



Doxycycline en post-exposition pour prévenir des infections bactériennes sexuellement transmissibles chez des patients à haut risque ?

Référence

Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. N Engl J Med 2023;388:1296-306. DOI: 10.1056/nejmoa2211934

Analyse de

Beatriz Rodriguez-Vina Polanco, médecine généraliste et Michel De Jonghe, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et des femmes transgenres (FTG) en traitement préexposition contre le HIV ou atteints de HIV et qui ont contracté une infection bactérienne sexuellement transmissible pendant l'année précédente, est-ce qu'une prophylaxie avec doxycycline 200 mg moins de 72 heures après un rapport sexuel sans préservatif, comparée aux soins habituels sans prophylaxie post-exposition, a un impact sur l'incidence d'infections sexuellement transmissibles ?

Contexte

Il n'existe actuellement aucun vaccin et peu d'options de chimioprophylaxie pour prévenir les infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes (en particulier la syphilis, la chlamydia et la gonorrhée). Ces infections ont augmenté aux États-Unis et touchent de manière disproportionnée les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et les femmes transgenres (FTG) (1). Dans une sous-étude de l'essai français ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) (2) et dans une étude pilote dénommée DoxyPEP (3), il a été montré que la prise de 200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant un rapport sexuel réduisait les infections à syphilis et à chlamydia de plus de 70% et les infections gonococciques d'environ 50% (4). L'utilisation de la prophylaxie post-exposition à la doxycycline est une nouvelle stratégie de prévention biomédicale des IST en cours, gérée par le patient, pour une population sélectionnée (5).

Résumé

Population étudiée

- patients provenant de deux cliniques HIV à San Francisco et Seattle (EEUU), recrutés entre le 19 août 2020 au 13 mai 2022
- critères d'inclusion :
 - patients âgés de ≥ 18 ans
 - assignés avec le sexe homme à la naissance
 - diagnostiqués de HIV (PLWH) ou prévoyant une prophylaxie préexposition à l'HIV (PrEP)
 - histoire de rapports sexuels oraux ou anaux avec un homme sans protection dans les 12 mois précédents
 - ayant reçu un diagnostic d'infection par gonorrhée, chlamydia ou syphilis pendant les 12 mois précédents

- critères d'exclusion :
 - allergie aux tétracyclines
 - traitement en cours avec risque d'interaction avec la doxycycline
 - prévoyant d'utiliser doxycycline pour une période étendue
- au total, 641 participants ont été inclus, dont 432 patients qui prennent prophylaxie pré exposition contre HIV (PrEP) et 209 patients vivant avec une infection HIV (PLWH) ; sur 501 participants, 67% étaient blancs, 7% noirs, 11% asiatiques ou insulaires du Pacifique et 30% hispaniques ou latinos ; au cours des 3 mois précédant l'inscription, les participants ont déclaré une médiane de 9 partenaires sexuels (écart interquartile, 4 à 17), une médiane de 5 actes sexuels par mois (écart interquartile, 1,7 à 10,7) et 90,1% des rapports sexuels sans préservatif ; au moment de l'inscription, 30% des participants avaient reçu un diagnostic d'IST et 43% avaient reçu deux IST ou plus au cours de l'année précédente.

Protocole d'étude

- étude ouverte et randomisée auprès d'hommes HSH et transgenres qui prenaient une prophylaxie pré-exposition (PrEP) contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (cohorte PrEP) ou qui vivaient avec l'infection par le VIH (cohorte des personnes vivant avec l'infection par le VIH (PVVIH)) :
 - intervention : Doxy-PEP : 200 mg de doxycycline moins de 72 heures après des rapports sexuels sans protection sans dépasser une dose par 24 heures
 - comparateur : soins standard sans doxycycline
 - suivis trimestriels pendant 12 mois pendant lesquels les patients sont interrogés sur leur activité sexuelle, symptômes et pour le groupe intervention, adhérence au traitement, effets indésirables liés à la doxycycline et acceptation de la doxycycline à 6 et 12 mois
 - prélèvements trimestriels effectués pour analyse PCR sur pharynx, rectum, et urine pour détection de chlamydia et gonorrhée ; des prélèvements sanguins pour sérologie de syphilis
- au total, 641 patients sont randomisés (432 PrEP et 209 PVVIH) ; 327 patients sont inclus dans la cohorte PrEP et 174 dans la cohorte PVVIH
- la durée médiane de l'étude, à compter de l'évaluation intermédiaire de l'efficacité, était de 270 jours (écart interquartile : 104 à 371).

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - incidence d'au moins une IST (syphilis, gonorrhée ou chlamydia) par trimestre
 - résistance antimicrobienne aux tétracyclines de *N. gonorrhoea* et *S. aureus* détectés en début d'étude comparés à ceux détectés pendant le suivi
- critères de jugement secondaires :
 - incidence de chaque IST
 - sécurité
 - effets indésirables
 - acceptabilité
- analyse en ITTm.

Résultats

- incidence d'au moins une IST :
 - dans la cohorte PrEP, une IST a été diagnostiquée lors de 61 des 570 visites trimestrielles (10,7%) dans le groupe doxycycline et de 82 des 257 visites trimestrielles (31,9%) dans le groupe de soins standard, soit une différence absolue de -21,2% et un RR de 0,34 (avec IC à 95% de 0,24 à 0,46 ; $p < 0,001$)
 - dans la cohorte des PVVIH, une IST a été diagnostiquée lors de 36 des 305 visites trimestrielles (11,8%) dans le groupe doxycycline et de 39 des 128 visites

trimestrielles (30,5%) dans le groupe de soins standard, soit une différence absolue de -18,7% et un RR de 0,38 (avec IC à 95% de 0,24 à 0,60 ; $p < 0,001$)

- incidence de chaque IST :
 - l'incidence des trois IST évaluées était plus faible avec la doxycycline qu'avec les soins standard ; pour la gonorrhée, la chlamydia et la syphilis, les résultats montrent, respectivement :
 - dans la cohorte PrEP, les RR étaient de 0,45 (avec IC à 95% de 0,32 à 0,65) ; 0,12 (avec IC à 95% de 0,05 à 0,25) et 0,13 (avec IC à 95% de 0,03 à 0,59)
 - dans la cohorte PVVIH, les RR étaient de 0,43 (avec IC à 95% de 0,26 à 0,71) ; 0,26 (avec IC à 95% de 0,12 à 0,57) et 0,23 (avec IC à 95% de 0,04 à 1,29)
- cinq événements indésirables de grade 3 et aucun événement indésirable grave n'ont été attribués à la doxycycline
- parmi les participants pour lesquels une culture de gonorrhée était disponible, une gonorrhée résistante à la tétracycline est survenue chez 5 des 13 dans les groupes de doxycycline et 2 des 16 dans les groupes de soins standard.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'incidence combinée de gonorrhée, chlamydia et syphilis est diminuée de $\frac{2}{3}$ avec l'administration prophylactique de doxycycline en post exposition, ce qui soutient son utilisation parmi des hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes qui ont eu des IST bactériennes récentes.

Financement de l'étude

Cette étude a été soutenue logistiquement par 2 instituts en maladies infectieuses ainsi que de Mayne Pharma qui a offert la doxycycline, mais ces entités n'ont pas apporté de soutien financier.

Conflit d'intérêts des auteurs

Sept auteurs déclarent avoir reçu des subventions de plusieurs firmes pharmaceutiques et du National Institute of Health. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Dans cette étude randomisée et ouverte, le nombre de patients inclus est élevé (501). Elle a été conduite sur deux cohortes, un groupe de patients porteurs de VIH (PVVIH) et un groupe en prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP). Plusieurs races étaient incluses. L'étude était ouverte afin d'évaluer l'efficacité nette de l'intervention, y compris l'efficacité biologique, ce qui aurait pu se faire avec un insu bien respecté. Les auteurs ont également voulu évaluer les changements potentiels du comportement sexuel, ce qui justifie l'étude ouverte. Les auteurs avaient calculé que 390 participants dans chaque cohorte (cohorte PrEP et cohorte PVVIH) étaient nécessaires pour assurer une puissance de 80%, avec une erreur bilatérale de type I de 0,05, pour détecter une incidence combinée de gonorrhée, de chlamydia et de syphilis précoce inférieure de 50% par trimestre avec la doxy-PEP versus soins standard, en supposant une perte de suivi annuelle de 10% : cela signifie que l'échantillon réel est inférieur à l'échantillon prévu. La randomisation a été effectuée par blocs, avec une taille de bloc variable et une stratification selon le site. La randomisation a été faite dans chaque cohorte avec un ratio 2:1 pour le groupe doxycycline post-exposition (doxy-PEP) versus soins standards ; Minerva a déjà discuté le fait que les RCTs avec randomisation déséquilibrée rapportent, en moyenne, des résultats plus favorables que les RCTs avec randomisation équilibrée (6). Les mesures et détections des IST ont eu lieu trimestriellement pendant un an. 94% des patients ont participé au suivi.

Concernant l'adhésion au traitement prophylactique, 86% des participants ont déclaré prendre régulièrement (toujours ou souvent) de la doxy-PEP dans les 72 heures suivant un rapport sexuel anal ou vaginal sans préservatif et 71% ont déclaré ne jamais manquer de prendre de doxycycline après un

rapport sexuel sans préservatif. Sur la base de questionnaires trimestriels assistés par ordinateur, le nombre médian de doses de doxycycline prises après un rapport sexuel anal ou vaginal sans préservatif par mois a été estimé à 4,0 doses (écart interquartile : 1,0 à 10,0). Cependant, comme le font remarquer les auteurs, la mesure de l'observance de la doxy-PEP a été limitée par la difficulté de déterminer avec précision les rapports sexuels sans préservatif et l'utilisation de la PEP liée à un événement car ces données sont limitées par la mémoire. Des résultats sur la sensibilité aux tétracyclines des gonocoques n'ont pu être obtenus que dans 17% des cas, dû à la difficulté de faire des prélèvements avant le traitement antigonorrhée, ainsi que d'un manque de croissance des cultures, plus fréquent en cas de gonorrhée extragénitale.

Évaluation des résultats

L'étude montre que la doxycycline en post-exposition (doxy-PEP) prise dans les 72 heures après des rapports sexuels non protégés diminue l'incidence de gonorrhée, chlamydia et syphilis de $\frac{2}{3}$ parmi les HSH et FTG qui avaient eu une IST l'année précédente dans les deux cohortes. Doxy-PEP diminue l'incidence de chaque IST séparément. Les profils d'effets indésirables (3 épisodes de diarrhées et 2 épisodes de céphalées), d'acceptabilité et sécurité sont rassurants. Les participants ont pris une médiane de 4 doses de Doxycycline 200 mg par mois (25% des participants ont pris ≥ 10 doses/mois). Le NNT est approximativement de 5 pour prévenir un événement d'IST par trimestre. L'étude a été interrompue précocement (19/08/2020-13/05/2022) car dans les deux cohortes la barrière d'effectivité a été dépassée, et il a été recommandé qu'une approche prophylactique de type doxy-PEP soit proposée à tous les patients des groupes soins standards. En effet, malgré un échantillon plus petit que prévu, les résultats montrent toujours des différences statistiquement significatives ($p < 0,001$) entre les groupes doxycycline et soins standard. L'étude est conduite sur une population très spécifique à très haut risque de IST : hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et qui ont eu des IST récentes. Les femmes transgenres ne représentent que 5% de la population incluse, ce qui empêche de généraliser les résultats pour cette population.

L'intervention est faite sur le terrain et bien acceptée par les participants (86% déclarant prendre doxy-PEP toujours ou très souvent après des rapports non protégés). Seulement 2% ont arrêté pour effets indésirables ou préférences personnelles et 89% ont jugé l'intervention acceptable ou très acceptable. Les enjeux de cette étude sont importants. La résistance aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrhée) continue de progresser, limitant les options de traitement oral, ce qui constitue une menace émergente pour la santé publique (3). Les IST non traitées augmentent le risque de contracter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les personnes exposées au VIH et de transmettre des IST par des personnes infectées par le VIH sans suppression virologique (7). Il n'y a pas de différences importantes entre les *S. Aureus* résistants isolés dans les groupes exposés à doxycycline et les groupes avec soins standards (5% et 4% respectivement). Les données de résistance de *N. gonorrhoeae* sont limitées (disponibles sur seulement 17% de cas) mais montrent une légère augmentation de la résistance dans les groupes traités par doxycycline. Mais la courte durée de l'étude, 12 mois, est une limitation quant à la mesure de la résistance antimicrobienne à plus long-terme. L'acceptation, l'adhésion et les taux de IST peuvent varier selon la localisation. Les taux de résistance aux tétracyclines de *N. gonorrhoeae* sont susceptibles de varier aussi. En cas d'implémentation de cette approche doxy-PEP, un vrai travail réflexif, de formation et d'accompagnement des prestataires de première ligne, devra être effectué avec des feedbacks tant en termes de prescription que d'évolutions locales des résistances des germes. La reproductibilité dans d'autres populations qui sont touchées de façon disproportionnée par des IST comme celles de femmes cisgenre en prophylaxie préexposition au HIV (PrEP HIV) ou des endroits de haute prévalence de résistance à tétracyclines nécessite des études supplémentaires. Une revue systématique avec métaanalyse sortie postérieurement à cette étude parue dans International Journal of Infectious diseases en 2024 s'aligne aux résultats de cette étude (4).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Due à la hausse dans l'incidence de IST bactériennes, l'utilisation de doxycycline est devenue plus courante dans les milieux LGTBQ même sans supervision médicale (4) ce qui a motivé la rédaction de guidelines en 2024 aux EEUU (8) et en Allemagne (9) d'inviter les cliniciens à informer sur les avantages et inconvénients de l'utilisation de Doxy-PEP dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé dans des populations de HSH et FTG avec antécédents dans la dernière année de IST. Les

conséquences à long terme de l'utilisation de doxycycline en post exposition surtout à niveau du développement des résistances bactériennes et des changements dans le microbiome au niveau des individus et au niveau populationnel reste à déterminer (4).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée ouverte montre l'efficacité de l'utilisation prophylactique de doxycycline (doxy-PEP) comme intervention de prévention des IST chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et chez les femmes transgenres, présentant un risque très élevé d'IST et ayant régulièrement des rapports sexuels sans préservatif, quel que soit leur statut sérologique VIH. Le rôle de la doxy-PEP dans d'autres populations touchées de manière disproportionnée par les IST, notamment les femmes cisgenres sous PrEP VIH, et dans les contextes où la prévalence de la résistance à la tétracycline chez les isolats de *N. gonorrhoeae* est élevée, mérite d'être approfondi. La surveillance de l'évolution de la résistance microbienne ainsi que d'autres recherches restent nécessaires.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2023. 12/11/2024. URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/default.html>
2. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:308-17. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30725-9
3. Barbee LA, St Cyr SB. Management of *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: summary of evidence from the development of the 2020 gonorrhea treatment recommendations and the 2021 Centers for Disease Control and prevention sexually transmitted infection treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2022;74:Suppl 2:S95-S111. DOI: 10.1093/cid/ciac043
4. Szondy I, Meznerics FA, Lőrincz K, et al. Doxycycline prophylaxis for the prevention of sexually transmitted infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2024;147:107186. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107186
5. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *N Engl J Med* 2023;388:1296-306. DOI: 10.1056/nejmoa2211934
6. Chevalier P. Randomisation numériquement inégale : influence sur les résultats ? *MinervaF* 2017;16(7):184-5.
7. Malekinejad M, Barker EK, Merai R, et al. Risk of HIV acquisition among men who have sex with men infected with bacterial sexually transmitted infections: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2021;48:e138-e148. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001403
8. Bachmann LH, Barbee L, Chan P, et al. CDC clinical guidelines on the use of doxycycline postexposure prophylaxis for bacterial sexually transmitted infection prevention, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep* 2024;73:1-8. DOI: 10.15585/mmwr.rr7302a1
9. Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A, et al; German STI Society (DSTIG). Position statement of the German STI Society on the prophylactic use of doxycycline to prevent STIs (Doxy-PEP, Doxy-PrEP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2024;22:466-78. DOI: 10.1111/ddg.15282

Tableau 1. Résultats détaillés de la cohorte PrEP HIV : doxycyclines versus soins standards.

Analyses	Doxycycline	Soins standard	Risque relatif (avec IC à 95%)	Valeur p
	nbre de visites trimestrielles avec événement / nbre total de visites (%)			
Analyse primaire				<0,001
Tout IST	61/570 (10,7)	82/257 (31,9)	0,34 (de 0,24 à 0,46)	+
Analyse secondaire				
Tout gonorrhée	52/570 (9,1)	52/257 (20,2)	0,45 (de 0,32 à 0,65)	+
Urétrale	5/570 (0,9)	12/257 (4,7)	0,19 (de 0,06 à 0,55)	+
Pharyngée	38/570 (6,7)	34/257 (13,2)	0,50 (de 0,32 à 0,78)	+
Rectale	25/570 (4,4)	29/257 (11,3)	0,40 (de 0,23 à 0,69)	+
Tout chlamydia	8/570 (1,4)	31/257 (12,1)	0,12 (de 0,05 à 0,25)	+
Urétrale	1/570 (0,2)	6/257 (2,3)	0,07 (de 0,01 à 0,59)	+
Pharyngée	2/570 (0,4)	4/257 (1,6)	0,22 (de 0,04 à 1,14)	-
Rectale	7/570 (1,2)	23/257 (8,9)	0,14 (de 0,06 à 0,32)	+
Toute syphilis précoce	2/570 (0,4)	7/257 (2,7)	0,13 (de 0,03 à 0,59)	+

Tableau 2. Résultats détaillés de la cohorte PLWH : doxycyclines versus soins standards.

Analyses	Doxycycline	Soins standard	Risque relatif (avec IC à 95%)	Valeur P
	nbre de visites trimestrielles avec événement / nbre total de visites (%)			
Analyse primaire				<0,001
Toute IST	36/305 (11,8)	39/128 (30,5)	0,38 (0,24 à 0,60)	+
Analyse secondaire				
Toute gonorrhée	27/305 (8,9)	26/128 (20,3)	0,43 (de 0,26 à 0,71)	+
Urétrale	3/305 (1,0)	5/128 (3,9)	0,23 (de 0,05 à 1,02)	-
Pharyngée	15/305 (4,9)	13/128 (10,2)	0,49 (de 0,23 à 1,03)	-
Rectale	16/305 (5,2)	20/128 (15,6)	0,33 (de 0,17 à 0,63)	+
Tout chlamydia	12/305 (3,9)	19/128 (14,8)	0,26 (de 0,12 à 0,57)	+
Urétrale	2/305 (0,7)	2/128 (1,6)	0,36 (de 0,06 à 2,27)	-
Pharyngée	1/305 (0,3)	2/128 (1,6)	0,22 (de 0,03 à 1,86)	-
Rectale	9/305 (3,0)	17/128 (13,3)	0,23 (de 0,10 à 0,54)	+
Toute syphilis précoce	2/305 (0,7)	3/128 (2,3)	0,23 (de 0,04 à 1,29)	-