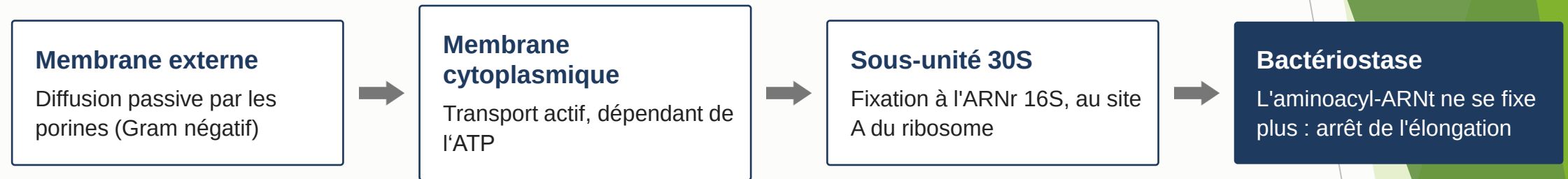




Les cyclines dans l'os

Doxycycline : diffusion osseuse, activité et suivi thérapeutique pharmacologique

Mode d'action et spectre



Habituellement sensibles

- Intracellulaires : Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma, Rickettsia, Coxiella
- Spirochètes : Borrelia, Treponema, Leptospira
- Brucella, Pasteurella, H. influenzae, C. acnes

Sensibilité variable

- Staphylocoques : en IOA, 11 % des S. aureus et 35 % des SCN résistants à la tétracycline
- Streptocoques, pneumocoques, entérocoques
- N. gonorrhoeae, V. cholerae

Résistance

- Naturelle : P. aeruginosa, Proteus spp.
- Acquisée : efflux , , protection ribosomale , inactivation enzymatique

Indications, profil de sécurité et contre-indications

Principales indications

- Infections à intracellulaires : Chlamydia, Mycoplasma, fièvre Q, rickettsioses
- IST ; syphilis si allergie aux bêta-lactamines
- Brucellose (avec **rifampicine**), Lyme, leptospirose, pasteurellose, choléra
- Paludisme : prophylaxie 100 mg/j ; traitement associé à la quinine
- Acné et rosacée
- **IOA** : hors AMM (relais oral, suppressif)

Effets indésirables

- Digestifs ; **ulcérations œsophagiennes** : grand verre d'eau, en position debout, pas au coucher
- **Photosensibilisation**
- **Dyschromie dentaire et hypoplasie de l'émail** (enfant, exposition fœtale)
- Hypertension intracrânienne bénigne
- Hépatotoxicité, hypersensibilité, cytopénies (rares)

Contre-indications

- Hypersensibilité aux cyclines
- Grossesse à partir du 2e trimestre ; allaitement
- Enfant de moins de 8 ans
- Rétinoïdes par voie générale (risque d'HTIC)
- Insuffisance hépatique sévère
- Précautions : AVK (INR), cations, inducteurs

Dans les IOA, au long cours : effets indésirables chez 18 à 20 % des patients (digestifs, photosensibilité), arrêt chez 6 à 8 % ; fréquence proche de celle des fluoroquinolones (19 %).

Absorption et distribution

Absorption

- Biodisponibilité proche de 100 % chez l'adulte
- Tmax de 1 à 4 h
- Diminuée par la prise alimentaire (jusqu'à 50 % dans certaines études) ; peu modifiée par le lait
- Chélation par Ca, Mg, Fe, Al (antiacides, pansements, sels de fer) : espacer de 3 h

Distribution

- Molécule lipophile, volume de distribution de 0,7 à 1,4 L/kg
- Liaison aux protéines de 82 à 93 % : **fraction libre de 7 à 18 %**
- Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire ; LCR 10 à 25 % du sérum
- Fixation aux tissus calcifiés en cours de minéralisation (os, dents)

Paramètres PK et élimination

Paramètre (dose unique)	100 mg	200 mg
C _{max} (mg/L)	2,0 ± 1,0	5,2 ± 1,5
Demi-vie (h)	12 ± 3	13 ± 5
AUC 0-24 h (mg.h/L)	37 à 40	90 ± 16
fAUC 0-24 h calculée (mg;h/L)	2,6 à 7,2	6,3 à 16,2

Modèle de population pédiatrique (Thompson et al. 2019) : 47 enfants de 0 à 18 ans, 74 prélèvements (IV et per os), modèle à 1 compartiment, mise à l'échelle allométrique à 70 kg. CL 3,32 L/h/70 kg (adulte : 2,22 à 3,78), F 89,6 %. **Variabilité interindividuelle (CV) : 59 % sur CL.**

Métabolisme : hépatique et digestif, mécanisme mal connu ; clairance augmentée par les inducteurs (**rifampicine++**, antiépileptiques).

Élimination : 35 à 60 % dans les urines sous forme inchangée, le reste par voie biliaire et digestive ; non dialysable.

Qu'en est-il de la variabilité PK ?

Source	Population	Dose reçue	Valeur publiée
Hopkins et al., AAC 2017	178 volontaires sains	75 à 200 mg PO, dose unique ou répétée toutes les 24 h	CL/F 4,63 L/h/70 kg de masse maigre
Thompson et al., AAC 2019	47 enfants	1,69 mg/kg (0,88-2,94) IV ou PO, toutes les 12 h en médiane	CL 3,32 L/h/70 kg
Colmenero et al., AAC 1994	10 patients	100 mg PO × 2/j, prélèvements J7-J10	CL 1,55 L/h/70 KG
Colmenero et al., AAC 1994	10 patients	Idem + rifampicine 600 à 1 200 mg/j	CL 3,59 L/h/ 70 Kg
EUCAST, rationnel doxycycline 2009, section 4	Volontaires	200 mg PO,	AUC 0-24 h 90 ± 16 mg.h/L

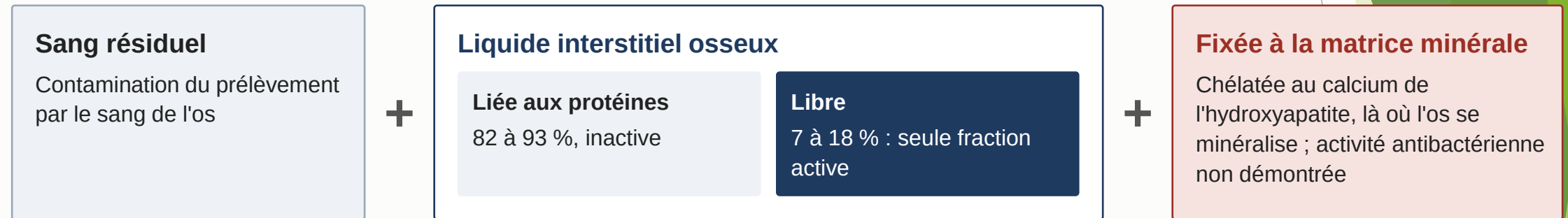
Fixation osseuse des cyclines : quelques études

Étude	Modèle, dose	Méthode	Résultat
Milch et al. J Natl Cancer Inst 1957	Souris, rat, cobaye, lapin, chien ; tétracycline, chlortétracycline, oxytétracycline 0,1 à 200 mg/kg IP, dose unique	Fluorescence UV de l'os	Fluorescence des os longs et plats dans toutes les espèces, dès 0,3 mg/kg, persistant 10 semaines
Milch et al. JBJS 1958	Animaux et humains ; voies SC, IM, IV, PO ; 1 à 2 g/j chez l'homme	Fluorescence UV	Voie d'administration sans effet ; fixation aux zones de formation osseuse, plus intense chez le sujet jeune
Buyske al., J Pharmacol Exp Ther 1960	Rat ; tétracycline 250 mg/kg	Dosage dans le fémur	3 à 6 % de la dose retenue par le squelette ; déplétion après 5 à 7 mois ; accumulation si traitement prolongé
Dhem et al., Scand J Infect Dis Suppl 1976	Chien ; doxycycline 5 et 10 mg/kg, tétracycline 20 mg/kg	Histologie, distribution tissulaire	Fixation et rétention prolongée de la doxycycline dans l'os et les tissus calcifiés
Misra, Calcif Tissue Int 1991	In vitro, hydroxyapatite	Adsorption	Tétracycline adsorbée sans altération de la molécule
Cazalbou Cazalbou et al., J Phys Chem B 2015 2015	In vitro	Cinétique d'adsorption	Zwitterion chargé positivement entre pH 3,3 et 7,7 : liaison électrostatique, favorisée en milieu acide

Ce que mesurent ces études : la fixation (fluorescence, quantité totale, adsorption). Aucune ne mesure la fraction libre ni l'activité antibactérienne de la molécule fixée.

Que mesure-t-on vraiment dans l'os ?

Doxycycline dosée dans un broyat d'os =



- La fixation est réelle et durable : c'est elle qui rend les cyclines utilisables comme marqueurs fluorescents de la formation osseuse
- Une concentration « osseuse » élevée peut donc refléter surtout de la molécule piégée, et non de la molécule disponible

Doxycycline : ce que l'on sait sur sa diffusion

Déterminant	Effet
Fraction libre	Seule elle diffuse et agit
Affinité pour le calcium	Fixation sur le minéral : le total surestime le libre (quinolones, cyclines, fosfomycine)
Type d'os	Spongieux mieux atteint que cortical (20 antibiotiques sur 25)
État de l'os	Ischémie...
Temps	Le rapport os/sérum varie après la dose : comparer des AUC

Classe	Os/sérum (médiane)
Quinolones	0,48
Linézolide	0,40
Clindamycine	0,35
Rifampicine, glycopeptides	0,23 à 0,35
Céphalosporines	0,18
Pénicillines	0,16
Doxycycline	0,06 à 0,75

Liquide synovial : la doxycycline s'accumule (cheval)

Méthode

- 6 chevaux sains, sans atteinte articulaire
- Doxycycline 5 mg/kg par sonde nasogastrique toutes les 12 h, 5 doses (dose faible, visée anti-MMP)
- Sang et liquide synovial de 0 à 72 h ; 4 articulations, chacune ponctionnée une fois
- HPLC-UV (LOQ 0,01 µg/mL) ; analyse non compartimentale

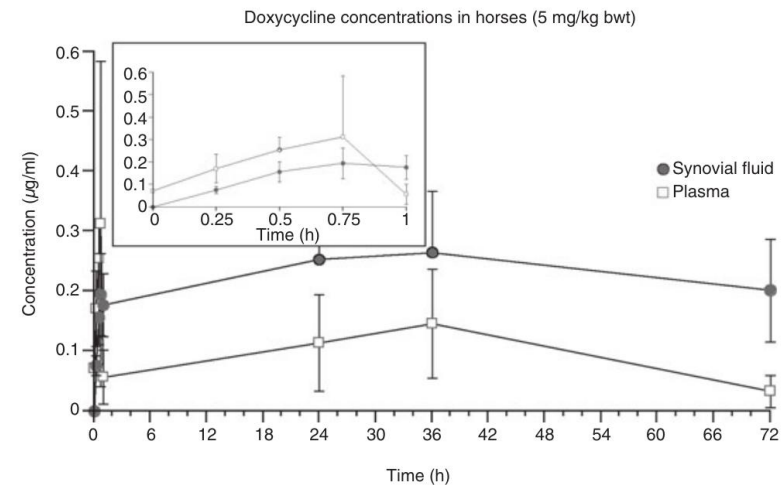


Fig 1: Concentration-vs.-time curves for doxycycline in plasma and synovial fluid. Insert graph displays the 5 sample points from $t = 1$ h after oral administration of doxycycline. Doxycycline (5 mg/kg bwt) was administered intragastric to 6 horses q. 12 h for 5 consecutive doses. Concentrations (µg/ml) are reported as mean $n = 6 \pm s.d.$ at each sample time-point.

Paramètre	Plasma	Liquide synovial	Lecture
Cmax (µg/mL)	0,37 ± 0,22	0,27 ± 0,10	Pic plus bas, puis maintenu
Concentration à 72 h (µg/mL)	0,03 ± 0,01	0,20 ± 0,03	Persistance synoviale
AUC synovial / plasma ; MRT	1 ; 36 h	4,6 ; 102 h	Accumulation

L'os infecté : le compartiment le moins exploré

Facteur	Effet sur l'exposition libre	Etudes
Ischémie, séquestre	Diminuée	Landersdorfer 2015 : revue, autres antibiotiques
Hyperémie réactionnelle	Augmentée	Landersdorfer 2015 : revue, autres antibiotiques
Os spongieux / cortical	Spongieux mieux atteint	Landersdorfer 2015 : synthèse des études humaines
pH acide	Fixation accrue, fraction libre inconnue	Cazalbou 2015 : in vitro
Biofilm	Activité réduite	Mandell 2019 : in vitro, S. aureus
S. aureus intra-ostéoblastique	Pénétration cellulaire : atout théorique	Laffont-Lozes 2026 : modèle d'ostéoblastes humains, tigécycline

Aucune mesure de doxycycline libre dans l'os infecté

La plupart des *S. aureus* sauvages ont une CMI $\leq 0,5$ mg/L

Les concentrations au site infecté restent incertaines : elles ne prennent sens que rapportées à la CMI des germes des IOA, en premier lieu *S. aureus*.

2. MIC distributions and epidemiological cut-off (ECOFF) values																				
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	0	0	0	74	25	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	ND
<i>Campylobacter coli</i>	0	0	0	0	1	4	107	47	37	16	17	66	222	215	76	0	0	0	0	0.5
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0	0	0	12	22	190	20	28	6	10	14	38	63	22	0	0	0	0	0.5
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	8	73	133	53	18	49	20	1	0	0	0	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	5	47	86	16	8	14	0	0	0	0	0	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0	0	0	4	4	8	8	458	271	47	70	11	4	0	0	0	8
<i>Enterobacter spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	19	16	1	0	0	0	1	0	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	4	72	115	50	4	1	10	105	346	162	0	1	0	0	0.5
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0	0	4	254	161	11	14	16	11	228	815	641	35	0	0	0	0.5
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0	0	0	1	25	192	675	713	286	685	585	422	65	3	1	0	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	0	0	0	2	3	113	342	79	43	18	47	8	0	0	0	0	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	39	158	139	38	23	35	47	1	0	0	0	4
<i>Klebsiella spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	10	9	3	1	3	0	0	0	0	ND
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	0	0	0	16	89	160	19	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	8	15	12	9	5	5	8	17	0	0	0	8
<i>Mycobacterium marinum</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	19	10	0	0	0	0	0	0	ND
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	2	0	15	ND
<i>Proteus spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8	10	12	2	0	2	3	12	0	ND
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	2	6	21	32	28	5	15	3	0	0	0	ND
<i>Salmonella spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	7	243	3404	1817	633	302	313	119	0	0	0	8
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	20	48	50	38	11	1	0	0	0	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	20	195	1195	1933	725	134	115	243	196	57	37	14	3	1	1	0	0.5
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	0	0	0	0	0	3	13	2	6	1	1	3	4	3	4	0	0	0	0	ND
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	0	0	0	40	12	107	84	2	2	3	37	0	0	0	0	0	ND
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	0	0	0	0	1	15	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	2	17	41	94	63	31	7	2	0	0	0	0	8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	1	3	2	1	3	0	8	2	0	0	0	0	0	ND

EUCAST, Doxycycline: rationale for the EUCAST clinical breakpoint

Pourquoi fAUC/CMI : ce que montrent les études

Étude	Modèle	Résultat, en clair	Portée
Crandon et al., AAC	Souris sans polynucléaires, infection de cuisse ; 7 souches de <i>S. aureus</i> , dont 5 SARM ; tigécycline à doses croissantes	L'effet dépend de la quantité de médicament libre sur 24 h rapportée à la CMI, pas du temps passé au-dessus de la CMI. Pousse bloquée dès fAUC/CMI env à 3 ; effet presque maximal vers 5 ; au mieux, charge bactérienne divisée par 100	Tigécycline, souris sans immunité
Koomanachai et al., AAC 2009	Souris immunodéprimée, pneumonie ; 6 souches de <i>S. aureus</i>	Mêmes seuils : pousse bloquée vers 2, effet presque maximal vers 3	Confirme l'ordre de grandeur
Maaland et al., J Clin Microbiol 2013	Chien ; 168 staphylocoques canins ; doxycycline	Avec 2 prises par jour, la cible n'est atteinte que pour les souches très sensibles ($CMI \leq 0,125$ mg/L)	Seule donnée doxycycline ; vétérinaire
EUCAST 2009	Rationnel des seuils de la doxycycline	Indice retenu, mais aucune valeur cible : données insuffisantes, aucune donnée clinique	Pas de cible chez l'homme

En pratique : ce qui compte est la quantité de doxycycline libre sur 24 h rapportée à la CMI de la souche. Ce raisonnement est démontré pour la tigécycline chez la souris ; pour la doxycycline chez l'homme, aucun seuil n'est établi.

Tigécycline et *S. aureus* : l'effet suit l'AUC libre sur CMI

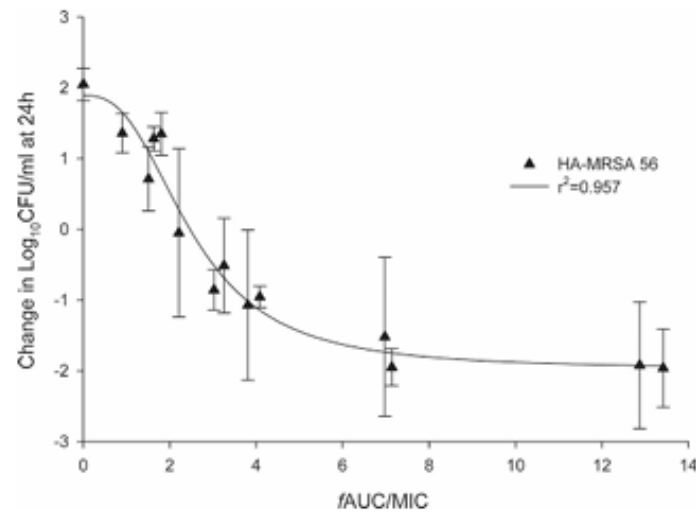


FIG. 1. $fAUC/MIC$ exposure response curve for tigecycline against HA-MRSA 56 in thigh-infected neutropenic mice.

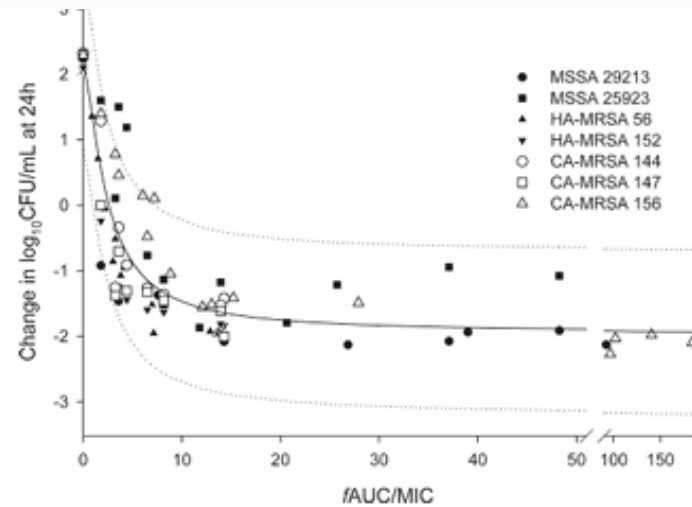


FIG. 2. Composite E_{max} model and 95% confidence interval of $fAUC/MIC$ as a function of change in bacterial density for diverse *S. aureus* isolates.

TABLE 2. Correlation coefficient values for each exposure index^a

Isolate	$fT > MIC$	fC_{max}/MIC	$fAUC/MIC$
MSSA ATCC 29213	0.699	0.974	0.983
MSSA ATCC 25923	0.872	0.508	0.877
HA-MRSA 56	0.341	0.704	0.957
HA-MRSA 152	0.511	0.953	0.997
CA-MRSA 144	0.552	0.770	0.954
CA-MRSA 147	0.483	0.892	0.966
CA-MRSA 156	0.894	0.880	0.970

^a Data show correlation coefficient (r^2) values for each exposure index relative to efficacy as defined by a sigmoid E_{max} model.

- Figure 2 : plateau d'effet dès $fAUC/CMI$ env. 10 ; stase vers 2 à 3, quel que soit le phénotype (SASM ou SARM)
- Tableau 2 : r^2 de 0,88 à 1,00 pour **$fAUC/CMI$** selon la souche, contre 0,34 à 0,89 pour $fT > CMI$ et 0,51 à 0,97 pour fC_{max}/CMI

Au-delà de 0,25 à 0,5 mg/L, la probabilité de succès chute

Doxycycline, chien (Maaland 2013, tableau 3) : 1 000 chiens simulés, 5 mg/kg × 2/j ; % atteignant la cible, par CMI (mg/L)

TABLE 3 Monte Carlo simulation of target attainment for a simulated canine population ($n = 1,000$) after oral administration of doxycycline at 5 mg/kg every 12 h^a

AUC/MIC	Certainty (%) with an MIC (μg/ml) of:								
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8
40	100	99.2	80.72	21.44	0.62	0	0	0	0
25	100	100	97.17	60.15	10.75	0.24	0	0	0
13	100	100	100	95.54	55.97	8.65	0.12	0	0

^a Certainty levels (probability of target attainment) are shown for PK/PD targets of free-drug AUC/MIC ratios of 40, 25, and 13.

La rifampicine divise par 2,4 l'exposition à la doxycycline

TABLE 2. Levels of doxycycline in plasma

Time (h)	Mean $\pm$ SD doxycycline level ($\mu\text{g/dl}$)		
	Group A	Group B	Significance
Baseline	2.72 $\pm$ 1.57	1.05 $\pm$ 0.67	$P < 0.05$
3	3.97 $\pm$ 1.91	2.73 $\pm$ 1.29	NS ^a
6	3.58 $\pm$ 1.47	2.73 $\pm$ 1.29	$P < 0.05$
9	2.78 $\pm$ 1.03	1.35 $\pm$ 0.43	$P < 0.001$
12	2.12 $\pm$ 0.91	0.70 $\pm$ 0.36	$P < 0.0005$

^a NS, not significant.

TABLE 3. Pharmacokinetic parameters for doxycycline^a

Group	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (liters/h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
A	10.59 $\pm$ 4.71	1.55 $\pm$ 0.73	72.6 $\pm$ 35.3
B	4.32 $\pm$ 2.26	3.59 $\pm$ 1.79	30.4 $\pm$ 12.3

^a P was < 0.005 for all comparisons. Values are means $\pm$ standard deviations.

Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)

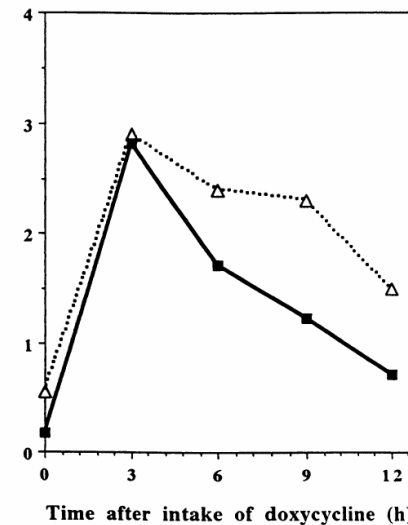


FIG. 1. Doxycycline levels in the plasma of patient 12 during the doxycycline-rifampin schedule (■) and after a change to doxycycline-streptomycin (Δ).

Groupe A : doxycycline 100 mg $\times$ 2/j + streptomycine ; groupe B : + rifampicine 600 à 1 200 mg/j ; prélèvements à l'équilibre (J7-J10).

Fer et antiacides : jusqu'à -90 %, espacer de 3 heures

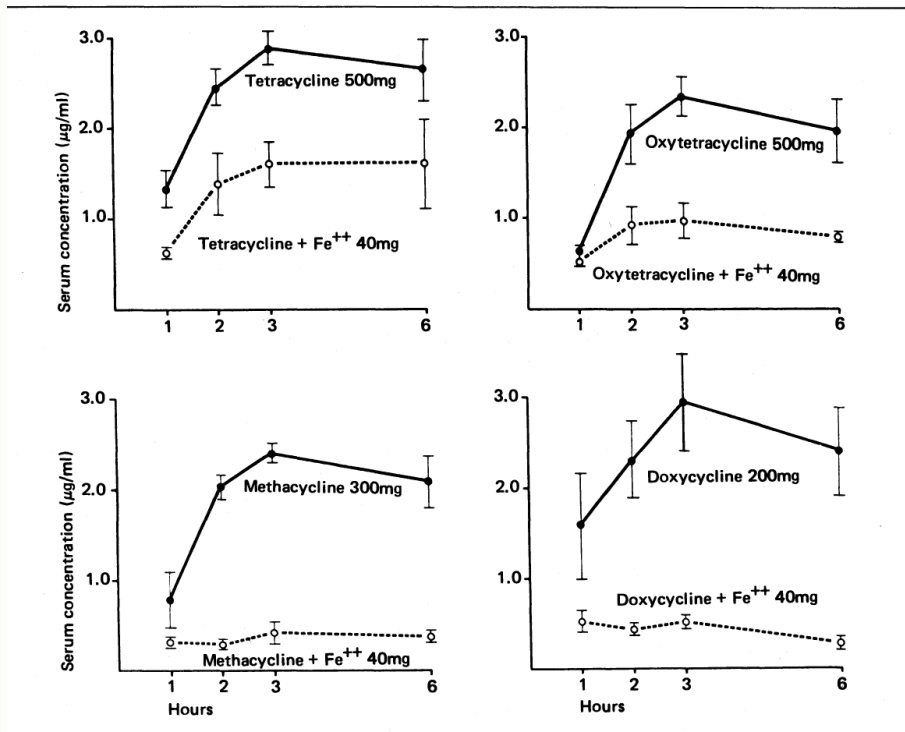


Fig. 4. Effect of ferrous sulphate on the absorption of various tetracyclines (after Neuvonen et al., 1970).

- **Mécanisme** : les cyclines chélatent les cations di- et trivalents (Fe, Al, Mg, Ca) ; les complexes formés sont insolubles ou mal absorbés
- **Doxycycline** : peu d'affinité pour le calcium, donc peu gênée par le lait ; mais très sensible au fer : sa dose plus faible (100 à 200 mg) laisse une plus grande part chélatée, concentrations à 10–20 % du contrôle
- **Le délai protège** : absorption achevée en quelques heures ; 3 h d'écart suffisent ; fer gastrorésistant : -20 à -30 % seulement
- **Limite** : la doxycycline sécrétée dans l'intestin reste exposée au fer ; effet jugé faible
- **En IOA** : fer postopératoire, calcium, antiacides chez des patients âgés ; le protocole d'Oxford retient 2 h d'écart

STP de la doxycycline ?

Le suivi thérapeutique systématique n'est généralement pas recommandé pour la doxycycline.

- Absorption prévisible et large fenêtre thérapeutique
- Aucune concentration cible largement établie pour ajuster le traitement standard
- En cas de mauvaise réponse, on réévalue plutôt le diagnostic, l'observance, la dose, les interactions à l'absorption (antiacides, fer) et la nécessité d'un autre antibiotique, sans prescrire de dosage
- Le dosage ne se discute que dans des situations spécialisées et inhabituelles ; le motif de la demande (échec, infection inhabituelle, grossesse, malabsorption suspectée) oriente le conseil

Références

- Cartau T et al. J Bone Joint Infect 2025;10:143-54.
- Thabit AK et al. Int J Infect Dis 2019;81:128-36.
- Landersdorfer CB et al. Clin Pharmacokinet 2009;48:89-124.
- Landersdorfer CB, Bulitta JB, Sörgel F. In : Zimmerli W (dir.), Bone and Joint Infections. Wiley, 2015:21-37.
- Warner AJ et al. Bone 2022;159:116377.
- Bystedt H et al. Int J Oral Surg 1978;7:442-9.
- Dornbusch K. Scand J Infect Dis Suppl 1976.
- EUCAST. Doxycycline rationale document v1.0, 2009 ; tables de seuils v16.1, 2026.
- Agwuh KN, MacGowan A. J Antimicrob Chemother 2006;58:256-65.
- Thompson EJ et al. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01508-19.
- Neuvonen PJ. Drugs 1976;11:45-54.
- Craig WA. Clin Infect Dis 1998;26:1-12.
- Colmenero JD et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2798-802.
- Garraffo R et al. Infection 1988;16:297-8.
- Bessard G et al. Méd Mal Infect 1983;13:138-41.
- Mandell JB et al. J Orthop Res 2019;37:1604-9.
- Koch JA et al. Life 2020;10:253.
- Perez-Alba E et al. J Appl Microbiol 2023;134:lxad258.
- Thompson JM et al. J Bone Joint Surg Am 2017;99:656-65.
- Pradier M et al. Int J Antimicrob Agents 2017;50:447-52 ; Infection 2018;46:39-47.
- Gachet B et al. J Bone Joint Infect 2026;11:21-30.
- Crandon JL et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1165-9.
- Maaland MG et al. J Clin Microbiol 2013;51:3547-54.
- Verdier MC. Pharmacologie des anti-infectieux. Elsevier Masson, 2018.