

La Doxycycline

Aupee O¹, Almeras D¹, Le Garlantezec P¹, Bohand X²

Services de pharmacie

1. Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris.

2. Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

Med Trop 2009; **69** : 556-558

RÉSUMÉ • La doxycycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline au profil pharmacocinétique intéressant puisqu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. Elle possède une activité antibactérienne bactériostatique sur la plupart des bactéries, ainsi qu'une action anti-inflammatoire. La résistance bactérienne est principalement acquise. De nombreuses maladies infectieuses répondent à la doxycycline : la brucellose, la pasteurellose, la borréliose, les rickettsioses, les trépanomatoses, le choléra, la leptospirose, la fièvre Q, les infections pulmonaires et génito-urinaires à *Chlamydia* et à Mycoplasmes, les gonococcies et la maladie du charbon. La doxycycline possède également une activité antiparasitaire sur *Plasmodium*. En dermatologie, la doxycycline est indiquée dans l'acné et la rosacée. La doxycycline est bien tolérée. Les effets secondaires sont dominés par les troubles digestifs, en diminution avec les nouvelles formulations galéniques de la molécule. Le risque phototoxique est dose-dépendant et les autres effets indésirables sont rares. Comme les autres cyclines, la doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant, à partir du deuxième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement.

MOTS-CLÉS • Doxycycline. Indications. Pharmacologie.

DOXYCYCLINE

ABSTRACT • Doxycycline is a semi-synthetic derivative of tetracycline family exhibiting an interesting pharmacokinetic profile since no dosage adjustment is required for renal failure. Doxycycline displays good bacteriostatic activity against most bacteria as well as anti-inflammatory activity. Bacterial resistance is mainly acquired. Many infectious diseases can be treated with doxycycline including brucellosis, pasteurellosis, borreliosis, rickettsioses, trepanomatosis, cholera, leptospirosis, Q fever, pulmonary and urinary infections due to *Chlamydia* and Mycoplasma, gonococci, and anthrax. Doxycycline also prevents development of *Plasmodium* in the blood and is thus useful for malaria prophylaxis. In dermatology, doxycycline is indicated for acnea and rosacea. Doxycycline is well tolerated. The most frequent adverse effects are stomach upset, nausea, and diarrhea, but new formulations that reduce these manifestations are now available. Phototoxicity is dose-dependant and other side effects are rare. Like other tetracyclines, doxycycline is contraindicated in children, pregnant women after the second trimester, and breast-feeding mothers.

KEY WORDS • Doxycycline. Indications. Pharmacology.

La doxycycline est l' α -6-déoxy-5-oxytétracycline (Fig. 1). C'est un isomère structural hémi-synthétique de la tétracycline, qui présente un large spectre d'action sur des bactéries à coloration Gram positif et négatif, des germes intracellulaires et sur *Plasmodium*.

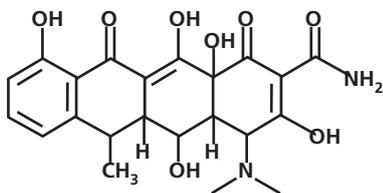


Figure 1. Molécule de doxycycline.

Pharmacocinétique et métabolisme

Après administration orale, la doxycycline est rapidement absorbée à 95 % au niveau du duodénum (1-3), sans interférence avec l'alimentation (4), à l'exception du lait

- Correspondance : olivier.aupee@santarm.fr
- Article reçu le 28/08/2009, définitivement accepté le 5/12/2009.

qui diminue les concentrations plasmatiques maximales et l'absorption de 30 % (5). La prise concomitante de certains médicaments entraîne une diminution de la biodisponibilité (sels de fer et de zinc et topiques gastro-intestinaux) ou une diminution de la demi-vie (ranitidine et didanosine) (6). Ces médicaments doivent être administrés à distance de la doxycycline, si possible à plus de deux heures d'intervalle.

Fortement liée aux protéines plasmatiques (82 à 93 %), la doxycycline n'est pas dialysable, l'épuration par hémodialyse ne modifiant ni les taux sanguins ni la demi-vie de la molécule.

La distribution tissulaire est rapide et large, avec une forte affinité pour les reins, les poumons et la vésicule biliaire, et une faible diffusion dans le liquide céphalorachidien (augmentée en cas d'inflammation méningée) (7).

L'affinité de la doxycycline pour les os et les dents en période de croissance est plus faible que celle des autres tétracyclines. Néanmoins, le risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie et d'hypoplasie de l'émail dentaire contre-indique son utilisation chez l'enfant de moins de 8 ans,

pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (passage transplacentaire) et chez la femme allaitante (passage dans le lait).

La doxycycline fait l'objet d'un métabolisme hépatique, augmenté par les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques. Elle peut également diminuer l'effet des contraceptifs oraux, augmenter les taux sanguins de ciclosporine et potentialiser la toxicité du méthotrexate.

La demi-vie d'élimination de la doxycycline est de 3 jours avec 40 % de la dose administrée éliminés sous forme active dans les urines et environ 32 % dans les fèces (8). Contrairement aux autres tétracyclines, la doxycycline peut être prescrite même en cas d'insuffisance rénale sévère, l'excrétion biliaire prenant alors le relais de l'élimination urinaire sans modification de la demi-vie.

Pharmacodynamie

La doxycycline a une activité bactériostatique intracellulaire ribosomale. Les bactéries aérobies Gram positif et les bactéries anaérobies sont généralement sensibles, ainsi que les rickettsies, les *chlamydiae*

et les spirochètes. La doxycycline est également active sur plusieurs bactéries aérobies Gram négatif telles que *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Brucella*, *Bacillus anthracis*, mais certaines espèces possèdent une résistance intrinsèque : *Acinetobacter*, *Proteus* et *Pseudomonas*.

Les principaux mécanismes de résistance sont essentiellement acquis et liés soit à une altération de la cible intracellulaire (ribosome), soit à une inhibition de l'absorption de l'antibiotique par modification de la membrane cellulaire (résistance plasmidique). Une porine déficiente est la cause de la résistance chez les bactéries Gram négatif.

La doxycycline présente également une activité anti-parasitaire sur *Plasmodium*. Elle inhiberait notamment la synthèse protéique mitochondriale parasitaire (9-12).

Les cyclines ont également une activité anti-inflammatoire, mise à profit dans certaines pathologies dermatologiques (13).

Indications

Les formes galéniques disponibles sont des comprimés à 50 et 100 mg ainsi qu'une forme injectable à 100 mg. La posologie standard est de 200 mg/j chez l'adulte de plus de 60 kg et 200 mg le premier jour suivi de 100 mg/j chez l'adulte de moins de 60 kg. Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 4 mg/kg/j.

• Acné

La doxycycline à 100 mg/j est utilisée selon un large consensus dans l'acné papulo-pustuleuse non cicatricielle à prédominance faciale (14). L'association à des rétinoïdes est contre-indiquée, car elle peut engendrer une hypertension intracrânienne.

• Rosacée

La forme papulo-pustuleuse constitue la meilleure indication. Une dose de 100 mg/j est suffisante, pendant une durée de 3 mois, mais un traitement d'entretien à demi-dose est parfois nécessaire pendant plusieurs mois.

• Brucellose

Le traitement de la brucellose aiguë ou subaiguë non focalisée repose sur l'administration de doxycycline pendant une durée minimale de six semaines, associée à la rifampicine (600 à 900 mg/j) pendant six semaines, ou plus rarement à un aminoside (streptomycine à 1g/j pendant les deux premières semaines ou gentamicine à 5 mg/kg/j pendant les sept à dix premiers jours) (15). Plus le traitement est précoce, plus l'efficacité sera importante et le risque de rechute

limité (16). Le traitement des formes focalisées et/ou chroniques est prolongé pendant trois à six mois. Concernant les localisations osseuses, l'association doxycycline – aminoside est considérée comme supérieure à l'association doxycycline – rifampicine. En cas d'exposition avérée à *Brucella*, l'administration prophylactique de doxycycline associée à la rifampicine pendant au moins trois semaines est recommandée.

• Borréliose

Un traitement par doxycycline pendant 10 à 21 jours est recommandé pour le traitement des érythèmes migrants de la phase aiguë (17-18). La doxycycline est, avec la ceftriaxone, le traitement de première intention dans les formes articulaires et les acrodermatites des phases secondaires et tertiaires. Par contre, en raison de sa faible diffusion dans le liquide céphalorachidien, elle n'est qu'une alternative à la ceftriaxone dans la prise en charge de la neuroborréliose (19). La prise prophylactique de doxycycline en zone d'endémie a également été proposée (20).

• Rickettsiose

La doxycycline est le traitement de référence, sur une durée de 7 jours ou 2 jours après apyrexie (21). Cependant, la doxycycline à 2 x 200 mg/j pendant 24 heures a montré une efficacité équivalente à 10 jours de tétracycline. Le traitement des ehrlichioses repose également sur la doxycycline pendant 2 semaines (22) et la prise en charge des bartonelloses repose sur l'utilisation des aminosides et des tétracyclines (23).

• Tréponématoses

La doxycycline, à la posologie de 100 mg trois fois par jour pendant 10 jours, a montré de bons résultats cliniques et une amélioration sérologique progressive. Son indication est cependant limitée aux patients présentant une allergie aux bêta-lactamines.

• Leptospirose

La doxycycline constitue une alternative en cas d'allergie à la pénicilline G, les pénicillines A étant également efficaces. Débutée dans les 4 jours qui suivent l'apparition des symptômes, elle réduit significativement la sévérité et la durée d'évolution de la maladie. En chimioprophylaxie, la molécule de choix est la doxycycline à la posologie de 200 mg par semaine (24).

• Pasteurellose

Comme l'amoxicilline et les fluoroquinolones, la doxycycline est un traitement de première intention pour le traitement d'une pasteurellose récente. Elle peut également être donnée en prophylaxie après une morsure animale.

• Choléra

La doxycycline à 300 mg/j en une prise est aussi efficace qu'une prise unique de 800 mg de norfloxacine et un peu moins efficace que la norfloxacine à 800 mg/j pendant 3 jours (25). L'utilisation prolongée de doxycycline en traitement ou en prophylaxie devant un épisode épidémique ne semble pas favoriser l'émergence de souches résistantes de *Vibrio cholerae* (26).

• Fièvre Q

Chez les patients sans facteurs de risques, la doxycycline permet de réduire la durée de la période fébrile. Des traitements de 21 jours, jusqu'à guérison clinique ou jusqu'à sept jours après apyrexie ont été proposés. La doxycycline est associée à l'hydroxychloroquine (600 mg/j) pendant 12 mois en cas de valvulopathie et prolongée pendant 18 mois en cas d'endocardite en raison du risque de résurgence du microorganisme (27).

• *Urétrites à Chlamydiae, Mycoplasma et gonococcie.*

Des médicaments ayant une efficacité comparable et une durée de traitement plus courte font de la doxycycline un traitement de seconde intention. Elle est utilisée pendant au moins 10 jours dans les urétrites non compliquées, afin de limiter les risques de rechute. Pour les urétrites gonococciques, la posologie est de 300 mg le premier jour suivi de 200 mg/j pendant 2 à 4 jours chez l'homme et de 200 mg/j chez la femme. Un traitement minute est également proposé chez l'homme : 500 mg en mono-prise ou 300 mg deux fois à une heure d'intervalle (28).

• *Pneumonies aiguës communautaires à Chlamydiae, Mycoplasma et Legionella*

La doxycycline est utilisée à la posologie standard de 200 mg/j en une ou deux prises pendant 7 à 14 jours (29).

• Maladie du charbon

La doxycycline peut être utilisée en traitement prophylactique post-exposition et en traitement curatif. La durée de traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition est avérée.

• Paludisme

Le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum* en zone de multi-résistance repose sur l'association de la quinine (10 mg/kg/j) à la doxycycline pendant 7 jours. Pour la chimioprophylaxie en zone de multirésistance, la doxycycline est utilisée à 100 mg/j à partir du premier jour en zone d'endémie et jusqu'à quatre semaines après le retour (30).

Tolérance

Outre les contre-indications précitées, la doxycycline est contre-indiquée en cas d'allergie aux cyclines. Les patients sous traitement par anti-vitamine K doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée de l'International Normalized Ratio (INR) afin d'adapter, si nécessaire, la posologie du traitement anticoagulant pendant et après le traitement antibiotique (31).

Les effets secondaires de la doxycycline sont peu fréquents et conduisent rarement à l'arrêt du traitement.

Des troubles digestifs sont souvent décrits lors de la prise per os (nausées, vomissements et douleurs abdominales). Depuis l'introduction d'un sel monohydraté et la suppression de la forme gélule, les cas d'œsophagites et d'ulcérations ne sont pratiquement plus rapportés (32-33). Il est néanmoins toujours recommandé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger dans l'heure qui suit.

Comme toutes les cyclines, la doxycycline est photo-sensibilisante, la phototoxicité étant dose-dépendante (34). Elle peut également induire une photo-onycholyse (35). Des réactions cutanées à mécanisme immunologique ont été rarement rapportées : angioedème, érythème polymorphe, exanthème maculo-papuleux, dermatite exfoliative. Des cas d'érythème pigmenté fixe ont permis d'observer une sensibilité croisée avec la minocycline (36). Plusieurs cas documentant l'aggravation et le déclenchement *de novo* d'un psoriasis par la doxycycline ont également été publiés (37). Des accidents graves et exceptionnels ont aussi été décrits : pustulose exanthématique aiguë généralisée et syndrome de Stevens-Johnson.

Des candidoses vaginales peuvent survenir chez environ 1 % des femmes. Des maux de tête, des troubles du sommeil, ainsi que de rares cas d'anémie hémolytique, de thrombopénie, de neutropénie ou d'éosinophilie ont été rapportés.

Conclusion

Bien qu'étant une molécule ancienne, la doxycycline constitue encore un antibiotique majeur pour la prise en charge de bon nombre de pathologies infectieuses, que ce soit en traitement curatif ou prophylactique. Outre son efficacité, sa bonne tolérance et son faible coût constituent des atouts importants pour la prise en charge de pathologies fréquemment rencontrées en milieu tropical. ■

RÉFÉRENCES

- Fabre J, Milek E, Kalfopoulos P, Mérier G. La cinétique des tétracyclines chez l'homme : absorption digestive et concentrations sériques. *Schweiz Med Wochenschr* 1971; 101 : 593-8.
- Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15 : 355-66.
- Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM. Doxycycline. *Ther Drug Monit* 1982; 4 : 115-35.
- Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11 : 462-9.
- Meyer FP, Specht H, Quednow B, Walther H. Influence of milk on the bioavailability of doxycycline – new aspects. *Infection* 1989; 17 : 245-6.
- Deppermann KM, Lode H, Höffken G, Tschink G, Kalz C, Koepe P. Influence of ranitidine, pirenzepine, and aluminium magnesium hydroxide on the bioavailability of various antibiotics, including amoxicillin, cephalixin, doxycycline, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 : 1901-7.
- Nelis HJ, DeLeenheer AP. Liquid chromatographic estimation of doxycycline in human tissues. *Clin Chim Acta* 1980; 103 : 209-17.
- Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview : clinical uses and pharmacology. *Curtis* 1991; 48 : 411-7.
- Blum JJ, Yayon A, Friedman S, Ginsburgh H. Effects of mitochondrial protein synthesis inhibitors on the incorporation of isoleucine into *Plasmodium falciparum* in vitro. *J Protozool* 1984; 31 : 475-9.
- Kiatfuengfoo R, Suthiphongchai T, Prapunwattana P, Yuthavong Y. Mitochondria as the site of action of tetracycline on *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1989; 34 : 109-15.
- Budimulja AS, Syafruddin, Tapchaisri P, Wilairat P, Marzuki S. The sensitivity of Plasmodium protein synthesis to prokaryotic ribosomal inhibitors. *Mol Biochem Parasitol* 1997; 84 : 137-41.
- Prapunwattana P, O'Sullivan WJ, Yuthavong Y. Depression of *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase activity in vitro culture by tetracycline. *Mol Biochem Parasitol* 1988; 27 : 119-24.
- Humbert P, Treffel P, Chapuis JF, Buchet S, Derancourt C, Agache P. The tetracyclines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25 : 691-7.
- Société française de dermatologie. Traitements de l'acné par voie générale : indications et problèmes posés. *Ann Dermatol Venerol* 1995; 122 : 30-6.
- Maurin M, Brion JP. Brucellose. EMC, Maladies Infectieuses, 2009; 8-038-A-10.
- Götks P. Comparison of streptomycin-tetracycline versus streptomycin-doxycycline in the treatment of brucellosis : the relationship between delay in therapy and its becoming chronic. *Curr Ther Res* 1992; 51 : 553-61.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43 : 1089-134.
- Smith M, Gettinby G, Granström M, Gray JS, Guy EC, Revie C et al. The European Union Concerted Action World Wide Web site for Lyme borreliosis. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287 : 266-9.
- Hansmann Y. Le traitement des phases secondaires et tertiaires de la borréliose de Lyme. *Med Mal Infect* 2007; 37 : 479-86.
- Nadelman RB, Nowarowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001; 345 : 79-84.
- Hansmann Y. Rickettsioses éruptives. EMC Maladies Infectieuses 2009; 8-037-I-20.
- Berbis P. Rickettsioses. EMC Dermatologie 2007; 98-341-A-10.
- Lagier JC, Doudier B, Parola P. Rickettsioses. EMC Traité de Médecine Akos 2009; 4-1110.
- Houpikian P, Perolat P, Baranton G, Brouqui P. Leptospiroses. EMC Maladies Infectieuses 2002; 8-039-G-10.
- Dutta D, Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Deb A, Deb M, Manna B. Efficacy of norfloxacin and doxycycline for treatment of *Vibrio cholerae* O139 infection. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 : 557-81.
- Guevar E, Solle J, Mouangue A, Noeske J, Bitá A, Fonkoua MC, et al. Evolution de la sensibilité de *Vibrio cholerae* O1 après utilisation prolongée d'antibiotiques en traitement et en prophylaxie au cours de l'épidémie de choléra de Douala (Cameroun) 2004. *Med Mal Infect* 2006; 36 : 329-34.
- Million M, Lepidi H, Raoult D. Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Med Mal Infect* 2009; 39 : 82-94.
- Bonnetblanc JM. Doxycycline. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129 : 874-82.
- Roig J, Casal J, Gispert P, Gea E. Antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires (CAP) dues à des agents atypiques. *Med Mal Infect* 2006; 36 : 680-9.
- Briolant S, Almeras L, Fusai T, Rogier C, Pradines B. Cyclines et paludisme. *Med Trop* 2007; 67 : 86-96.
- Caraco Y, Rubinow A. Enhanced anticoagulant effect of coumarin derivatives induced by doxycycline coadministration. *Ann Pharmacother* 1992; 26 : 1084-6.
- Carlborg B, Farmer J. Esophageal corrosion tests with doxycycline monohydrate tablets. *Curr Ther Res* 1983; 34 : 110-5.
- Lanza FL. Esophageal ulceration produced by doxycycline : review of the literature and comparison of the injury from doxycycline hyclate and hydrochloride with that from doxycycline monohydrate. *Curr Ther Res* 1988; 44 : 475-84.
- Loesche C, Bocquet JL, Bonneville A, Fertin V, Thomas P. Etude de la phototoxicité chez 30 sujets traités par la doxycycline à différentes doses. *Nouv Dermatol* 1994; 13 : 383-8.
- Rabar D, Combemale P, Peyron F. Doxycycline-induced photo-onycholysis. *J Travel Med* 2004; 11 : 386-7.
- Correia O, Delgado L, Polónia J. Genital fixed drug eruption : cross-reactivity between doxycycline and minocycline. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24 : 137.
- Tsankov N, Antonov D, Grozdev I. Doxycycline : réponse à Jean-Marie Bonnetblanc. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130 : 789