



Rifampicine/fluoroquinolones VS Rifampicine/cyclines orales

Étude comparative dans le traitement des infections
de prothèses ostéo-articulaires



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002)

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique ☐ OUI ☒ NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents ☐ OUI ☒ NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations ☐ OUI ☒ NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique ☐ OUI ☒ NON

RMP-FLQ : Association reine

 2012	 2008/2014	 2017
Rifampicine + Ciprofoxacine Levofloxacin	Rifampicine + Ofloxacin + Levofloxacin	Rifampicine + Levofloxacin
Rifampicine + Clindamycine Minocycline Doxycycline Ac fusidique Cortimoxazole Céfalexine	Rifampicine + Linézolide Clindamycine Minocycline Doxycycline Ac fusidique Cortimoxazole	Rifampicine + Linézolide Clindamycine Minocycline Ac fusidique Cortimoxazole
	Ofloxacin + Ac Fusidique	Levofloxacin + Linézolide Clindamycine Minocycline Ac fusidique Cortimoxazole
	Clindamycine + Ac Fusidique	Clindamycine + Ac Fusidique Linezolid + Ac Fusidique + Cotrimoxazole

❖ Recommandations

- *Osmon et al CID 2013*
- *SPILF 2008 ; HAS 2014*
- *Ariza et al Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017*

❖ Multiples études

- *Zimmerli W et al. JAMA. 1998.*
- *Senneville et al. CID 2011*
- *Lora-tamayo CID 2012*
- *Puhto AP et al. Int Orthop 2015*

Quinolones : à consommer avec modération

Toxicité individuelle

- Anévrisme/dissection aortique
- Troubles du rythme (QT)
- Troubles neuropsychiques
- Tendinopathies
- ...

Pasternak et al. BMJ. 2018

Poluzzi E et al, Drug Safety. 2010

Tomé A et al, Drug Safety. 2011

Arrêts inopinés

Vollmer et al. CID 2021

Impact écologique

- Microbiote

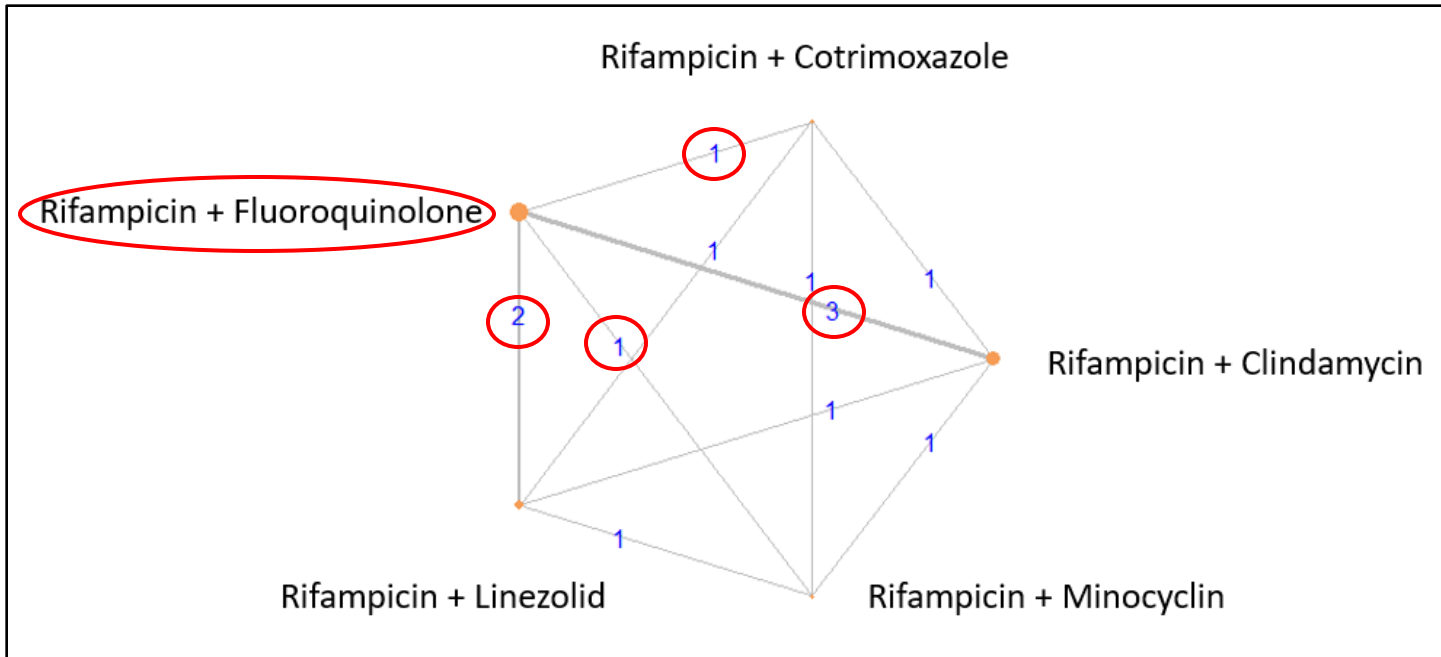
Gu et al. Infection and drugs resistance 2020

Résistances pré-existantes

- 12% SAMS ; 69% SARM
- 23 % CoNS

Duployez et al. OTSR 2023

Quelle(s) alternatives(s) ?



Cyclines : une option viable ?

❖ Spectre d'intérêt : Gram +

❖ Biofilm

Bystedt et al. Int J Oral Surg 1978
Thabit et al. Int J Inf Diseases 2019
Mandel et al. J Orthop Res 2019

Absorption : 95-100%

Demi-vie : 18-22h

Rétention osseuse

Warner et al. Bone 2022

Auteur	Type d'étude	Chirurgie	Antibiothérapie	Echec
Bart et al. 2020	Prospectif monocentrique n=34	RT1 / RT2	Vancomycine + Minocycline 4s → Minocycline seule 6-8s	8/34 (24%)
Beldman et al. 2021	Rétrospectif multicentrique n = 19	DAIR	Rifampicine + Minocycline	4/19 (21%)
Jang et al. 2024	Rétrospectif monocentrique n= 24	DAIR / RA (spacer définitif)	ATB IV (Vancomycine/Cefazoline...) 6-8s → Doxycycline +/- Rifampicine	2/24 (8%)

Matériel et méthode

❖ Mono-centrique, rétrospective

- IPOA (hanche/genou) selon EBJIS 2021
 - 2013-2021
- DAIR ou RT1

❖ RMP/FLQ ou RMP/TTC

- Levofloxacin // Ciprofloxacin // Moxifloxacin
- Doxycycline // Minocycline

	Infection Unlikely (all findings negative)	Infection Likely (two positive findings) ^a	Infection Confirmed (any positive finding)
Clinical and blood workup			
Clinical features	Clear alternative reason for implant dysfunction (e.g. fracture, implant breakage, malposition, tumour)	1) Radiological signs of loosening within the first five years after implantation 2) Previous wound healing problems 3) History of recent fever or bacteraemia 4) Purulence around the prosthesis ^b	Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis
C-reactive protein		> 10 mg/l (1 mg/dl) ^c	
Synovial fluid cytological analysis ^d			
Leukocyte count ^e (cells/ μ l)	$\leq 1,500$	> 1,500	>3,000
PMN (%) ^e	$\leq 65\%$	> 65%	> 80%
Synovial fluid biomarkers			
Alpha-defensin ^g			Positive immunoassay or lateral-flow assay ^g
Microbiology ^f			
Aspiration fluid		Positive culture	
Intraoperative (fluid and tissue)	All cultures negative	Single positive culture ^g	$\geq$ two positive samples with the same microorganism
Sonication ^h (CFU/ml)	No growth	> 1 CFU/ml of any organism ^g	> 50 CFU/ml of any organism
Histology ^{i,j}			
High-power field (400x magnification)	Negative	Presence of $\geq$ five neutrophils in a single HPF	Presence of $\geq$ five neutrophils in $\geq$ five HPF
			Presence of visible microorganisms
Others			
Nuclear imaging	Negative three-phase isotope bone scan ^k	Positive WBC scintigraphy ^l	

Matériel et méthode (2)

❖ Suivi : 2 ans

❖ Critère de jugement principal : échec

- Rechute
- Super-infection
- Décès

❖ Analyses statistiques

- Analyse univariée (HR IC 95%)
- Score de propension
 - Variables connues comme étant un FdR d'échec et associées à l'échec en univarié.

Caractéristiques démographiques

Characteristic	Cycline (n = 35) ¹	Fluoroquinolone (n = 70) ¹	p-value ²
Age (years)	73 (67 - 84)	72 (64 - 82)	0.2
Weight (kg)	77 (66 - 87)	85 (65 - 99)	0.093
High (cm)	1.66 (1.62 - 1.75)	1.70 (1.62 - 1.76)	0.9
BMI (kg/m2)	26 (22 - 30)	29 (24 - 34)	0.040
Charlson score	4.00 (3.00 - 5.00)	3.00 (2.00 - 4.00)	0.2
Ongoing cancer treatment	1 (2.9%)	1 (1.4%)	>0.9
Diabetes mellitus	7 (20%)	11 (16%)	0.6
Chronic kidney disease (GFR < 30ml/min/1.73 m2)	2 (5.7%)	1 (1.4%)	0.3
Rheumatoid arthritis	2 (5.7%)	3 (4.3%)	>0.9
Cirrhosis	0 (0%)	2 (2.9%)	0.6
Immunosuppressive therapy	2 (5.8%)	4 (5.8%)	>0.9
Type of prosthesis			0.5
Knee	19 (54%)	33 (47%)	
Hip	16 (46%)	37 (53%)	
No. of implant replacement since first implantation			0.2
0	16 (47%)	40 (63%)	
1	13 (38%)	19 (30%)	
≥2	5 (15%)	4 (6.3%)	
Cemented prosthesis	18 (51%)	11 (16%)	<0.001
Time to infection (days)	253 (94, 1,647)	365 (65, 1,786)	0.8
Concomitant bacteremia	6 (18%)	13 (19%)	0.9
CRP (mg/L)	51 (30 - 118)	63 (33 - 138)	0.7
Polymicrobial infection	5 (14%)	16 (23%)	0.3
Surgical strategy			0.3
DAIR	18 (51%)	43 (61%)	
1 time exchange	17 (49%)	27 (39%)	
Duration of antibiotic therapy (weeks)			0.3
6	20 (57%)	46 (68%)	
12	15 (43%)	22 (32%)	
Adverse event	5 (14%)	10 (14%)	>0.9
Early withdrawal due to side effect	2 (5.7%)	4 (5.7%)	>0.9
SAT	9 (26%)	9 (13%)	0.10

¹ n (%); Median (Q1, Q3) ² Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test. BMI: Body Mass Index; GFR: Glomerular Filtration Rate in CKD-EPI, No: Number, CRP: C-Reactive Protein, DAIR: Debridement Antibiotics and Implant Retention; SAT: Suppressive Antibiotic Therapy

- ❖ Population = 105
 - 35 TTC vs 70 FLQ

❖ Groupes « comparables »

- Comorbidités
 - Prothèse
 - Stratégie chirurgicale
- BMI
 - Prothèse cimentée

Microbiologie

Characteristic	Cycline (n = 35) ¹	Fluoroquinolone (n = 70) ¹	p-value ¹
Monomicrobial, n (%)	30 (86%)	54 (77%)	0.3
<i>S. aureus</i>			
- Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	12 (34%)	33 (47%)	0.2
- Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	8 (66%)	0 (0%)	<0.5
	4 (33%)	33 (47%)	
CoNS	15 (43%)	11 (16%)	0.002
- Methicillin-resistant CoNS	13 (86%)	4 (36%)	<0.001
- Methicillin-susceptible CoNS	2 (14%)	7 (74%)	
<i>Streptococcus</i> spp.	3 (8.6%)	10 (14%)	0.5
Polymicrobial, n (%)	5 (14%)	16 (23%)	
Gram-positive cocci and other bacteria(s)	4 (11%)	10 (14%)	0.8
Polymicrobial Gram-positive cocci	1 (2.9%)	6 (8.6%)	0.4
Resistance to FQ, n (%)	24 (69%)	0 (0%)	<0.001

¹ Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test.

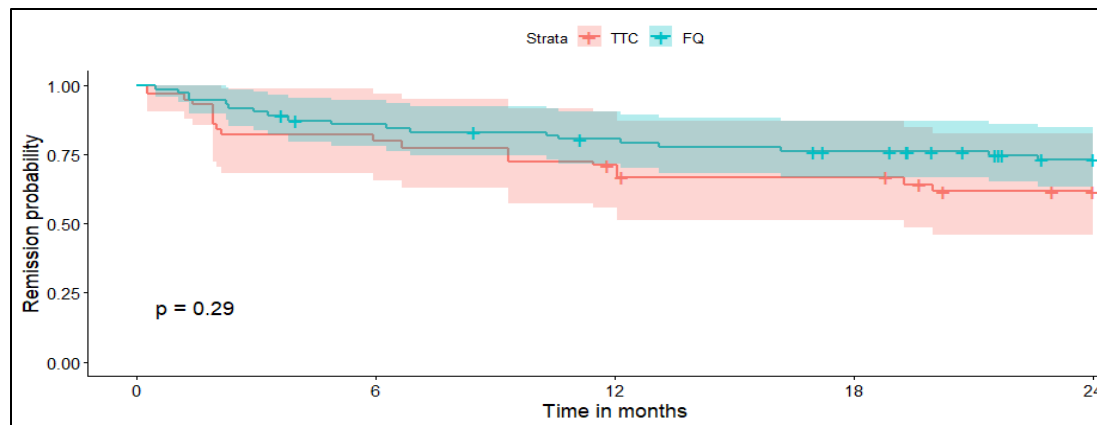
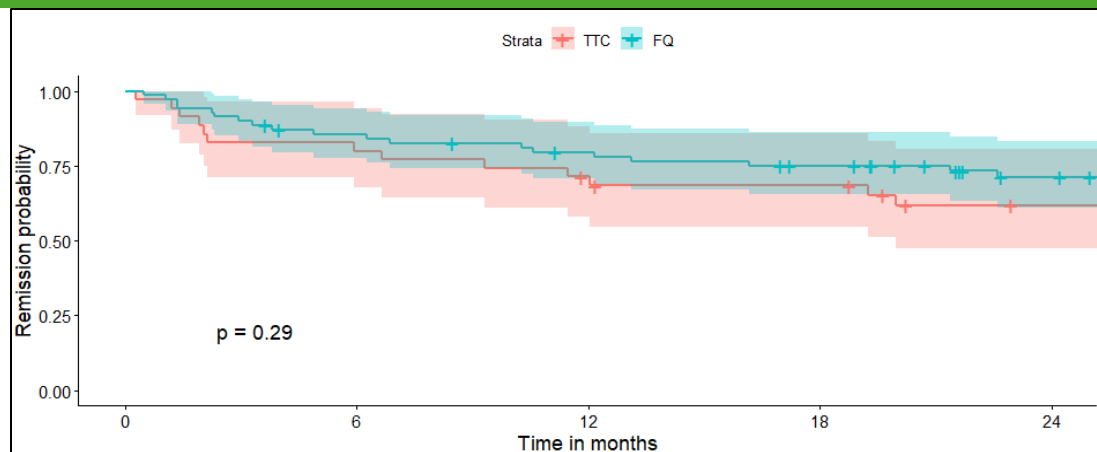
❖ Monomicrobien

- *Staphylococcus* spp.

❖ CoNS et méti-R

- Cyclines +++

Cyclines VS Fluoroquinolones



Univariée

HR 0.69

(95% IC: 0.33-1.39)

Score de propension

aHR* 0.68

(95% IC: 0.32-1.4)

*Ajustement sur : âge, Charlson, nombre de chirurgies antérieures, type de chirurgie

Résultats secondaires

❖ Analyses en sous groupe :

- DAIR → HR 0.65 ; 95% CI: 0.3-1.4
- *Staphylococcus aureus* → HR 1.1 ; 95% CI: 0.3-4.0
- CoNS → HR 0.54 ; 95% CI: 0.1-2.1

❖ Effets secondaires

- TTC n = 7 (20%) $p > 0,9$
- FLQ n = 13 (19%)

Discussion

❖ Limites

- Monocentrique, rétrospectif
- Population hétérogène
- Effectif : manque de puissance

❖ Forces

- Suivi prolongé
- Effectif : littérature

	Treatment	BJI	Outcomes
Preininger (1973) Case report, <i>n</i> = 1	Minocycline	Osteomyelitis, <i>n</i> = 1	Success, <i>n</i> = 1 (100 %) Failure, <i>n</i> = 0 (0 %)
Norden et al. (1983) Prospective study, <i>n</i> = 14	Rifampicin 600 mg qd + doxycycline 100 mg bid, <i>n</i> = 3	Osteomyelitis, <i>n</i> = 3	Success, <i>n</i> = 1 (33 %) after 5 years of follow-up Failure, <i>n</i> = 2 (67 %) due to other bacteria
Clumeck et al. (1984) Retrospective study, <i>n</i> = 25	Minocycline 100 or 200 mg bid + rifampicin 300 mg bid <i>n</i> = 4	Osteomyelitis, <i>n</i> = 4	Failure, <i>n</i> = 1 after 3 months of treatment due to the appearance of rifampicin and minocycline resistance
Ruhe et al. (2005) Retrospective study, <i>n</i> = 24	Minocycline 100 mg bid + rifampicin, <i>n</i> = 3 or minocycline 100 mg bid + trimethoprim/ sulfamethoxazole, <i>n</i> = 1	Osteomyelitis, <i>n</i> = 4 Arthritis, <i>n</i> = 1	Success, <i>n</i> = 21 (87.5 %) Failure, <i>n</i> = 3 (12.5 %)
Sato et al. (2019) Retrospective study, <i>n</i> = 1	Minocycline 100 mg qd + trimethoprim/ sulfamethoxazole 6 g qd	Wrist osteomyelitis, <i>n</i> = 1	Success, <i>n</i> = 1 (100 %) Failure, <i>n</i> = 0 (0 %)
Bart et al. (2020) Prospective study, <i>n</i> = 34	Minocycline 100 or 200 mg bid + vancomycin 6–8 weeks, <i>n</i> = 34	Hip PJI, <i>n</i> = 22 Knee PJI, <i>n</i> = 12	Success, <i>n</i> = 32 (94 %) Failure, <i>n</i> = 2 (6 %)
Matt et al. (2021) Retrospective study, <i>n</i> = 16	Tetracycline (nonspecified), <i>n</i> = 3	PJI, <i>n</i> = 3	No data
Jang et al. (2024) Retrospective study, <i>n</i> = 24	Doxycycline or minocycline (no details), <i>n</i> = 11	Hip PJI, <i>n</i> = 3 Knee PJI, <i>n</i> = 6 Shoulder PJI, <i>n</i> = 2	Success, <i>n</i> = 9 (82 %) Failure, <i>n</i> = 2 (18 %)

Conclusion

Cyclines orales = compagnons viables Si quinolones non utilisables

- Pas de différence d'outcome
 - Pas de différence de tolérance
- ❖ A confirmer sur de plus larges effectifs
- Interaction Rifampicine ?

Colmenero et al AAC 1994
Garraffo et al Infection 1998



Centre Hospitalier
de Tourcoing

Merci

Dr Benoit Gachet, Dr Maxime Degrendel, Vincent Derdour et l'équipe du CH Tourcoing

