



Efficacité des cyclines dans le traitement des infections sur prothèses articulaires à *Staphylococcus* spp: étude multicentrique cas-témoins.

CYCLIOS

Vincent FIORENZA
Dr Junior, DES MIT
CHU Poitiers





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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Vincent FIORENZA
- **Titre** : Efficacité des cyclines dans le traitement des infections sur prothèses articulaires à *Staphylococcus* spp: étude multicentrique cas-témoins.

- 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

CYCLIOS – Introduction

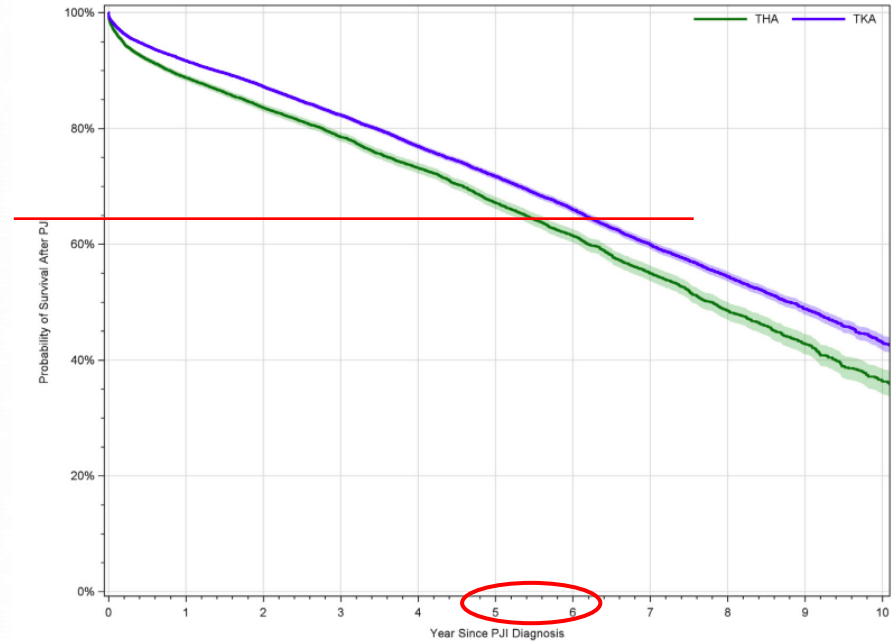
1 : Kurtz SM, et al. J Arthroplasty. 2018

2 : Bernard L, et al. N Engl J Med. 2021

❖ Les implantations de prothèses ostéoarticulaires (genou/hanche)

- Complication infectieuse rare
- Morbi-mortalité importante
- Coûts

❖ > 50 % IPOA documentées à *Staphylococcus* spp.²



Overall survival percentage of Medicare patients with PJI after a primary THA or TKA by number of years after PJI diagnosis, 2005-2015.¹

CYCLIOS – Introduction

1 : Bernard L, et al. N Engl J Med. 2021

2 : Li HK et al. N Engl J Med. 2019

❖ Antibiothérapie recommandée en curatif

- Gold standard : RIFAMPICINE et FLUOROQUINOLONES
→ (IDSA 2013 – SPILF/HAS 2014)
- Plutôt 12 semaines¹, relais oral précoce possible²



Longue durée, forte posologie !

❖ En pratique : multiples impasses de prescriptions !

- Antibiorésistances, allergies, toxicités, induction enzymatique ...

❖ Peu de données sur les schémas de recours disponibles (avis d'expert)

- clindamycine, trimetoprim sulfaméthoxazole, linezolide, acide fusidique ...

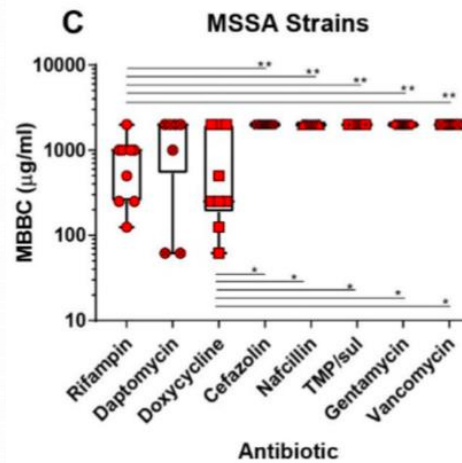
CYCLIOS - Et les Cyclines ?

1 : Mandel et al. J Orthop Res 2019

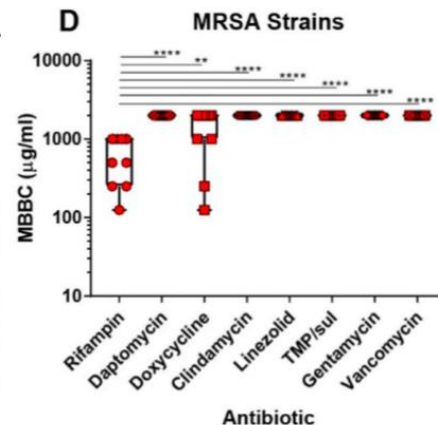
2 : M.A. Pfaller et al. Int J of Anti Agents. 2018

3 : Warner et al. Bone 2022

- ❖ Longtemps non utilisées dans l'os
- ❖ Pourtant :
 - Absorption per os : 95-100%
 - Demi-vie : 18-22h
 - Tolérance (donnée suppressive)
 - Effet anti biofilm¹
 - Concentration osseuse 1-5 ug/mL²
 - CMI⁹⁰ *Staphylococcus* spp < 0,5 ug/mL³



In vitro
MBBC : minimum bactericidal
biofilm concentration



Clinically important antibiotics are unable to effectively kill MSSA and MRSA *S. aureus* biofilms.¹

CYCLIOS – Bibliographie clinique

- Quasi absence de données cliniques publiées dans cette indication ?

Études publiées	Traitement	IPOA	Microorganismes	Durée de suivie	Échec
Bart et al. 2020 Prospective n=34	minocycline + vancomycine 4s Puis minocycline	Changement	MR CoNS	43 mois	8/34 (24%)
Beldman et al. 2021 Rétrospective n=19	rifampicine + minocycline	DAIR	?	12 mois	4/19 (21%)
Jang et al. 2024 Rétrospective n=17	doxycycline ou minocycline	DAIR Genou 12/ Hanche 1	Staphylococcus	12 mois	17 DAIR 10 suppressif 2/7 (29%)

- Lors de l'initiation des ce travaille clinique en 2024 peut de données
- Mais intérêt des cliniciens, car 2 études publiées en 2026
 - Gachet et al. 2026
 - Godon et al. 2026

CYCLIOS - Objectifs

- ❖ Evaluer l'**efficacité** des cyclines dans le traitement des IOAP à Staphylocoques
 - CJP composite : Décès toute cause ou échec à 2 ans
- ❖ Secondaire
 - Evaluer la **tolérance**
 - Identifier des **facteurs associés à l'échec**



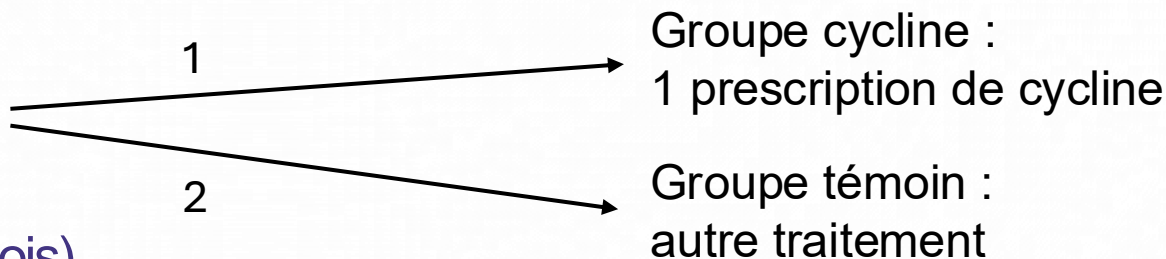
2 ans de suivi

CYCLIOS – Matériels et méthodes

- ❖ Rétrospective, cas/témoin
- ❖ Base de donnée CRIOGO (CRIOAC grand-ouest)
- ❖ Inclusion : > 18 ans, IPOA genou/hanche, *Staphylococcus* spp.
 - 01/2021 – 06/2023

- ❖ Appariements

- Age (+/- 5 ans)
- Date de la RCP (+/-6 mois)
- Site infecté (genou / hanche)
- Microbiologique (*S. aureus* / SCN)



Exclusion :

Suppressifs, polymicrobien autre que association de *Staphylococcus* spp.

CYCLIOS – analyse statistique

- ❖ Effectifs (%) ; médiane (IQR)
- ❖ Comparaisons entre cas et témoins **appariés** :
McNemar ; Wilcoxon apparié ou t-test apparié
- ❖ Association entre exposition antibiotique et évolution défavorable :
Régression logistique conditionnelle
OR ; IC95 %
- ❖ Ajustement sur un **Disease Risk Score**,
la **stratégie chirurgicale**, le **centre**

DRS :

age, sex, Charlson, IMC,
type d'infection (précoce/tardive),
antécédents infectieux sur le site
de l'infection en cours,
microbiologique (Sa/CoNS)

CYCLIOS – Résultats

Diagramme de flux

228 Exclusions

2 cas appariés en 1:1

400 prosthetic joint infections caused by *Staphylococcus* spp.
(168 knee PJIs + 232 hip PJIs)

Exclusions

- Polymicrobial infection involving organisms other than *Staphylococcus* spp. n = 134
- Suppressive therapy, n = 21
- Suboptimal treatment, n = 46
- Incomplete data, n = 27

172 patients with *Staphylococcus* spp. prosthetic joint infection

23 patients treated with doxycycline

- Patients who declined participation, n = 0

149 patients receiving other treatments than doxycycline
44 records retained after matching

- Patients who declined participation, n = 0

CYCLIOS

❖ Groupe Doxycycline :

Immunodépression

Infection précoce

43% Rifampicine

❖ Modalités d'utilisation des cyclines :

100 % doxycycline

30 % de monothérapie

52 % car pas d'alternative oral

48 % car intolérance

	Doxycycline group (n=23)	Control group (n=44)	p-value
Male sex, n (%)	14 (61)	27 (61)	>0.9
Age, years, median (IQR)	68 [63 - 79]	71 [64 - 75]	0.7
Comorbidity			
Charlson CI, median (IQR)	4 [2 - 5]	4 [2 - 6]	0.5
Diabetes, n (%)	6 (26)	5 (11)	0.2
Malignancy, n (%)	1 (4)	2 (5)	>0.9
Obesity, n (%)	10 (43)	17 (39)*	0.7
Chronic renal failure, n (%)	1 (4)	3 (7)	>0.9
Cardiopathy, n (%)	5 (22)	15 (34)	0.5
Immunosuppression, n (%)	4 (17)	1 (2)	0.04
Number of surgeries at infection site, median (IQR)	2.0 [1-3]	1.7 [1-2]	0.14
History of orthopaedic implants at infection site, median (IQR)	2.0 [1-2]	1.8 [1-2]	0.11
Microorganisms⁺, n (%)			
MSSA ^c	6 (23)	15 (29)	
MRSA ^d	2 (8)	1 (2)	
MS-CoNS ^e	3 (12)	24 (46)	
MR-CoNS ^f	15 (57)	12 (23)	
Polymicrobial	3 (13)	8 (18)	
Episode and surgical characteristics, n (%)			
Type of PJI			
Early ^a	12 (52)	16 (36)	0,2
Surgical treatment			
Debridement with implant retention	11 (48)	16 (36)	0,8
One stage exchange	10 (43)	20 (45)	
Short interval two-stage revision ^h	0 (0)	2 (5)	
Standard two-stage revision ⁱ	2 (9)	6 (14)	
Antibiotic treatment (definitive treatment) [†] , n (%)			
Antibiotic treatment duration, days, median (IQR)	90 [84 - 93]	90 [80 - 93]	0.8
Cycline treatment duration, days, median (IQR)	75 (47 - 83)	-	-
Combination therapy	16 (70)	33 (75)	0.6
Rifampicin use	10 (43)	29 (66)	0,12
Fluoroquinolone use	2 (9)	25 (57)	<0.01

CYCLIOS

❖ Groupe Doxycycline :

Immunodépression

Infection précoce

43% Rifampicine

❖ Modalités d'utilisation des cyclines :

100 % doxycycline

30 % de monothérapie

52 % car pas d'alternative oral

48 % car intolérance

	Doxycycline group (n=23)	Control group (n=44)	p-value
Male sex, n (%)	14 (61)	27 (61)	>0.9
Age, years, median (IQR)	68 [63 – 79]	71 [64 – 75]	0.7
Comorbidity			
Charlson CI, median (IQR)	4 [2 - 5]	4 [2 - 6]	0.5
Diabetes, n (%)	6 (26)	5 (11)	0.2
Malignancy, n (%)	1 (4)	2 (5)	>0.9
Obesity, n (%)	10 (43)	17 (39)*	0.7
Chronic renal failure, n (%)	1 (4)	3 (7)	>0.9
Cardiopathy, n (%)	5 (22)	15 (34)	0.5
Immunosuppression, n (%)	4 (17)	1 (2)	0.04
Number of surgeries at infection site, median (IQR)	2.0 [1-3]	1.7 [1-2]	0.14
History of orthopaedic implants at infection site, median (IQR)	2.0 [1-2]	1.8 [1-2]	0.11
Microorganisms, n (%)			
MSSA	6 (23)	15 (29)	
MRSA	2 (8)	1 (2)	
MS-CoNS	3 (12)	24 (46)	
MR-CoNS	15 (57)	12 (23)	
Polymicrobial	3 (13)	8 (18)	
Episode and surgical characteristics, n (%)			
Type of PJI			
Early	12 (52)	16 (36)	0,2
Surgical treatment			
Debridement with implant retention	11 (48)	16 (36)	0,8
One stage exchange	10 (43)	20 (45)	
Short interval two-stage revision	0 (0)	2 (5)	
Standard two-stage revision	2 (9)	6 (14)	
Antibiotic treatment (definitive treatment)†, n (%)			
Antibiotic treatment duration, days, median (IQR)	90 [84 – 93]	90 [80 - 93]	0.8
Cycline treatment duration, days, median (IQR)	75 (47 – 83)	-	-
Combination therapy			
Rifampicin use	16 (70)	33 (75)	0.6
Fluoroquinolone use	10 (43)	29 (66)	0,12
	2 (9)	25 (57)	<0.01

CYCLIOS

❖ Groupe Doxycycline :

Immunodépression

Infection précoce

43% Rifampicine

❖ Modalités d'utilisation des cyclines :

100 % doxycycline

30 % de monothérapie

52 % car pas d'alternative oral

48 % car intolérance

	Doxycycline group (n=23)	Control group (n=44)	p-value
Male sex, n (%)	14 (61)	27 (61)	>0.9
Age, years, median (IQR)	68 [63 - 79]	71 [64 - 75]	0.7
Comorbidity			
Charlson CI, median (IQR)	4 [2 - 5]	4 [2 - 6]	0.5
Diabetes, n (%)	6 (26)	5 (11)	0.2
Malignancy, n (%)	1 (4)	2 (5)	>0.9
Obesity, n (%)	10 (43)	17 (39)*	0.7
Chronic renal failure, n (%)	1 (4)	3 (7)	>0.9
Cardiopathy, n (%)	5 (22)	15 (34)	0.5
Immunosuppression, n (%)	4 (17)	1 (2)	0.04
Number of surgeries at infection site, median (IQR)	2.0 [1-3]	1.7 [1-2]	0.14
History of orthopaedic implants at infection site, median (IQR)	2.0 [1-2]	1.8 [1-2]	0.11
Microorganisms, n (%)			
MSSA	6 (23)	15 (29)	
MRSA	2 (8)	1 (2)	
MS-CoNS	3 (12)	24 (46)	
MR-CoNS	15 (57)	12 (23)	
Polymicrobial	3 (13)	8 (18)	
Episode and surgical characteristics, n (%)			
Type of PJI			
Early	12 (52)	16 (36)	0,2
Surgical treatment			
Debridement with implant retention	11 (48)	16 (36)	0,8
One stage exchange	10 (43)	20 (45)	
Short interval two-stage revision ^h	0 (0)	2 (5)	
Standard two-stage revision ⁱ	2 (9)	6 (14)	
Antibiotic treatment (definitive treatment)[†], n (%)			
Antibiotic treatment duration, days, median (IQR)	90 [84 - 93]	90 [80 - 93]	0.8
Cycline treatment duration, days, median (IQR)			
Combination therapy	16 (70)	33 (75)	0.6
Rifampicin use	10 (43)	29 (66)	0,12
Fluoroquinolone use	2 (9)	25 (57)	<0,01

CYCLIOS - Résultats

Résultats principaux

	Doxycycline group (n = 23)	Control group (n = 44)	Absolute difference	Odds Ratio 95% CI	p-value
Primary outcome, n (%)	10 (43)	19 (43)	+0,3%	1.06 [0.40 – 2.81]	0.91
Secondary outcome, n (%) Adverse event ^a	8 (35)	9 (20)	+ 14,3%	2.07 [0.65 – 6.62]	0.24

a : number of patients (with one or more adverse events)

Régression logistique conditionnelle

	Favourable N=38	Unfavourable N=29	Univariate OR (95% CI)	p-value	Multivariate aOR (95% CI)	p-value
Doxycycline group, n (%)	13 (34)	10 (35)	1.06 [0.40 – 2.81]	0.91	0.97 [0.23 – 4.25]	0.97

CYCLIOS – Résultats (analyse de sensibilité)

Evolution défavorable définie comme un échec thérapeutique ou un décès imputable à l'IPOA.

	Favourable N=37	Unfavourable N=27	Univariate OR (95% CI)	p-value**	Multivariate aOR* (95% CI)	p- value**
Doxycycline group, n (%)	12 (32)	8 (30)	1.11 [0.37 – 3.38]	0.85	1.10 [0.25 – 4.94]	0.90

Ajustement sur l'exposition aux fluoroquinolones et bithérapie

	Favourable N=38	Unfavourable N=29	Univariate OR (95% CI)	p-value**	Multivariate aOR* (95% CI)	p- value**
Doxycycline group, n (%)	13 (34)	10 (35)	1.06 [0.40 – 2.81]	0.91	0.88 [0.17 – 4.60]	0.88
Fluoroquinolone use, n (%)	25 (66)	14 (48)	0.42 [0.11 – 1.54]	0.19	0.68 [0.07 – 6.65]	0.74
Combination therapy, n (%)	32 (84)	20 (69)	0.56 [0.13 – 2.56]	0.46	0.57 [0.03 – 10.78]	0.71

CYCLIOS – Effets indésirables

Effets indésirables rapportés chez les patients des groupes doxycycline et témoin dans l'étude CYCLIOS

	Doxycycline group (n = 23)	Control group (n = 44)	p-value
Adverse event, n (%) *	11 (48)	10 (23)	0,05
→ Attributable to doxycycline	4 (17)	-	-
GRADE ^a , n (%)			
I	4 (17)	2 (5)	0,17
II	6 (26)	7 (16)	0,34
III	1 ^b (4)	1 ^c (2)	> 0,9
Type of adverse event, n(%)			
Gastrointestinal disturbance	3 (13)	7 (16)	0,71
Musculoskeletal disorder	2 (9)	3 (7)	> 0,9
Haematotoxicity	2 (9)	0 (0)	0,11
Nephrotoxicity	2 (9)	0 (0)	0,11
Skin rash	1 (4)	0 (0)	0,34
Anaphylaxis	1 (4)	0 (0)	0,34

* total of 21 adverse event during the following period in the cohort, some patients had one or more adverse events

a : According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) // b : hospitalization for anaphylaxis // c : hospitalization for gastrointestinal disturbance

Résultats attendus

Différence sur le nombre d'effets indésirables

Mais 4 EI imputables aux cyclines

CYCLIOS - Discussion

- ❖ Echecs (décès et rechute) 43% dans les 2 groupes
 - CJP stricts (décès toute cause)
 - Suivi long (2 ans)
 - Comorbidité +++ (Charlson médian 4)
- ❖ En faveur des cyclines
 - Groupe cyclines semblent plus à risque d'échecs (immunodépression, DAIR, moins de rifampicine 43% vs 66%)
 - Résultats similaires après ajustement



Les cyclines ne semblent pas être
un facteur d'évolution péjoratif

CYCLIOS – Discussion

Études publiées	Traitement	IPOA	Microorganismes	Durée de suivie	Échec
Gachet et al. 2026 Rétrospective n=35 TTC n=70 FQ	doxycycline ou minocycline + rifampicine VS fluoroquinolone + rifampicine	Curatif Hanche (2/3) Genou (1/3)	Staphylococcus 77% Streptocoque 9% Autre Gram+ 11%	24 mois	6//15 PDV TTC : 13/29 (45%) FQ : 19/55 (35%)
Godon et al. 2026 Rétrospective, n=314 autre TTT n=72 TTC	doxycycline + autre ATB vs autre traitement	Curatif Hanche/Genou/ Épaule (9%)	Staphylococcus Corynebacterium Cutibacterium	12 mois	TTC : 21/72 (31%) Autre TTT : 105/314 (36%)
Fiorenza et al. 2026 Rétrospective apparié n=23 TTC n=44 autre TTT	doxycycline +/- autre TTT Vs Autre TTT chez témoins apparié	Curatif Hanche (2/3) Genou (1/3)	Staphylocoque S. Aureus (1/3) MR (65%/25%)	24 mois	TTC : 10/23 (43%) Autre TTT : 19/44 (43%)

PDV = perdu de vue
TTC = tétracycline
TTT = traitement

CYCLIOS – Conclusion

Doxycycline ORALE

=

Alternative thérapeutique potentielle lorsque les options de première intention sont inaccessibles en curatif des IPOA à staphylocoques.

A confirmer avec des données prospectives

Mes remerciements

Dr Romain Millot,

Dr Raphaël Lecomte, Dr Hakim Essid, Dr Marion Lacasse, Pr Adrien Lemaignan, Pr David Bouteille, Dr Chloé Plouzeau-Jayle,
Dr Gwenaél Le Moal

L'ensemble des membres du réseau CRIOGO



CYCLIOS – Données supplémentaires

	Doxycycline group (n=23)	Control group (n=44)
Detailed final antibiotic regimens, n (%)		
Doxycycline <u>bitherapy</u>	16 (70)	-
Rifampicin	10 (63)	-
Delaflaxacin	2 (13)	-
Clindamycin	1 (6)	-
Cotrimoxazole	1 (6)	-
<u>Ceftarolin</u>	1 (6)	-
Dalbavancin	1 (6)	-
Levofloxacin + Rifampicin		20 (46)
<u>Clindamycin</u> + <u>Rifampicin</u>	-	4 (9)
<u>Clindamycin</u>	-	8 (18)
Cotrimoxazole + <u>Rifampicin</u>	-	3 (7)
<u>Levofloxacin</u> + Clindamycine	-	1 (2)
<u>Dalbavancin</u>	-	2 (5)
<u>Ofloxacin</u> + <u>Rifampicin</u>	-	2 (5)
<u>Linezolid</u>	-	1 (2)
<u>Tedizolide</u>	-	1 (2)
<u>Levofloxacin</u> + Cotrimoxazole	-	1 (2)
Dalbavancin + Delaflaxacin	-	1 (2)