

Doxycycline dans les infections ostéoarticulaires : au laboratoire de bactériologie

Felipe LE DIVENAH

Découverte des Tétracyclines

Découvertes par **Benjamin DUGGAR** (1940s)

- Prélèvements de sols riches en bactéries (Actinomycètes)
- 1 échantillon contenant des colonies jaunes

Streptomyces aureofaciens – bactérie filamenteuse à Gram positif non pathogène

- Inhibition large panel espèces bactériennes

1^{ère} génération : naturelles

- **Auréomycine**, tétracycline
 - Un des premiers antibiotiques à large spectre
 - Approuvée par FDA en 1948

2^{ème} génération : semi-synthétiques

- **Doxycycline**, Minocycline
 - Approuvée par FDA en 1967

3^{ème} génération : synthétiques

- Tigécycline, Eravacycline



S. aureofaciens

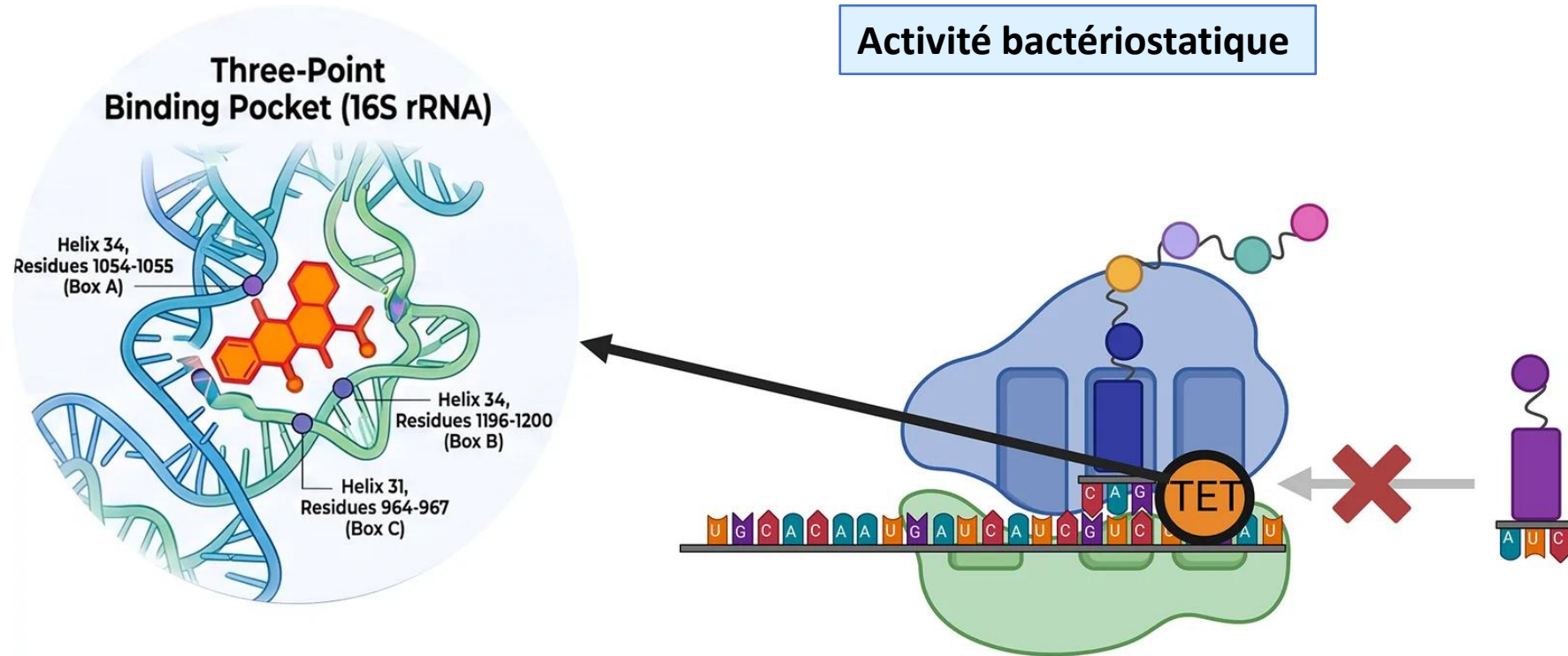


B. Duggar

Mécanisme d'action

Les tétracyclines ciblent le **ribosome bactérien** :

- Fixation au niveau de l'**ARN 16 S** de la sous-unité 30 S
- Empêchent les ARNt de se fixer → **Inhibition de la synthèse protéique**



Spectre d'activité de la doxycycline

Large spectre d'activité :

- Bactéries à **Gram positif**
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Listeria* spp.
- Bactéries à **Gram négatif**
 - *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Campylobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Vibrio cholerae*, *Acinetobacter* spp., *Neisseria* spp., *Shigella* spp.
- Bactéries **atypiques/intracellulaires** :
 - *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Burkholderia* spp., *Leptospira* spp., *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Coxiella* spp., *Francisella tularensis*
- Bactéries **anaérobies**

Indications de la doxycycline (Vidal)

Indications

Ce médicament est indiqué dans les cas suivants :

- Acné à prédominance inflammatoire
- Acné rosacée
- Bronchite à *Haemophilus influenzae*
- Brucellose
- Charbon, maladie (du) chez le patient exposé, traitement préventif (de la)
- Choléra
- Donovanose*
- Fièvre Q
- Infection gonococcique
- Infection oculaire à chlamydiae
- Infection ORL à *Haemophilus influenzae*
- Infection respiratoire à *Haemophilus influenzae*
- Infection urogénitale à chlamydiae ou mycoplasme
- Leptospirose
- Maladie de Lyme
- Maladie du charbon
- Paludisme, traitement préventif de 2e intention (du)
- Parodontite
- Pasteurellose
- Pneumopathie à chlamydiae ou mycoplasme
- Psittacose*
- Rickettsiose
- Surinfection de bronchite chronique
- Syphilis, traitement alternatif aux bêta-lactamines (de la)
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite à *Chlamydiae trachomatis*

Recommandations pour l'étude de la sensibilité au laboratoire

CASFM 2026 : *S. aureus*

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Doxycycline	1 ¹	1 ¹			Note ^A	Note ^A		1/A. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 22 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement. 2. Les souches résistantes à la tigécycline sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. ... B. Pour l'éravacycline, déterminer la CMI.
Éravacycline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note ^B	Note ^B		
Minocycline	0,5 ¹	0,5 ¹		30	23 ^A	23 ^A		
Tétracycline (dépistage)	1 ¹	1 ¹		30	22 ^A	22 ^A		
Tigécycline ²	0,5	0,5		15	19	19		

Tétracycline : **molécule la moins stable** face aux mécanismes de résistance courants
La sensibilité des autres cyclines peut être déduite de la sensibilité à la tétracycline
 Une résistance à la tétracycline ne prédit pas nécessairement une résistance aux autres molécules

Recommandations pour l'étude de la sensibilité au laboratoire

Table2. Calculated error rates for tetracycline results used to predict all doxycycline susceptibility categories using CLSI (2013) and EUCAST (2013) breakpoints.

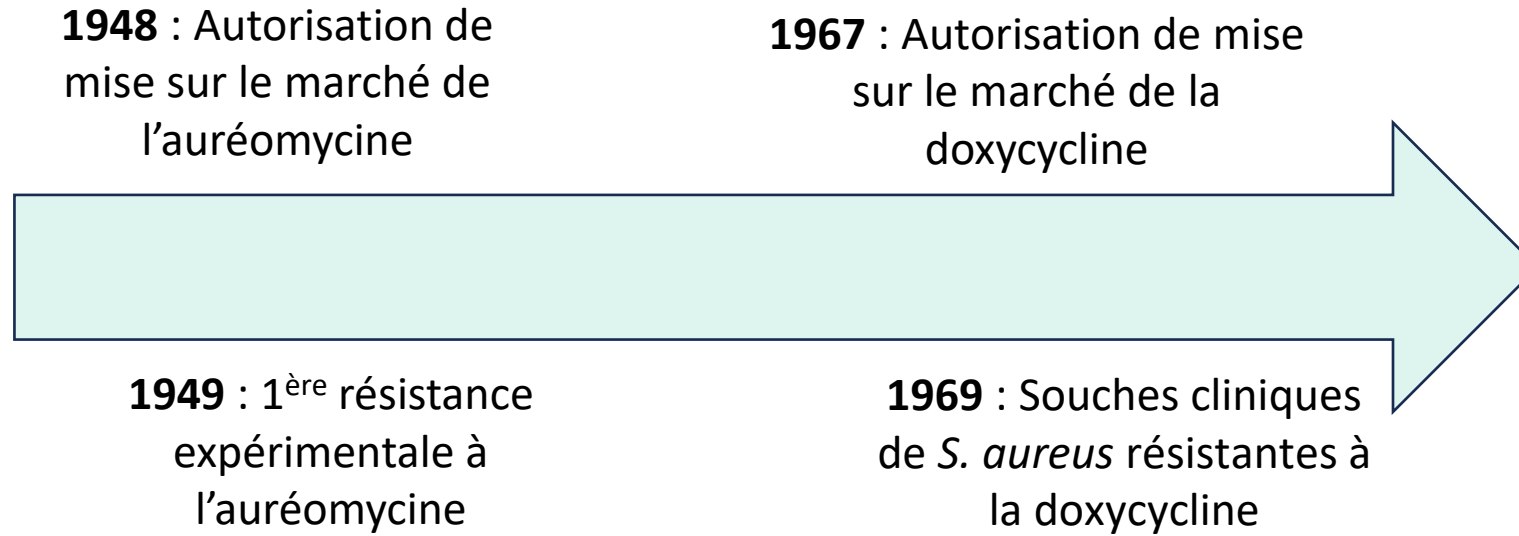
Pathogen group (no. tested)	% by error type ^a			
	Very major	Major	Minor	Total
<i>S. pneumoniae</i> (2313)	0.0 (0.6)	0.3 (0.0)	1.7 (1.6)	2.0 (2.2)
<i>S. pyogenes</i> (793)	0.1 (0.4)	1.4 (1.1)	2.8 (1.5)	4.3 (3.0)
<i>S. agalactiae</i> (1058)	0.0 (0.0)	0.6 (0.9)	3.6 (0.3)	4.2 (1.2)
MSSA (4996)	0.0 (<0.1)	4.2 (3.1)	1.5 (2.1)	5.7 (5.2)
MRSA (4046)	0.0 (<0.1)	4.2 (2.5)	4.0 (3.8)	8.2 (6.4)

a

Error rates for CLSI with EUCAST error rates in parenthesis.

Concordance tétracycline/doxycycline > 95%

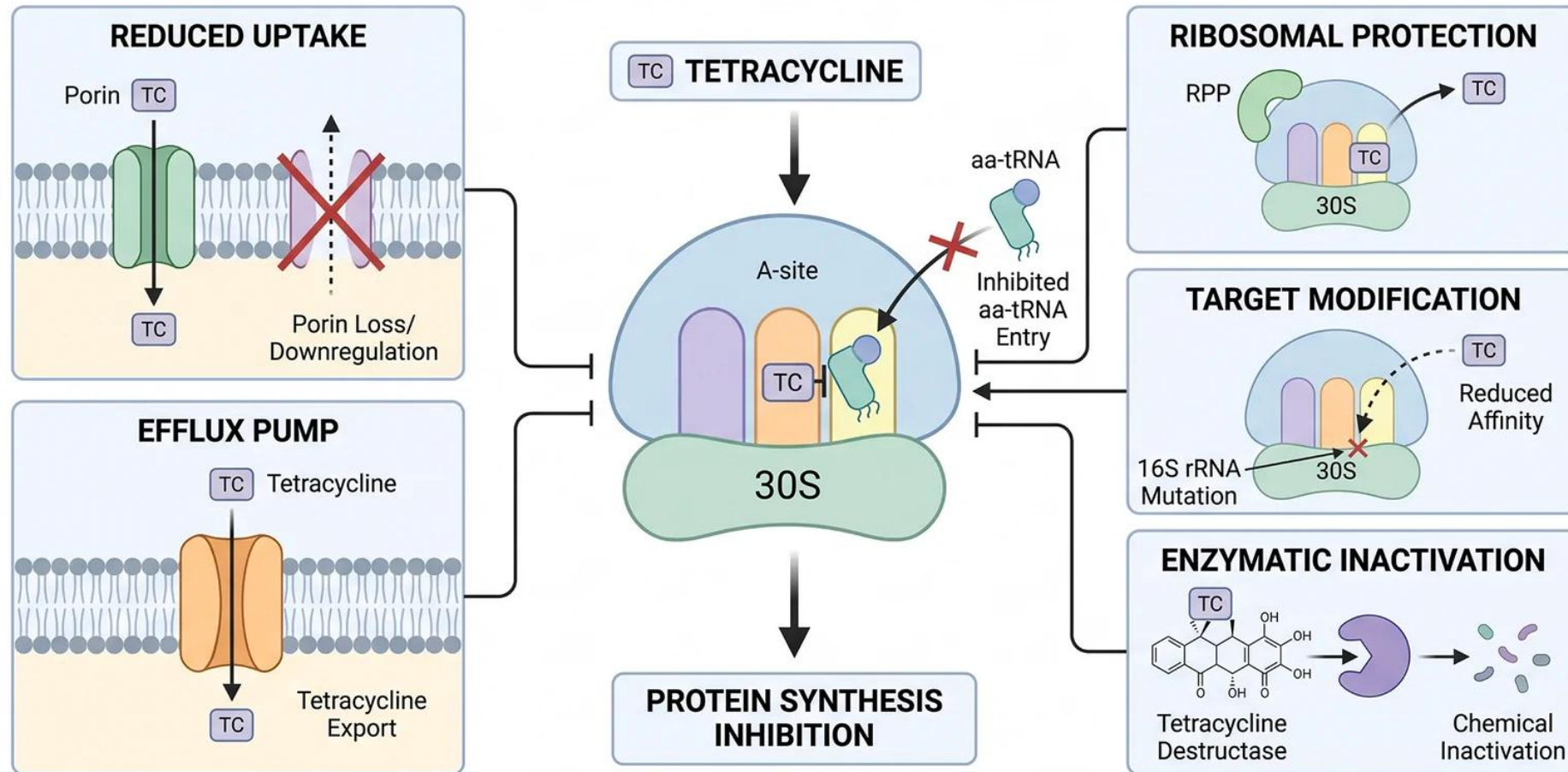
Mécanismes de résistances



La résistance bactérienne aux tétracyclines : échange horizontal de gènes de résistance via des **éléments génétiques mobiles** (plasmides et les transposons)

75 gènes de résistance aux tétracyclines ont été identifiés

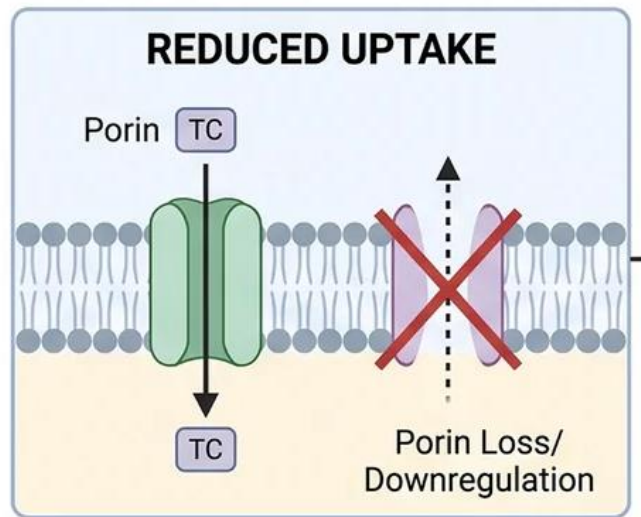
Mécanismes de résistances



Mécanismes de résistances

Porines : protéines membranaires permettant l'entrée de petites molécules dans la bactérie

- Résistance par **diminution de la perméabilité**

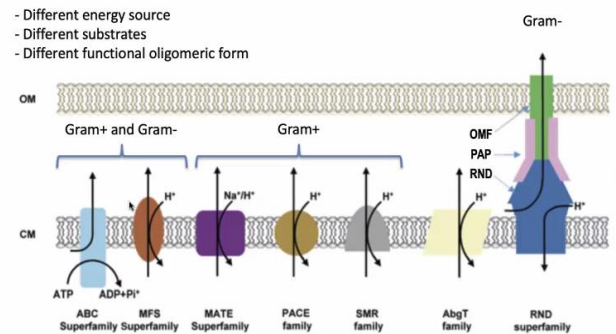
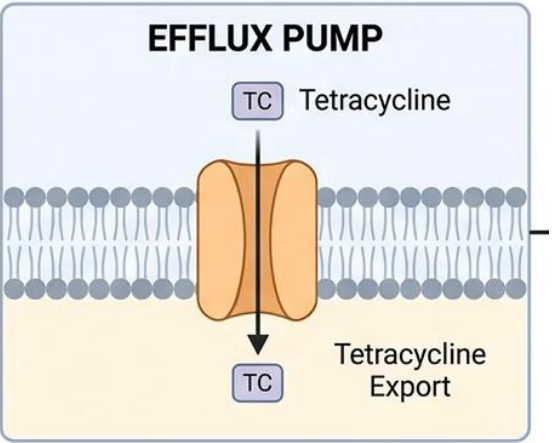


Mécanismes de résistances

Pompes à efflux :

- **Non spécifiques (multidrug)** : Diminution de sensibilité à plusieurs antibiotiques
 - AcrAB-TolC : entérobactéries
 - MexAB-OprM : *P. aeruginosa*
- **Spécifiques** : Les gènes d'efflux codent pour des protéines membranaires qui exportent les tétracyclines hors de la bactérie. **La résistance aux différentes tétracyclines dépend du gène**

Première démonstration de l'efflux comme mécanisme de résistance aux antibiotiques



Mechanisms of resistance for characterized *tet* and *otr* genes^a

Genes
Efflux
<i>tet</i> (A), <i>tet</i> (B), <i>tet</i> (C), <i>tet</i> (D), <i>tet</i> (E), <i>tet</i> (G), <i>tet</i> (H), <i>tet</i> (I), <i>tet</i> (J), <i>tet</i> (Z), <i>tet</i> (30) ^b <i>tet</i> (31) ^b
<i>tet</i> (K), <i>tet</i> (L)
<i>otr</i> (B), <i>tcr</i> 3 ^c
<i>tet</i> P(A)
<i>tet</i> (V)
<i>tet</i> (Y) ^d

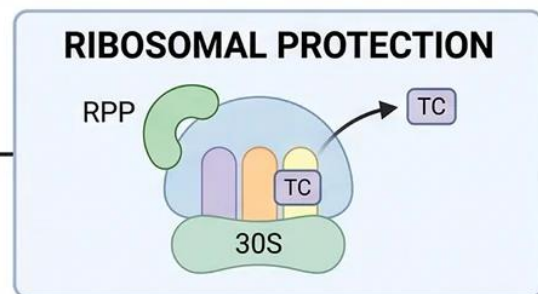
Résistances naturelles

Proteus spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*

Porines, efflux



Mécanismes de résistances



PPR cytoplasmiques : protègent de l'action des cyclines en liant le ribosome

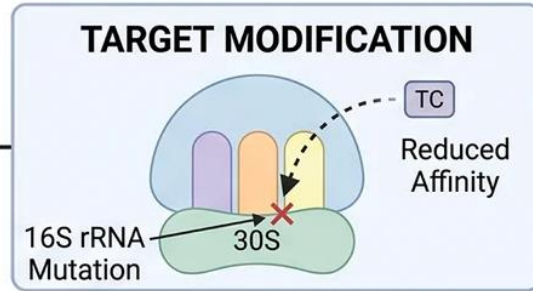
- Altération de la conformation ribosomale → Pas de liaison des cyclines
- Restauration de la synthèse protéique → reprise de la **croissance bactérienne**
- **Spectre plus large de résistance** aux cyclines
 - Résistance à la tétracycline, doxycycline et minocycline

Dépend du déterminant de résistance

Mechanisms of resistance for characterized *tet* and *otr* genes^a

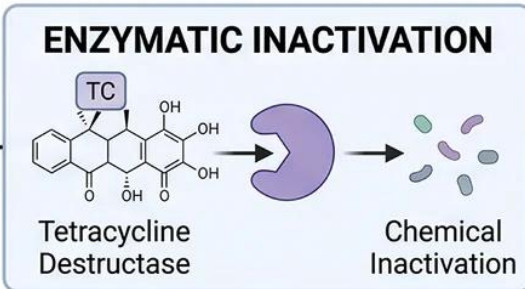
Genes
Ribosomal protection
<i>tet</i> (M), <i>tet</i> (O), <i>tet</i> (S), <i>tet</i> (W)
<i>tet</i> (Q), <i>tet</i> (T)
<i>otr</i> (A), <i>tet</i> P(B), ^c <i>tet</i> ₂

Mécanismes de résistances



Modification de la cible : **Mutation** au niveau sous-unité 30S du ribosome

- Hot spots de fixation des tétracyclines
- Diminution de l'affinité des tétracyclines pour leur cible
- Substitution **G1058C**



Inactivation enzymatique des tétracyclines → modification chimique et dégradation

- Gène **tet(X)** : code pour une enzyme de type **flavine-monooxygénase** dépendante de l'oxygène

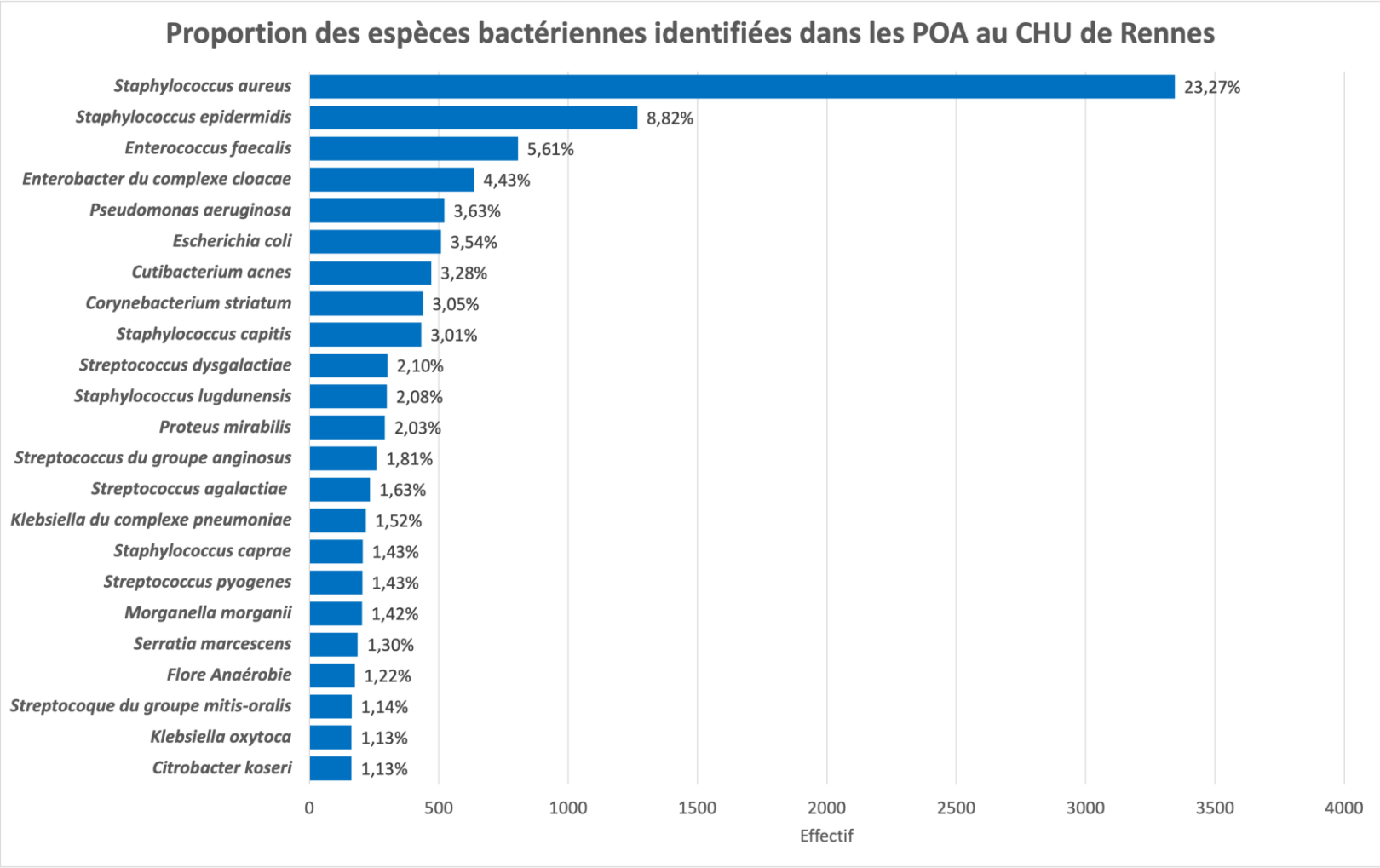
Espèces bactériennes impliquées dans les IOAs au CHU de Rennes

Extraction des « POA » : Septembre 2022 – Octobre 2026

Nombre de dossiers : 12 122

Nombre de patients : 3 609

- 2346 Hommes
- 1263 Femmes



Distribution des CMI – Résistance

S. aureus

Doxycycline / Staphylococcus aureus
International MIC distribution - Reference database 2026-10-12
Based on aggregated distributions

Résistance Tétracycline souches isolées IOAs (2010 – 2019) : 6,6%

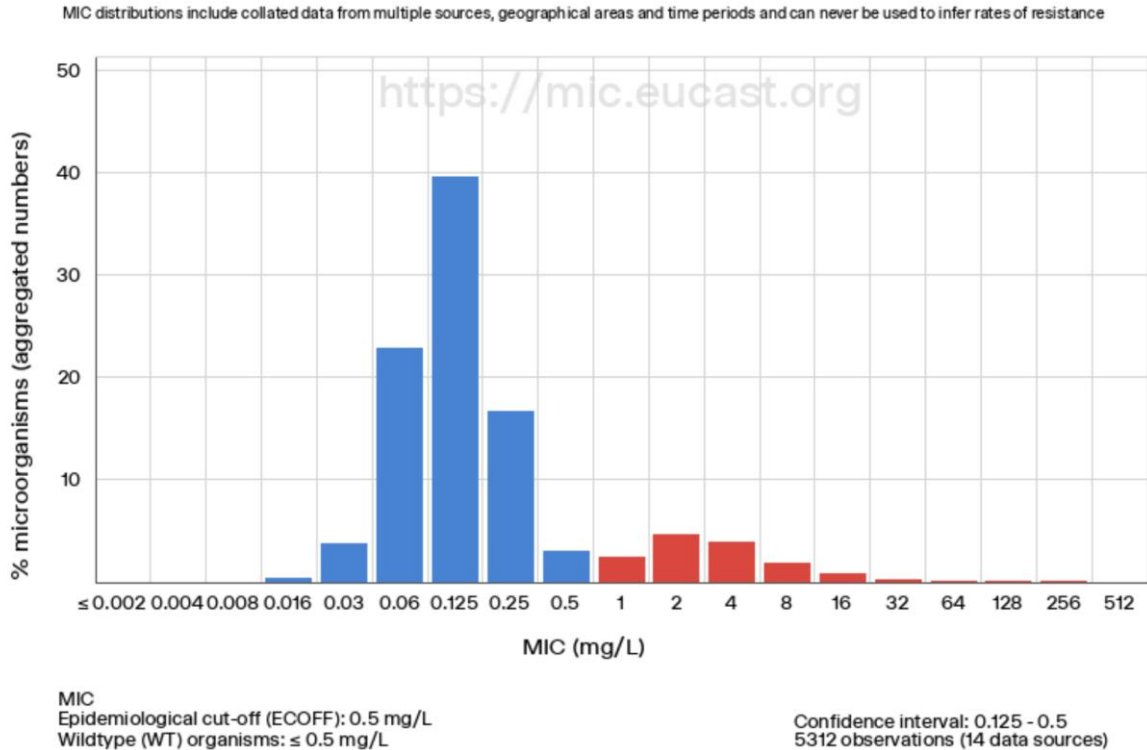


Table 1
Evolution of co-resistance in methicillin-resistant *S. aureus* and methicillin-resistant ConNS, 2010 versus 2019.

	% of resistant isolates (number of strains)	
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	
	2010 (n = 25)	2019 (n = 16)
Gentamicin	12% (3)	6.2% (1)
Erythromycin	64% (16)	43.8% (7)
Cotrimoxazole	4% (1)	12.5% (2)
Tetracycline	12% (3)	31.2% (5)
Fluoroquinolones	92% (23)	68.8% (11)
Rifampicin	8% (2)	6.2% (1)
Fosfomycin	8% (2)	6.2% (1)

≈ 6% souches *S. aureus* non sensibles à la doxycycline

Distribution des CMI – Résistance

S. epidermidis

Résistance Tétracycline souches isolées IOAs (2010 – 2019) : **36,4%**

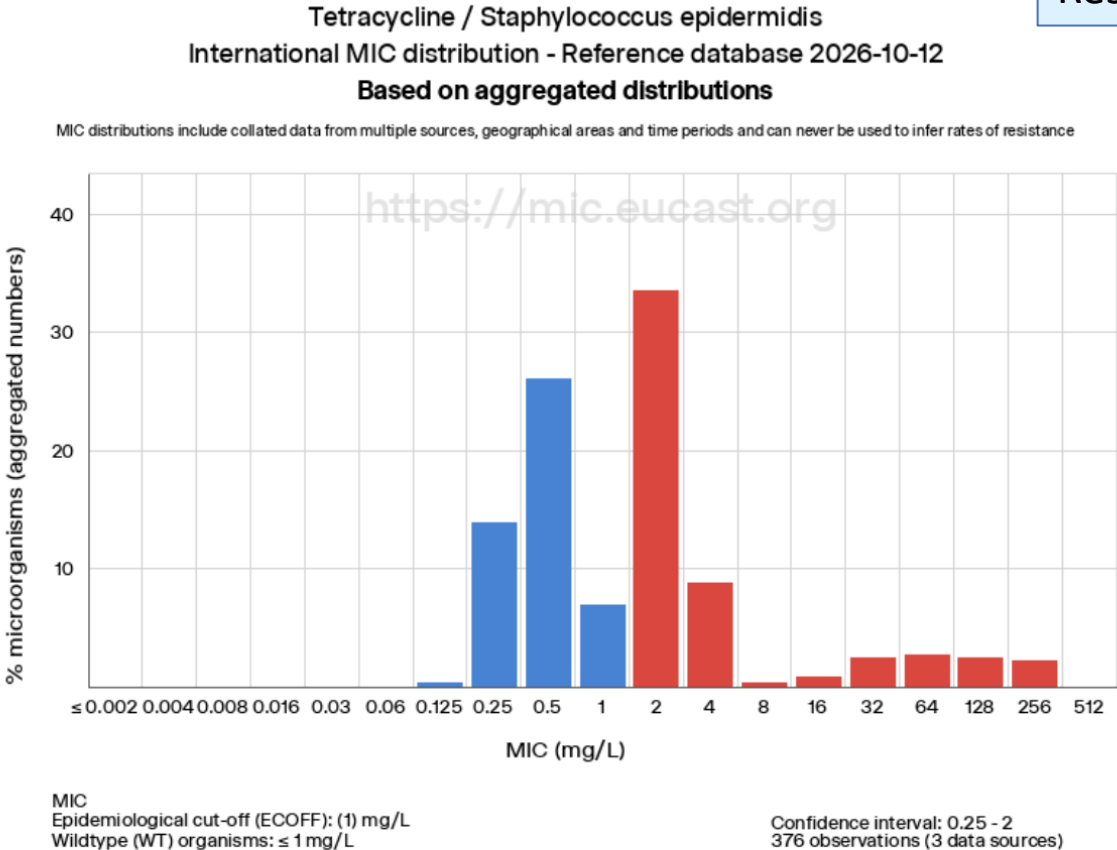
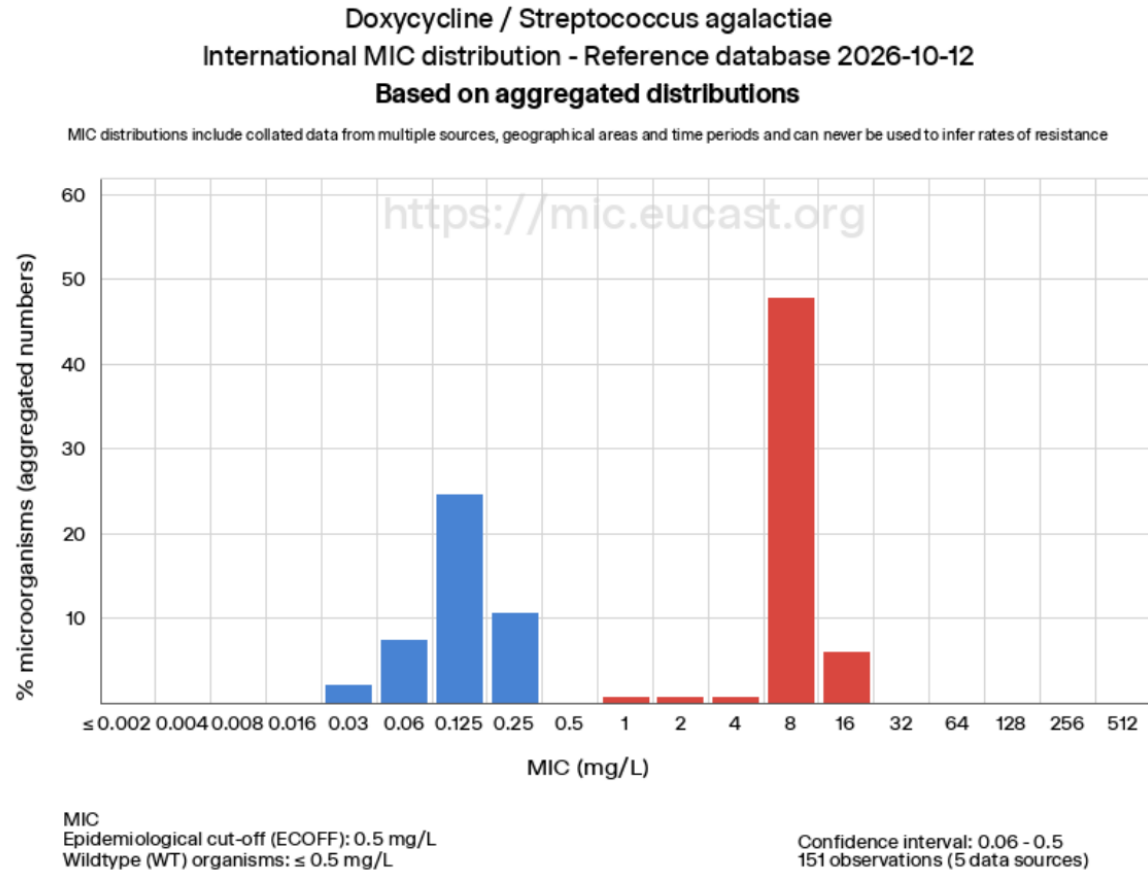


Table 1
Evolution of co-resistance in methicillin-resistant *S. aureus* and methicillin-resistant ConNS, 2010 versus 2019.

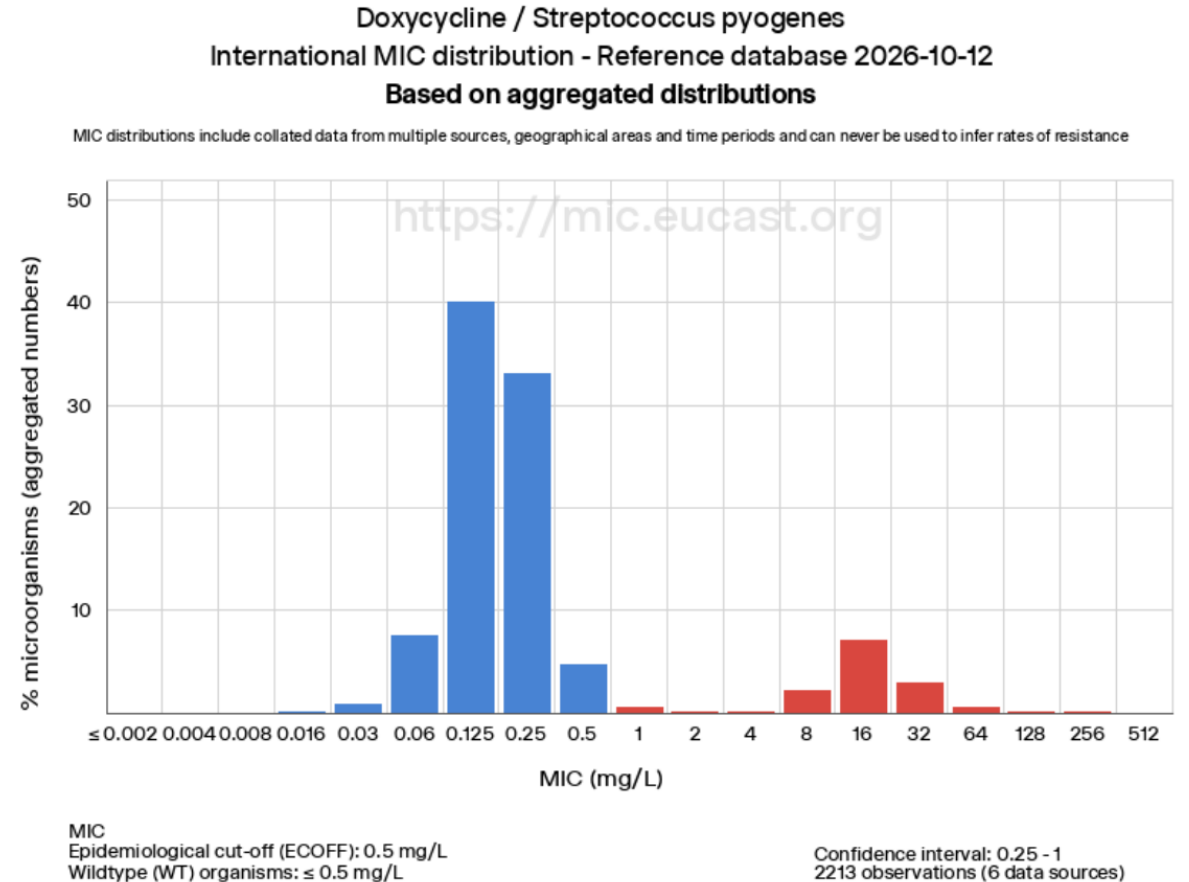
	Methicillin-resistant ConNS 2010 (n = 101)	2019 (n = 119)
Gentamicin	59.4% (60)	48.7% (58)
Erythromycin	73.3% (74)	71.4% (85)
Cotrimoxazole	48.6% (49)	31.9% (38)
Tetracycline	53.2% (53)	51.3% (61)
Fluoroquinolones	76.5% (75)	55.1% (65)
Rifampicin	39.6% (40)	18.5% (22)
Fosfomycin	38.6% (39)	30.5% (36)

Distribution des CMI – Résistance

S. agalactiae



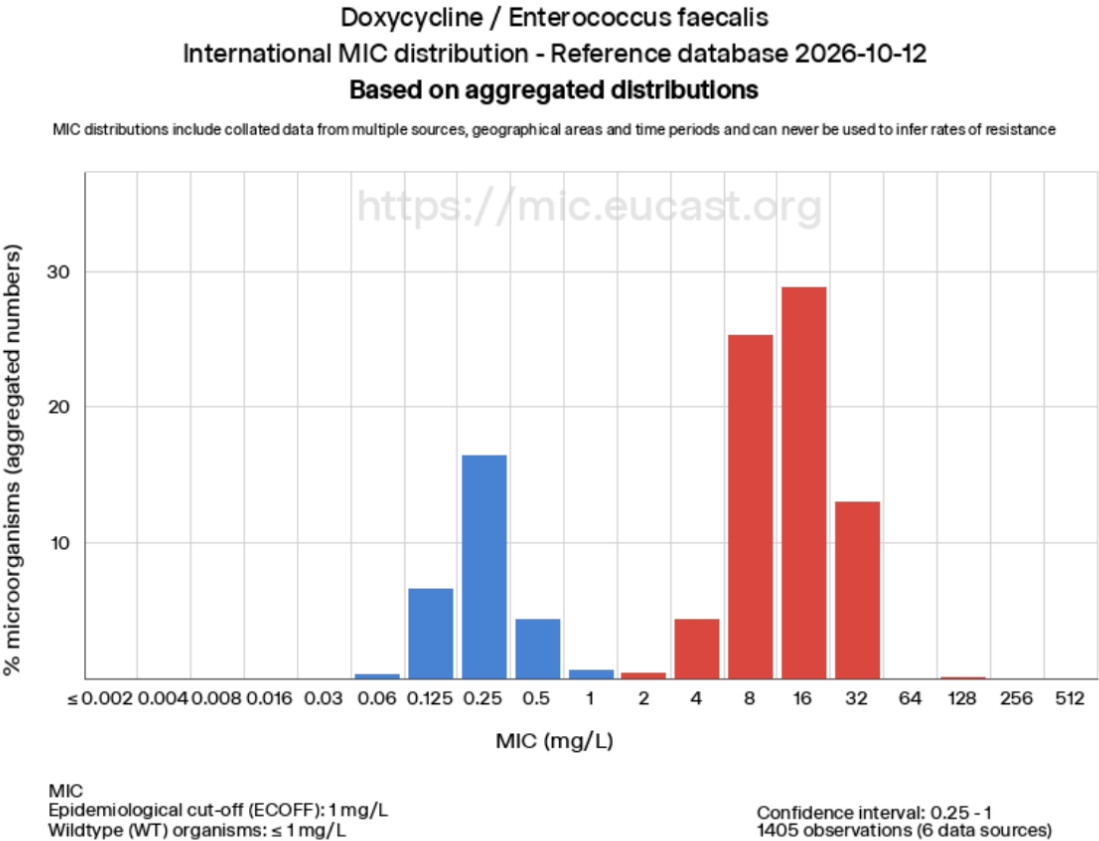
S. pyogenes



Résistance à la doxycycline chez streptocoques peu documentée : **>20%**

Distribution des CMI – Résistance

E. faecalis



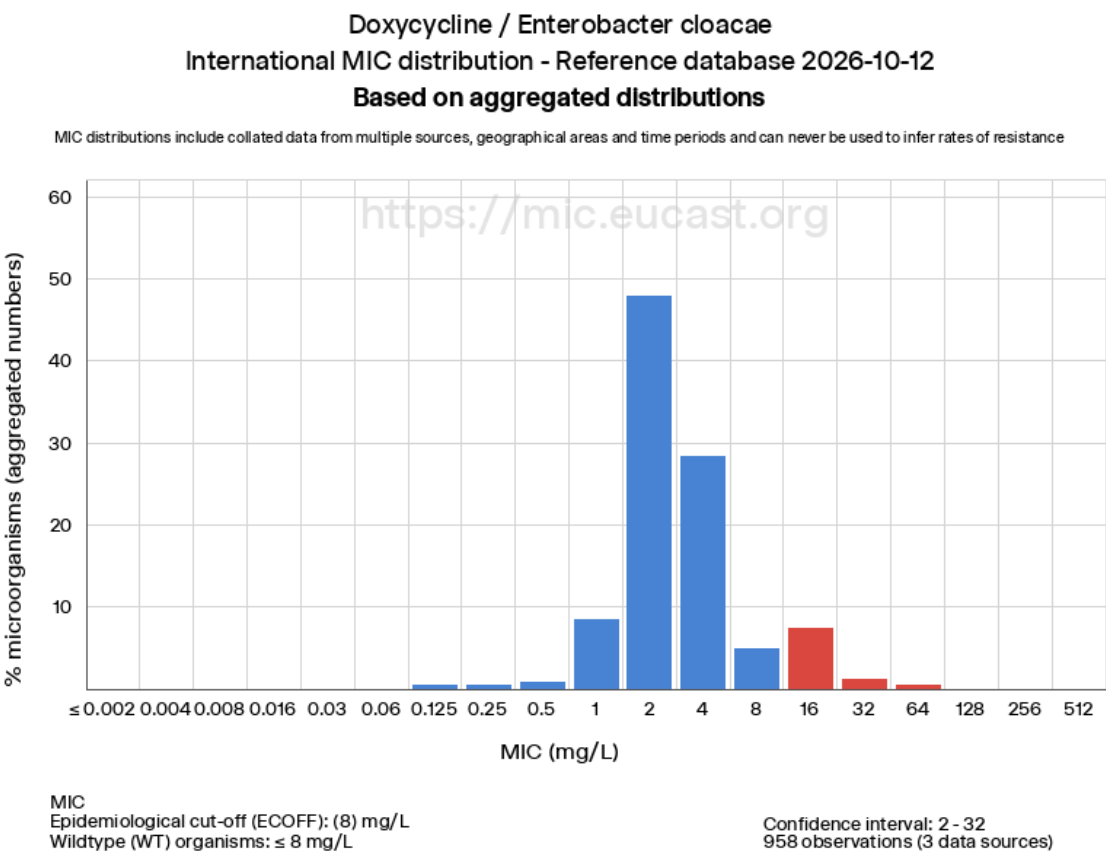
Isolats cliniques d'infections articulaires post-opératoires - Centre médical de l'Université du Maryland (2016 – 2020)

Organism (n)	Doxycycline Susceptible Isolates n (%)	Doxycycline Non-Susceptible Isolates n (%)
MRSA (34)	18 (67.6%)	11 (32.4%)
CoNS (26)	21 (80.8%)	5 (19.2%)
<i>E. faecalis</i> (8)	3 (37.5%)	5 (62.5%)
<i>E. faecium</i> (5)	0 (0%)	5 (100%)

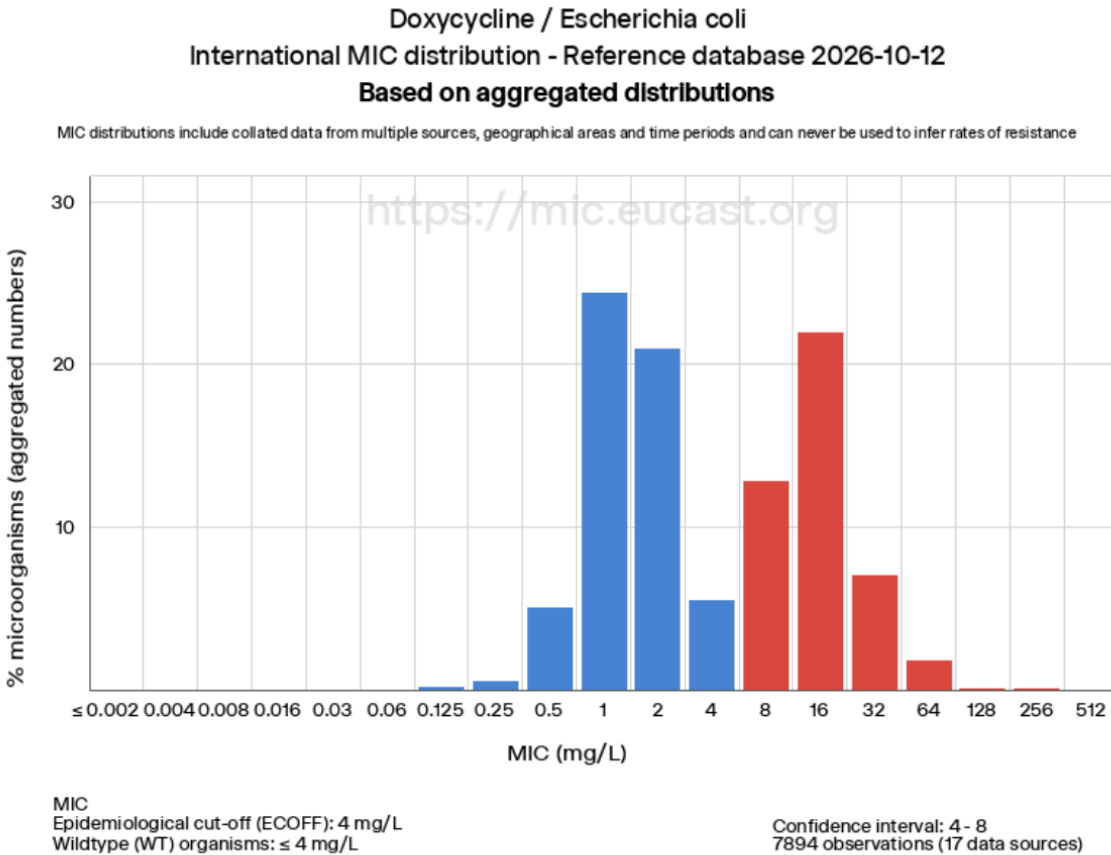
Doub JB, Nandi S, Putnam N. Retention of Minocycline Susceptibility When Gram-Positive Periprosthetic Joint Infection Isolates Are Non-Susceptible to Doxycycline. Infect Dis Rep 2022

Distribution des CMI – Résistance

E. cloacae



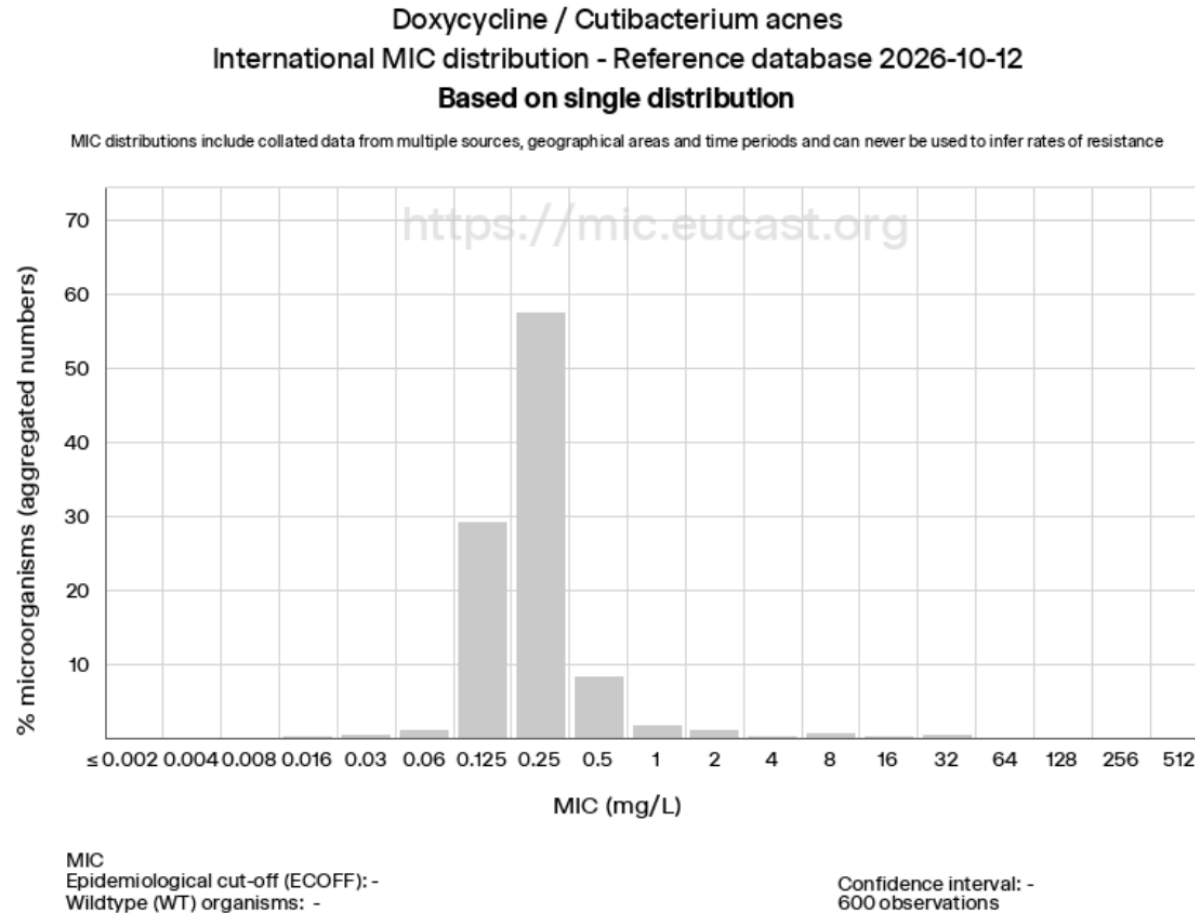
E. coli



Résistance à la tétracycline chez les entérobactéries (n = 8 345) : **32,8 %**

Distribution des CMI – Résistance

C. acnes



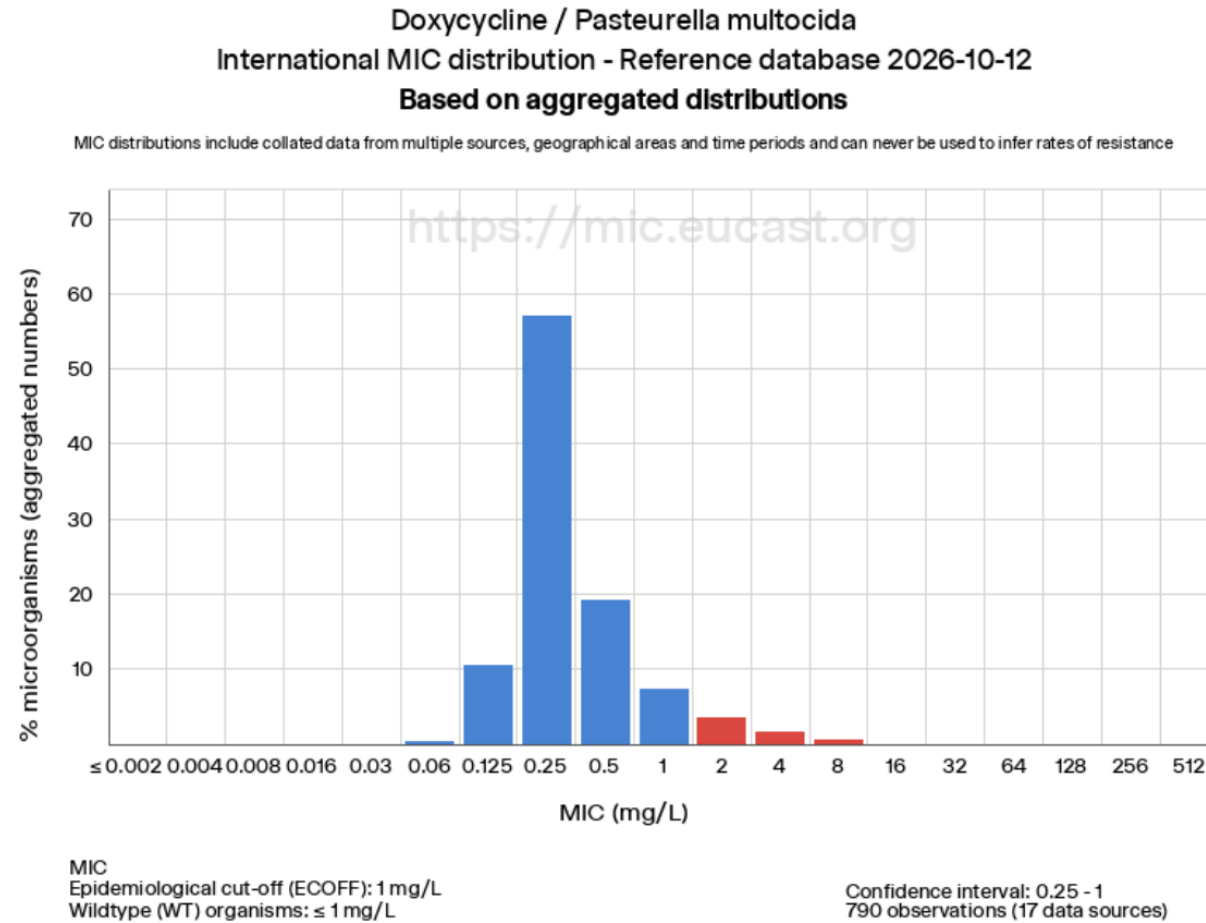
Infections de prothèses articulaires liées à *C. acnes*
(2003 – 2016) :

- **100% isolats sensibles** tétracycline (n = 13 ; critères CLSI)

Vilchez HH, Escudero-Sanchez R, Fernandez-Sampedro M, et al. Prosthetic Shoulder Joint Infection by Cutibacterium acnes: Does Rifampin Improve Prognosis? A Retrospective, Multicenter, Observational Study. Antibiotics (Basel) 2021

Distribution des CMI – Résistance

P. multocida



Épidémiologie au CHU de Rennes

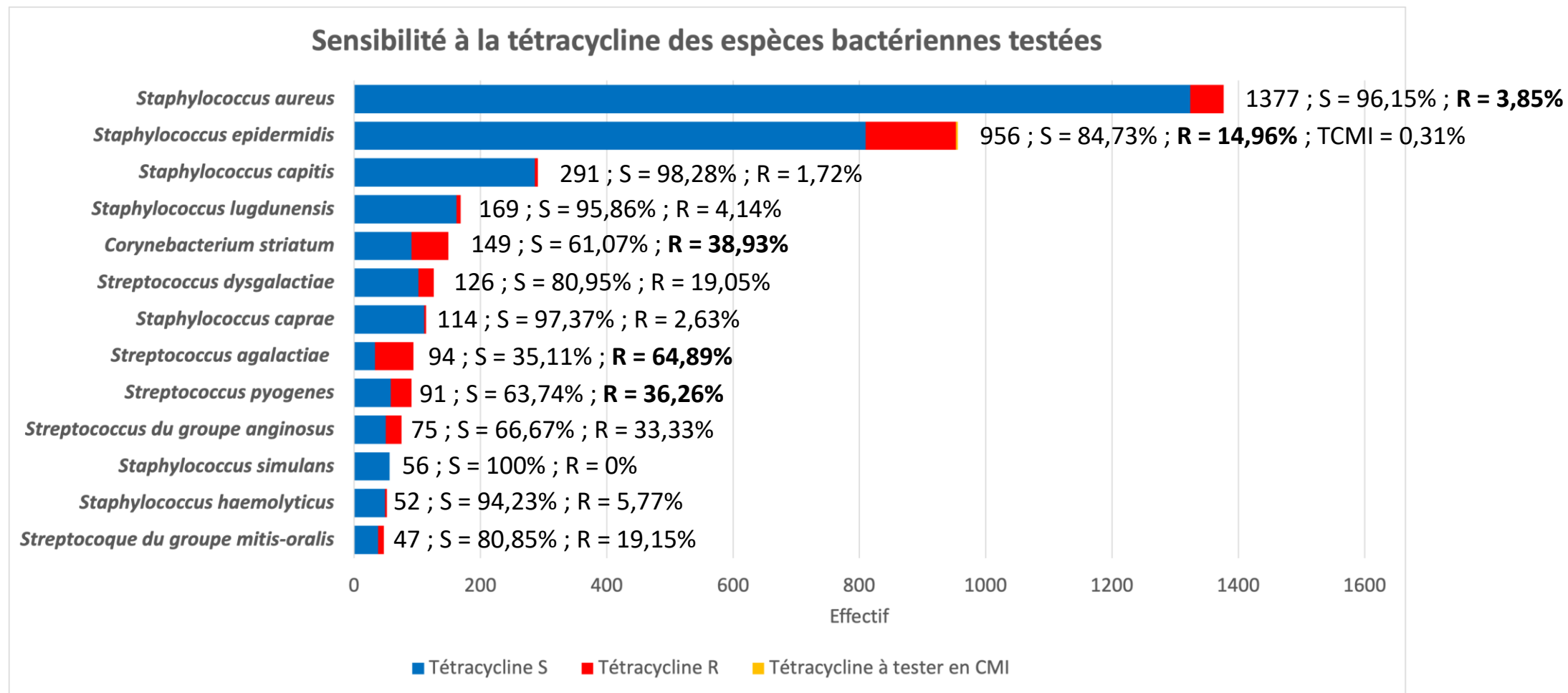
Tétracycline :

- **Non testée** sur : **Entérobactéries, *P. aeruginosa*, bactéries anaérobies**
- Testée sur : *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Campylobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Pasteurella* spp., Bacilles à Gram positifs

Extraction des « POA » : Septembre 2022 – Octobre 2026 :

- Nombre de bactéries identifiées : 14 372
- Tétracycline testée pour 3 854 souches
 - **Sensible : 3 404**
 - **Résistante : 445**

Épidémiologie au CHU de Rennes



Épidémiologie au CHU de Rennes

***E. faecalis* :**

- 349 souches testées
- Critères CLSI : $S \geq 19 \text{ mm}$; $R \leq 14 \text{ mm}$
 - S (n = 81) : 23,2%
 - SFP (n = 9) : 2,6%
 - **R (n = 259) : 74,2%**

***P. multocida* :**

- 23 souches testées
- **2 souches résistantes (8,7%)**

Acquisition de résistance

Table I. MICs of tetracyclines for MRSA isolates

Genotype (number of isolates)	Induction by		Antibiotic	MIC (mg/L)			geometric mean	Pairwise comparison ^a of no induction versus induction
	tetracycline 5 mg/L	minocycline 0.5 mg/L		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>tet K</i> -positive (21)	–	–	tetracycline	32–128	64	64	56.08	
	+	–	tetracycline	128–256	128	256	132.3	$P < 0.001$
	–	–	doxycycline	2–4	4	4	3.281	
	+	–	doxycycline	8–32	16	16	11.89	$P < 0.0001$
<i>tetM</i> -positive (24)	–	–	minocycline	0.12–0.25	0.25	0.25	0.196	
	+	–	minocycline	0.12–0.25	0.25	0.25	0.210	$P > 0.2$
	–	–	tetracycline	16–128	64	64	50.8	
	+	–	tetracycline	32–128	64	64	65.88	$P < 0.05$
	–	+	tetracycline	16–128	64	128	73.94	$P < 0.01$
	–	–	doxycycline	4–8	4	8	5.496	
	+	–	doxycycline	8–32	8	16	9.514	$P < 0.01$
	–	+	doxycycline	8–16	16	16	13.85	$P < 0.0001$
<i>tetK</i> - and <i>tetM</i> -positive (21)	–	–	minocycline	1–8	2	4	2.448	
	+	–	minocycline	2–16	8	16	10.68	$P < 0.0001$
	–	+	minocycline	2–32	8	16	9.514	$P < 0.0001$
	–	–	tetracycline	128–256	256	256	231.9	
	+	–	tetracycline	256	256	256	256.0	$P > 0.2$
	–	+	tetracycline	256–512	256	256	273.5	$0.05 < P < 0.1$
	–	–	doxycycline	16–32	32	32	24.57	
	+	–	doxycycline	32–64	32	32	34.18	$0.1 < P < 0.2$
	–	+	doxycycline	4–128	64	64	57.97	$P < 0.0001$
	–	–	minocycline	0.5–16	8	8	4.565	

All *tetM*-negative isolates were susceptible to minocycline at the concentration used to induce resistance (0.5 mg/L).
^aFor *tetM* and *tetKM* genotypes Friedman's test was performed first. In each case the null hypothesis that induction has no effect on MICs was rejected. For tetracycline MICs and *tetKM* isolates, $0.01 < P < 0.05$. In all other cases, $P < 0.0001$.

K. Trzcinski et al.

L'exposition à des concentrations sub-inhibitrices de tétracycline ou de minocycline induit une résistance à la doxycycline en présence de la pompe TetK et/ou de la PPR TetM

Acquisition de résistance

Étude rétrospective française (2018) : réseau de prise en charge des infections ostéoarticulaires de Lille-Tourcoing

- **78 patients** présentant une **infection sur prothèse articulaire**
- **Antibiothérapie suppressive par cyclines** entre 2006 et 2014
- **Doxycycline** (200 mg une fois par jour) : **72 patients**
 - 21 ont présenté un **échec thérapeutique**, soit **29,2 %**.
 - 3 patients : acquisition de **résistance aux tétracyclines**, soit **4,2 %**
 - Délai moyen de survenue de 464 ± 396 jours

Acquisition de résistance

Étude Néerlandaise (2024) : rétrospective, monocentrique

108 patients recevant une antibiothérapie suppressive pour une infection sur matériel orthopédique (2011 – 2022)

- Doxycycline (100 mg/j) : 14 patients
 - Durée moyenne : 23 mois
 - 2 échecs thérapeutiques, soit 14%
 - 1 acquisition de **résistance à la doxycycline**, soit **7,1%**

Table S5 Time to failure in 4 patients with development of resistance against suppressive antimicrobial treatment

Index pathogen	Antibiotic treatment	months of treatment till relapse
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	flucloxacillin 1000 mg b.i.d.	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	doxycycline 100 mg q.d.	9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	flucloxacillin 500 mg t.i.d.	11
<i>Cutibacterium acnes</i>	clindamycin 300 mg b.i.d.	22

^a cultures of relapse showed a borderline resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) with a MIC for oxacillin of 6 mg/L.

Activité sur les biofilms

Les biofilms bactériens :

- Amas structurés, multicellulaires, entourés d'une matrice extracellulaire et adhérents à des surfaces
- Protègent les bactéries et leur confèrent une **résistance aux antibiotiques**

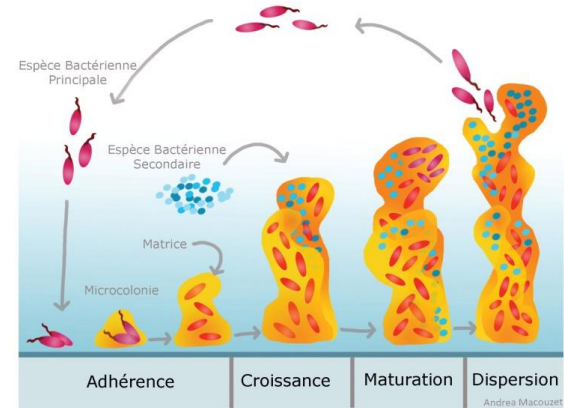
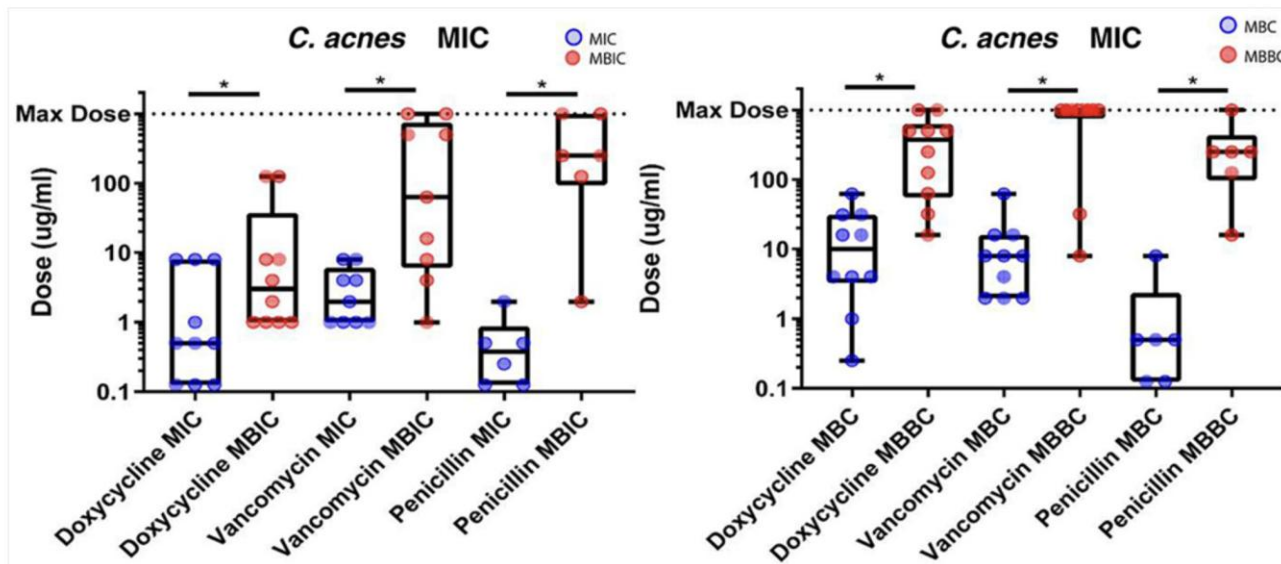


FIG. 3.



Activité de la doxycycline sur des biofilms de 10 souches cliniques de *C. acnes* responsables d'IPA :

- Forte **diminution de la sensibilité** aux antibiotiques dans les biofilms
- Inhibition des biofilms   des **concentrations très élevées**

Activité sur les biofilms

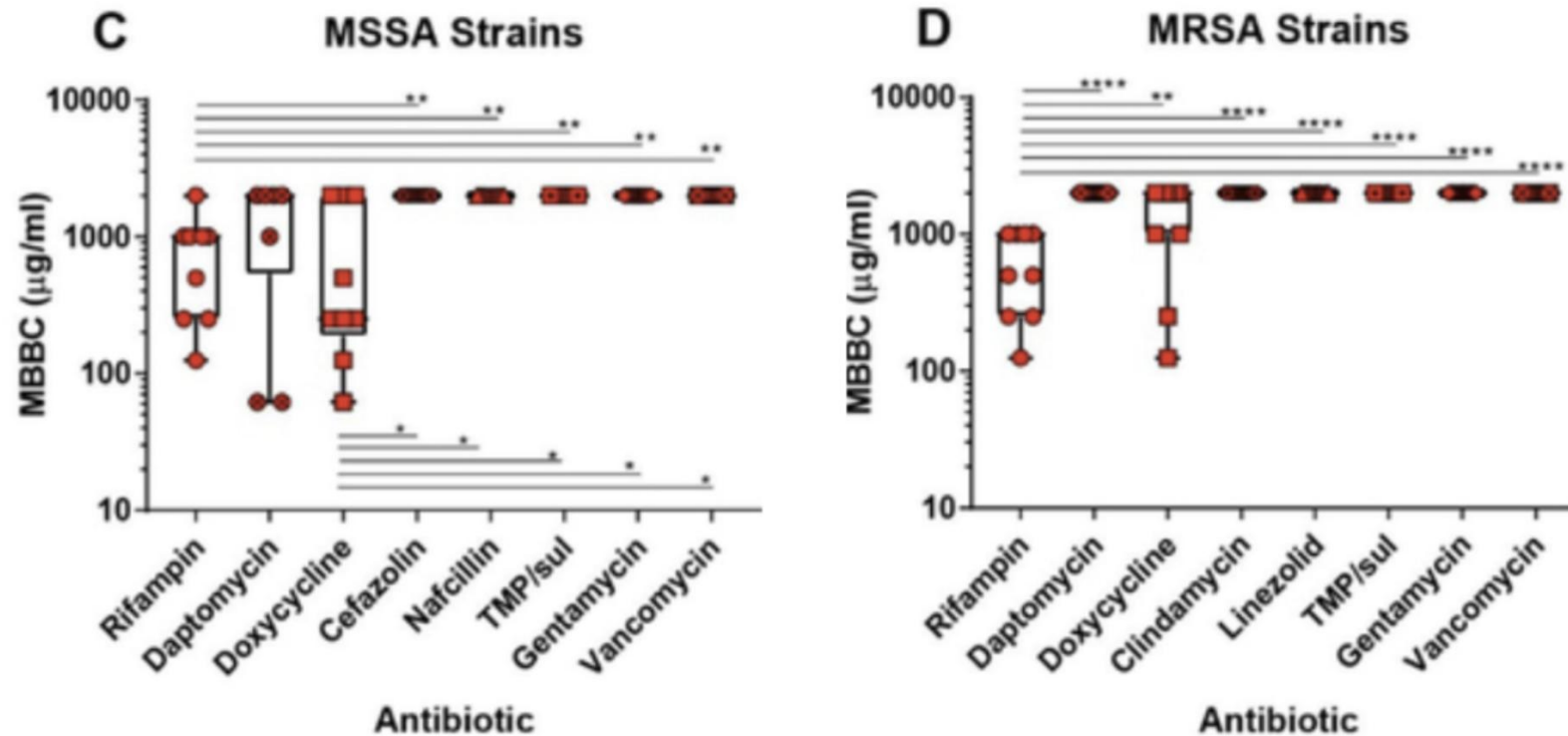


Figure 3. Clinically important antibiotics are unable to effectively kill MSSA and MRSA *S. aureus* biofilms.

Activité intracellulaire

Étude de 2024 : activité de la doxycycline dans les infections intracellulaires à *S. aureus* dans les ostéocytes

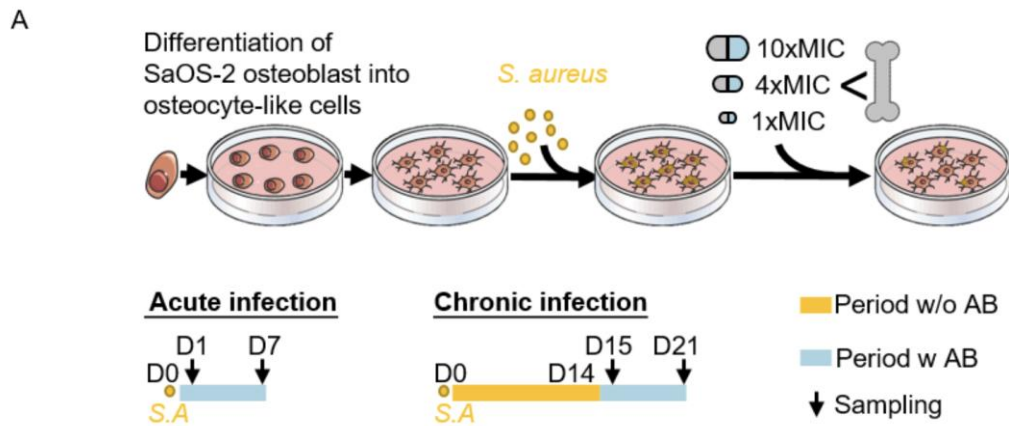
TABLE 1 Antimicrobial susceptibility of *S. aureus* and antimicrobial concentrations^a

Antibiotic	pH		Clinical isolates											ATCC 25923	C _{max} bone
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Doxycycline	7.2	MIC	0.125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	8	0.125	0.25	0.125	0.5	8	8	0.0625	6.3–9.1
		MBC	2	0.0625	0.125	8	>16	8	8	1	2	16	>16	0.25	
	5.0	MIC	1	2	2	2		4	4	2	2		2	2	
		MBC	64	64	16	64		64	32	8	32		64	16	

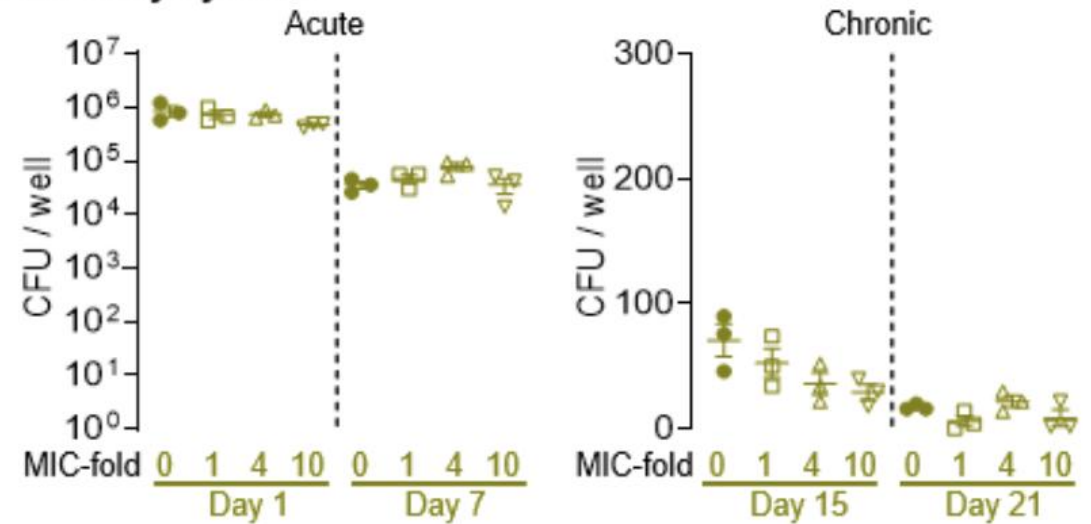
L'acidification de certains compartiments intracellulaires pourrait réduire l'activité de la doxycycline

Activité intracellulaire

Étude de 2024 : activité de la doxycycline dans les infections intracellulaires à *S. aureus* dans les ostéocytes



B: Doxycycline



Absence de réduction significative de la charge bactérienne intracellulaire par rapport au témoin non traité

Activité sur les SCV

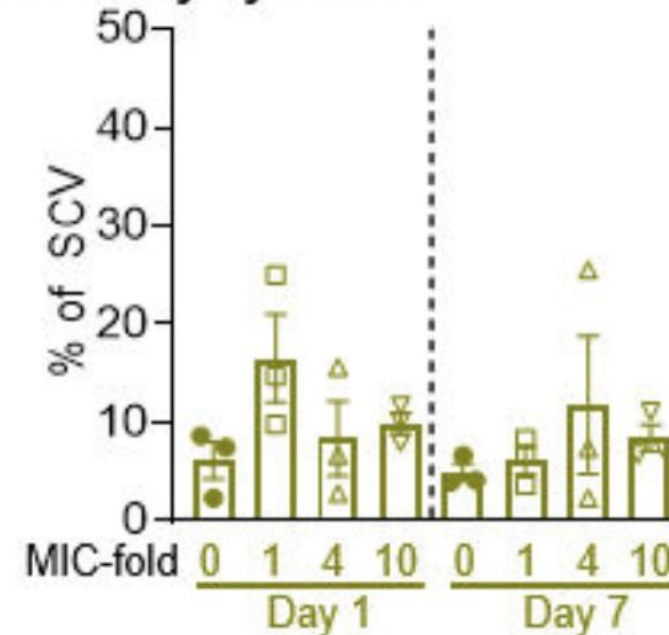
Étude de 2024 : activité de la doxycycline dans les infections intracellulaires à *S. aureus* dans les ostéocytes

SCV : colonies de petite taille, croissance ralentie, modification du métabolisme, persistance intracellulaire, tolérance aux antibiotiques → **Rechutes**

A



B: Doxycycline



La doxycycline **ne favorise pas** significativement l'apparition de **SCV**

Merci de votre attention