux recevant l'oxytétracycline topique, contre 10.3% (9/29) pour ceux recevant uniquement le traitement systémique. Les tétracyclines favoriseraient l'expression de facteurs de croissance par les cellules cornéennes, permettant ainsi la régénéralisation [13].

Chez le cheval, les tétracyclines topiques (comme l'oxytétracycline), ont un intérêt par leur activité anti-protéolytique, qui, en plus de leurs propriétés antibiotiques, permet la stabilisation de la matrice protéique favorisant la migration des cellules épithéliales, et ainsi la cicatrisation des érosions épithéliales chroniques spontanées [14].

Intérêt des tétracyclines sur les ulcères à collagénases (Figure 3)

En médecine vétérinaire, les kératites ulcérales bactériennes sont fréquentes en raison d'une exposition importante de la cornée aux

277 traumatismes et aux pathogènes.

278 Lorsque les micro-organismes atteignent le stroma, ils se multiplient, et

279 peuvent produire des métalloprotéinases, à l'origine d'une dégradation rapide

280 de la cornée [14].

281 La fonction visuelle peut être sévèrement impactée, et le pronostic de

282 conservation du globe est réservé. Un traitement médical intensif doit alors

283 être rapidement mis en place.

284 Des tétracyclines topiques et/ou systémiques peuvent être associées à un

285 antibiotique topique de large spectre (exemple : tobramycine), afin

286 d'inhiber la collagénolyse [15]. La doxycycline (RONAXAN ND ou

287 DOXYVAL ND), par exemple, diminue l'activité protéolytique in vitro de

288 96% [15].

289 Dans l'étude de Monk, la concentration dans le film lacrymal de la

290 minocycline administrée par voie orale à 5 poneys (4 mg/kg deux fois par

291 jour pendant 5 jours) n'était pas suffisante pour inhiber les MMP-2 et

292 MMP-9 in vitro, ce qui suggère qu'une utilisation par voie topique est

293 nécessaire pour avoir une activité inhibitrice de la collagénolyse [16].

294 Cependant, l'utilisation topique des tétracyclines seules sur les kératites

295 (ulcères, abcès cornéens) à *Staphylococcus pseudintermedius* est déconseillée en

296 raison d'une résistance de plus de 94% à cette famille d'antibiotiques [17].

298

299 Les brûlures chimiques de la cornée, notamment avec des produits à pH

300 basique, peuvent compromettre le pronostic visuel, par destruction des

301 membranes cellulaires et désorganisation du collagène [7].

302 L'utilisation topique de tétracycline sur les ulcères secondaires à des brûlures

303 brûlures chimiques chez le lapin accélère la cicatrisation [18]. Dans l'étude de

304 l'étude de Szmyd, l'instillation de tétracycline à 1% deux fois par jour

305 permet une cicatrisation dans 92 % des cas (11/12) à un mois contre 46%
306 des cas (11/24) pour le groupe ne recevant pas de traitement [18].

307

308 **Intérêt des tétracyclines dans le traitement des maladies oculaires** 309 **d'origine bactérienne**

310

311 Les conjonctivites sont des affections oculaires très fréquentes chez le chat,
312 douloureuses, et parfois inquiétantes pour le propriétaire en raison du
313 gonflement important des conjonctives (chémosis) qui peut se développer
314 [19]. Leur origine est souvent difficile à déterminer, et le traitement de
315 longue durée. L'*Herpesvirus* et *Chlamydomydia felis* sont les agents
316 pathogènes les plus fréquemment impliqués dans les conjonctivites felines.

318 *Chlamydomydia felis*, une bactérie intracellulaire obligatoire, est
319 responsable d'une conjonctivite, secondaire à la lyse cellulaire se
320 produisant lors de la libération des corps élémentaires bactériens [19]. Les
321 chlamydies sont sensibles aux tétracyclines, et, même si le traitement par
322 voie orale (doxycycline) est fréquemment utilisé et permet d'obtenir de
323 bons résultats, une tétracycline topique peut être administrée, notamment
324 chez les chats pour qui l'administration de comprimés est difficile pour le
325 propriétaire. Le traitement topique doit être poursuivi après la résolution des
326 signes cliniques ; jusqu'à 1 à 2 semaines après, à raison de 4 applications par
327 jour [19].

328 L'implication dans les conjonctivites felines de *Mycoplasma spp.*,
329 appartenant à la flore commensale de l'appareil respiratoire, est discutée ;
330 seules des infections expérimentales sur des chatons sont rapportées [19].
331 Cependant, son développement en présence d'autres pathogènes et chez un
332 animal immunodéprimé reste toutefois possible. Cet agent pathogène est

est sensible à la tétracycline utilisée en topique, ou à la doxycycline par voie
voie systémique [19].

Chez les bovins, la kérato-conjonctivite infectieuse bovine (*Infectious
Bovine Keratoconjunctivitis* ou IBK), due à *Moraxella bovis* (bacille Gram
-), est à l'origine d'une conjonctivite et d'une kératite ulcéreuse, associée à des
abcès cornéens. Cette affection peut évoluer vers la perforation cornéenne, et
a un impact économique non négligeable. L'utilisation d'oxytétracycline
topique peut être prescrite, même si l'administration par voie parentérale,
notamment sous forme longue action, est la plus courante [20].

Le même traitement peut être utilisé pour la kératoconjonctivite à *Mycoplasma
spp.*, chez les caprins (Figure 4) [20].

Utilisation en devenir de nouvelles formes topiques

La forme topique est largement utilisée en ophtalmologie ; les collyres,
suspensions et pommades sont les présentations les plus courantes.
Actuellement, de nouvelles formulations sont en voie de développement,
comme les liposomes.

Les liposomes sont constitués de phospholipides et contiennent en leur
centre un milieu aqueux où est déposé le principe actif. Ils améliorent les
propriétés pharmacocinétiques des molécules et permettent une diffusion
lente.

L'application de tétracycline topique sous forme encapsulée dans un
liposome, sur un modèle d'œil sec chez le lapin, permet d'augmenter les
valeurs du test de Schirmer et le temps de rupture du film lacrymal, et
limite les altérations histopathologiques de la cornée secondaires au déficit
déficit quantitatif lacrymal [21]. Il est possible que l'utilisation de

tétracyclines sous forme modifiée puisse, dans les années à venir, avoir un rôle un rôle important dans la gestion des kérato-conjonctivites sèches, notamment chez le chien.

CONCLUSION

Les tétracyclines sont utilisées dans de nombreux domaines, et en ophtalmologie, comme antibiotiques, mais aussi pour leurs nombreuses autres propriétés. Leurs indications sont multiples : elles favorisent la cicatrisation des érosions chroniques spontanées par stabilisation de la matrice protéique ; elles jouent un rôle non négligeable sur les ulcères à collagénases, par inhibition de la protéolyse. Elles interviennent dans la gestion des affections oculaires bactériennes, comme la chlamydophilose du chat, la moraxellose des bovins, ou la mycoplasmoses des caprins. Bien que démontrée uniquement chez le lapin actuellement, l'augmentation de la production lacrymale par les tétracyclines pourra avoir une importance non négligeable dans la prise en charge de la kérato-conjonctivite sèche.

Conflit d'intérêt : Aucun

Remerciements : Les auteurs remercient Matthias Kohlhauer pour son aide pour la réalisation du schéma de la formule chimique des tétracyclines.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics : Mode of Action , Applications , Molecular Biology , and Epidemiology of Bacterial Resistance Tetracycline Antibiotics : Mode of Action , Applications , Molecular Biology , and Epidemiology of Bacterial

389 Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2001;65(2):232–260. Available from:
390 <http://www.facm.ucl.ac.be/Full-texts-FACM/Vanbambeke-2006-4.pdf>

391 2. Nelson ML. Chemical and Biological Dynamics of Tetracyclines. *Adv Dent Res*
392 [Internet]. 1998;12(1):5–11. Available from:
393 <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08959374980120011901>

394 3. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Alison Clode - Chapter 7 : Clinical Pharmacology and
395 Therapeutics - Part 2 : Antibacterial Agents, Antifungal agents, and Antiviral Agents in
396 Veterinary Ophthalmology. Fifth Edit. Vol. Volume 1. 386-387 p.

397 4. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the
398 tetracyclines including glycyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):256–65.

399 5. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical
400 implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):258–65.

401 6. Plumb DC. Veterinary Drug handbook. 7th Editio. 1313-1319 p.

402 7. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Eric C. Ledbetter and Brian C. Gilger - Chapter 18 :
403 Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera in Veterinary Ophthalmology.
404 Fifth Edit. Vol. Volume 2. 976-1049 p.

405 8. Hume-Smith KM, Groth AD, Rishniw M, Walter-Grimm LA, Plunkett SJ, Maggs DJ.
406 Anaphylactic events observed within 4 h of ocular application of an antibiotic-containing
407 ophthalmic preparation: 61 cats (1993-2010). *J Feline Med Surg*. 2011;13(10):744–51.

408 9. Burns FR, Stack MS, Gray RD, Parerson CA. Inhibition of Purified Collogenase from
409 Alkali-Burned Rabbit Corneas. 1989;30(7):1569–75.

410 10. Ralph RA. Tetracyclines and the treatment of corneal stromal ulceration: A review.
411 *Cornea*. 2000;19(3):274–7.

412 11. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res*.
413 1991 Jan;51(2):672–5.

414 12. Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. A
415 tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal
416 cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci* [Internet].

- 1999;96(23):13496–500. Available from:
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.96.23.13496>
13. Chandler HL, Gemensky-Metzler AJ, Bras ID, Robbin-Webb TE, Saville WJA, Colitz CMH. In vivo effects of adjunctive tetracycline treatment on refractory corneal ulcers in dogs. *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. 2010;237(4):378–86. Available from:
<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.237.4.378>
14. Gilger BC, Dennis E. Brooks, Andrew Matthews, and Alison B. Clode - Chapter 7 : Diseases of the Cornea in *Equine Ophthalmology*. Third Edit.
15. Ollivier FJ, Brooks DE, Kallberg ME, Komaromy AM, Lassaline ME, Andrew SE, et al. Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis. *Am J Vet Res*. 2003 Sep;64(9):1081–7.
16. Monk CS, Jeong SY, Gibson DJ, Plummer CE. The presence of minocycline in the tear film of normal horses following oral administration and its anticollagenase activity. *Vet Ophthalmol*. 2018;21(1):58–65.
17. Kang MH, Chae MJ, Yoon JW, Kim SG, Lee SY, Yoo JH, et al. Antibiotic resistance and molecular characterization of ophthalmic *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *J Vet Sci*. 2014;15(3):409–15.
18. Szmyd L, Spector SM, Perry HD, Seedor JA, McNamara TF, Golub LM. Topical Tetracycline in the Treatment of Alkali Induced Corneal Ulceration in the Rabbit. 1986;27(3):208.
19. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Jean Stiles - Chapter 27 : Feline Ophthalmology in *Veterinary Ophthalmology*. 2:1477–559.
20. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Jacqueline W. Pearce and Cecil p. Moore - Chapter 29 : Food Animal Ophthalmology in *Veterinary Ophthalmology*. 2:1610–74.
21. Shafaa MW, El Shazly LH, El Shazly AH, El Gohary AA, El Hossary GG. Efficacy of topically applied liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model. *Vet Ophthalmol*. 2011;14(1):18–25.

445

446

447 **Légendes :**

448 Figure 1 : Formule chimique de la tétracycline. Les sites de chélation sont représentés en
449 rouge.

450 Figure 2 : Ulcère à bords décollés chez un chien – Service d’Ophtalmologie de l’ENVA

451 Figure 3 : Ulcère à collagénases chez un chien – Service d’Ophtalmologie de l’ENVA

452 Figure 4 : Kératite à *Moraxella* chez un ovin – Service d’Ophtalmologie de l’ENVA