

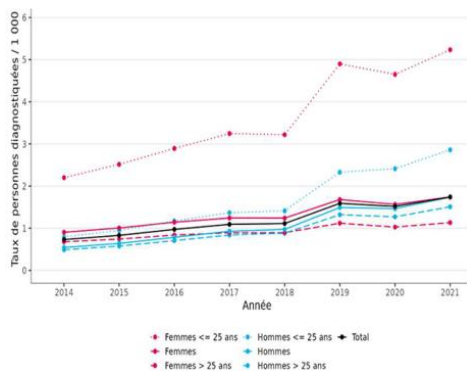


Doxycycline et PEP : of course!

GERICCO 2024

Dr Yves-Marie Vandamme

IST, une épidémie qui progresse



Chlamydia

SNDS : incidence X2 depuis 2014

- Des IST en progression :
 - Forte augmentation des infections à gono et chlam
 - Syphilis stabilité ces trois dernières années



Gonocoque

CeGIDD ; 13800 cas/an
x2 ♀ x4 ♂ dep.2016

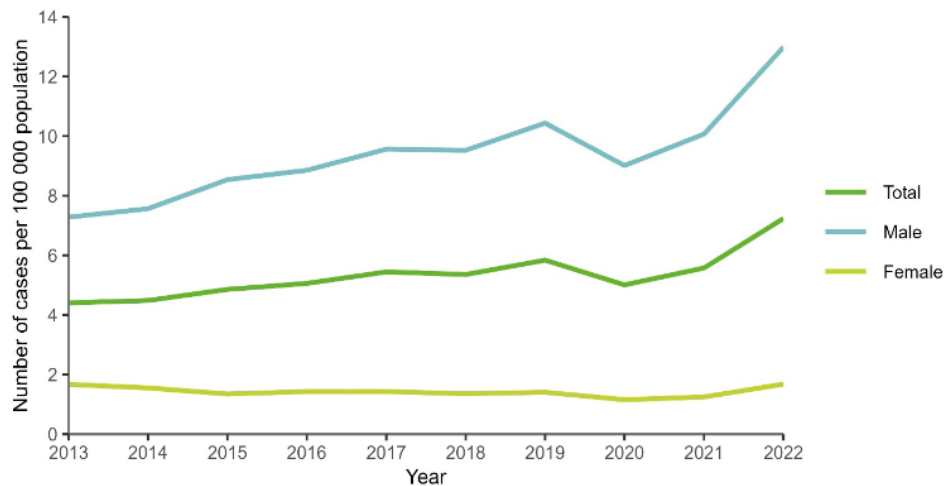


Syphilis

CeGIDD; 3300 cas/an stable depuis 2021



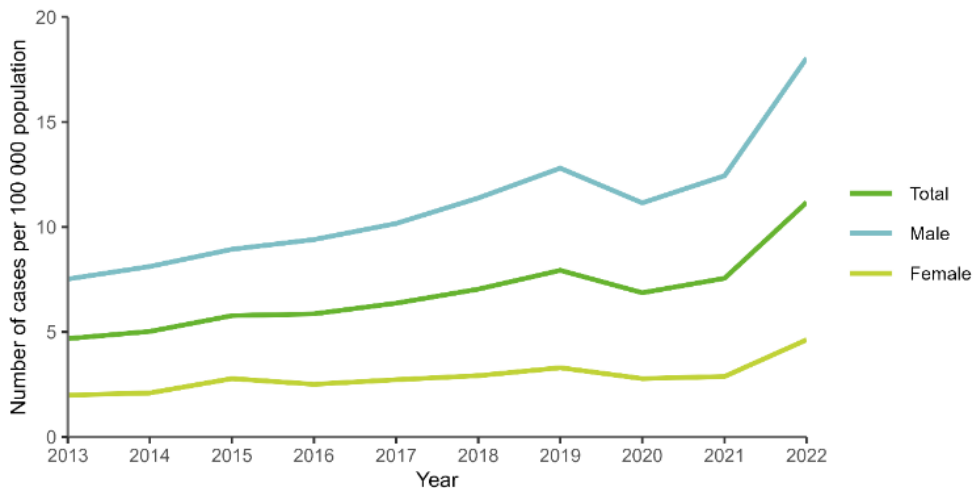
Figure 4. Rate of confirmed syphilis cases per 100 000 population, total and by gender for cases with available data, EU/EEA countries reporting consistently, 2013–2022



Source: country reports from Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, and Sweden.

STIs

Figure 4. Notification rates of confirmed gonorrhoea cases per 100 000 population, total and by gender in EU/EEA countries reporting consistently, 2013–2022



Source: Country reports from Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, and Sweden.



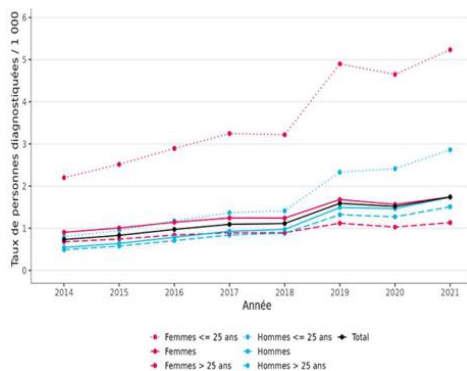
ce
CDC-



STI cases on the rise across Europe

7 Mar 2024

IST, une épidémie qui progresse



Chlamydia

SNDS : incidence X2 depuis 2014

- Des IST en progression :
 - Forte augmentation des infections à gono et chlam
 - Syphilis?

- Pas si anodines ces IST

- CT et infertilité, Syph et att. rétinienne...
- Préoccupation particulière : syphilis congénitale



Gonocoque

CeGIDD ; 13800 cas/an
x2 ♀ x4 ♂ dep.2016



Syphilis

CeGIDD; 3300 cas/an stable depuis 2021

Syphilis congénitale

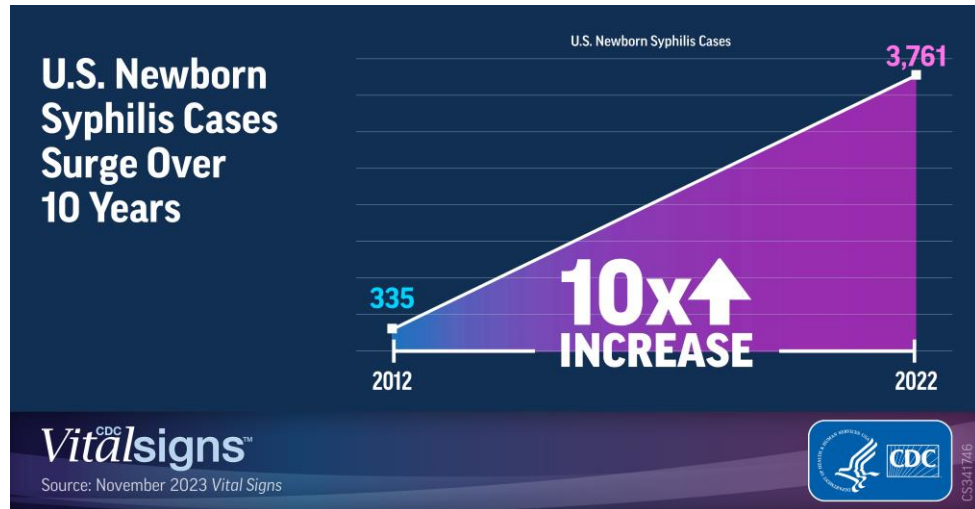
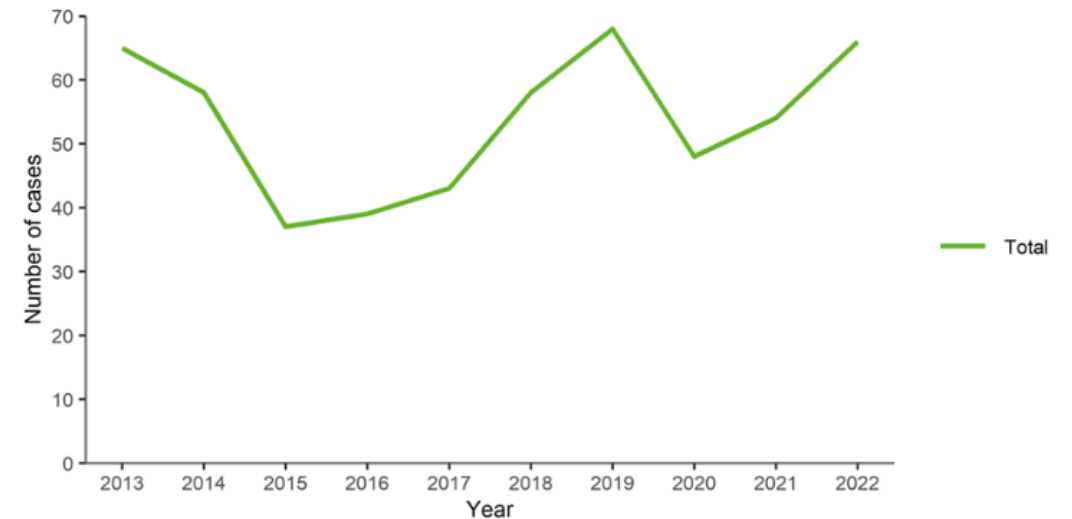
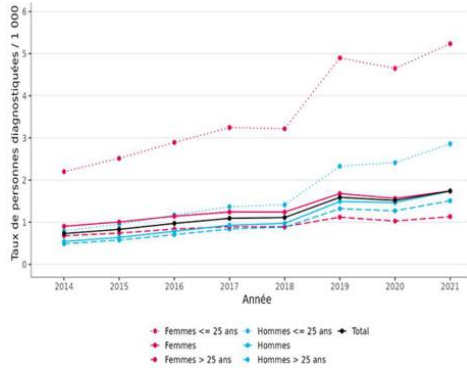


Figure 2. Number of confirmed congenital syphilis cases by year in EU/EEA countries reporting consistently, 2013–2022



- CNR France ; 27,4% des enfants diagnostiqués avec une syphilis congénitale (2011- 2018) après la naissance.

IST, une épidémie qui progresse



Chlamydia

SNDS : incidence X2 depuis 2014

Gonocoque

CeGIDD ; 13800 cas/an
x2 ♀ x4 ♂ dep.2016

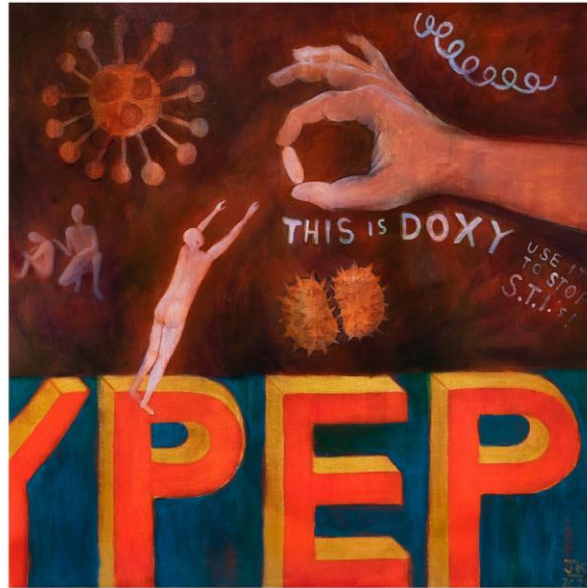
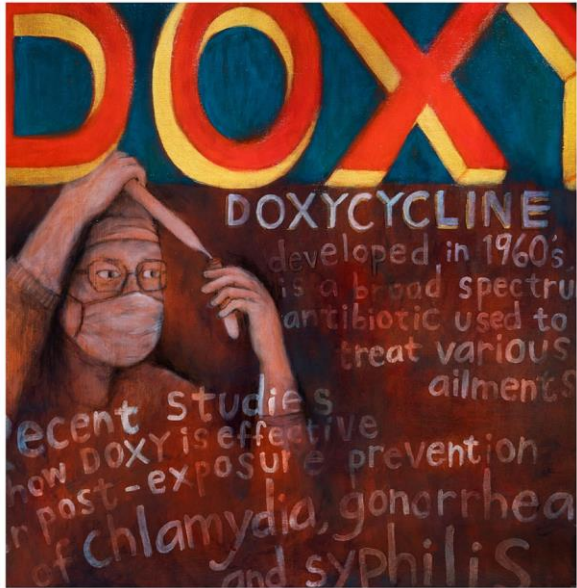


Syphilis

CeGIDD; 3300 cas/an stable depuis 2021



- Des IST en progression :
 - Forte augmentation des infections à gono et chlam
 - Syphilis?
- Pas si anodines ces IST
 - CT et infertilité, Syph et att. rétinienne...
 - Préoccupation particulière : syphilis congénitale
- Ces IST bactériennes peuvent être prévenues et traitées
- Défis pour le contrôle des IST:
 - Dépistage seul insuffisant
 - Difficulté à accéder aux personnes avec une IST et à leurs partenaires
 - Infection asymptomatique



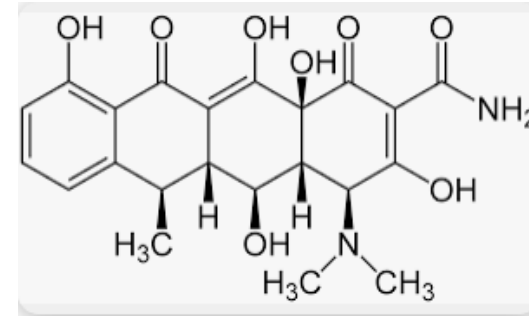
NOW OFFERING

DOXYCYCLINE AS STI PEP

A NEW TOOL TO HELP PREVENT THE SPREAD OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

TALK TO YOUR PROVIDER TO SEE IF DOXY AS STI PEP IS RIGHT FOR YOU!

Pourquoi cet antibiotique?



- Tétracycline de 2^{ème} génération
- Utilisation ancienne, commercialisation 1967
- Peu coûteuse, génériquée
- Absorption rapide, très bonne pénétration tissulaire, profil de tolérance acceptable
- Large expérience clinique (acné, cholera, paludisme, lyme, leptospirose, infections staphylococciques)
- Un spectre profilé pour les IST ; syphilis, chlamydia, LGV, *Mycoplasma genitalium*, donovanose

La doxycycline est efficace
pour la prévention des IST



Bolan, et al. (2016)

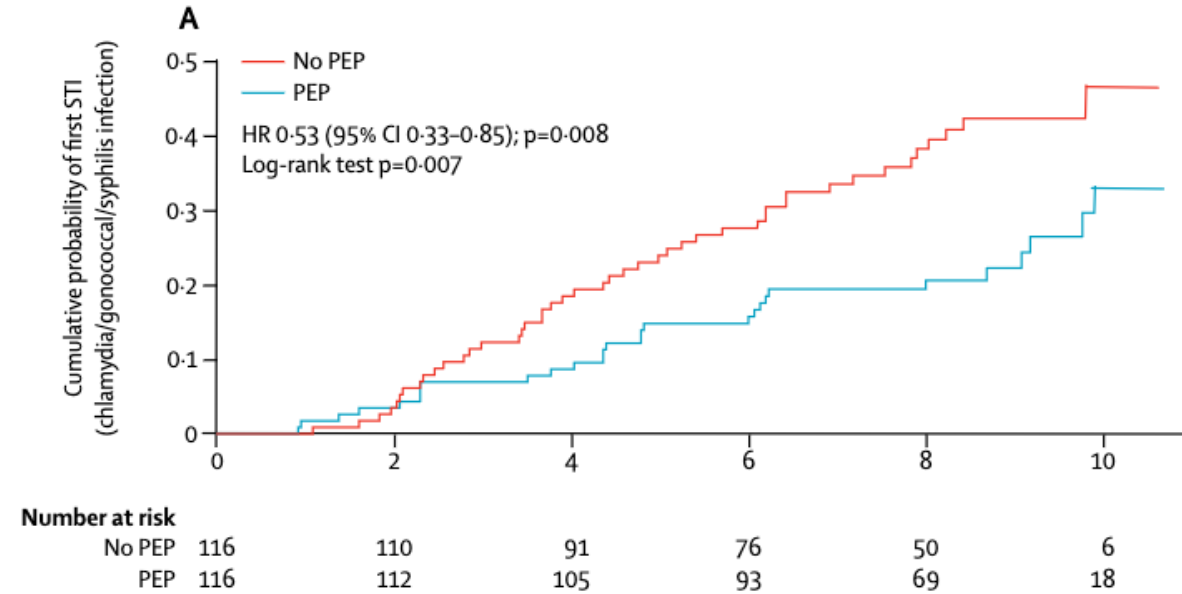
Design étude	Essai ouvert randomisé 1:1 QD Doxy-PrEP vs \$\$
Critères d'inclusion	Adultes HSH/TrFSH HIV+ et ≥ 2 épisodes de syphilis
Participants	30
Critère jugement principal	Tout IST bactérienne pdt 48S
Résultats	73% ↘ IST (OR 0,27)

Outcome	Number of Visits with Outcome		p-value	Follow-Up Analysis (thru 48 Weeks)	p-value	On-Drug Analysis (thru 36 Weeks)
	Doxy Arm	CM Arm		OR (95% CI)		OR (95% CI)
STI Contraction						
Gonorrhea or Chlamydia Only	4	8	0.18	0.36 (0.08-1.56)	0.25	0.42 (0.09-1.89)
Syphilis Only	2	7	0.10	0.24 (0.04-1.33)	0.16	0.27 (0.04-1.73)
Any STD (Gonorrhea, Chlamydia, Syphilis or any combination thereof)	6	15	0.02	0.27 (0.09-0.83)	0.07	0.30 (0.08-1.09)

- Pas de différence par IST
- Pas de différence significative entre groupes nb de partenaires, usage meth., utilisation de préservatifs, rapports réceptifs anaux

Molina, et al. (2018) IPERGAY

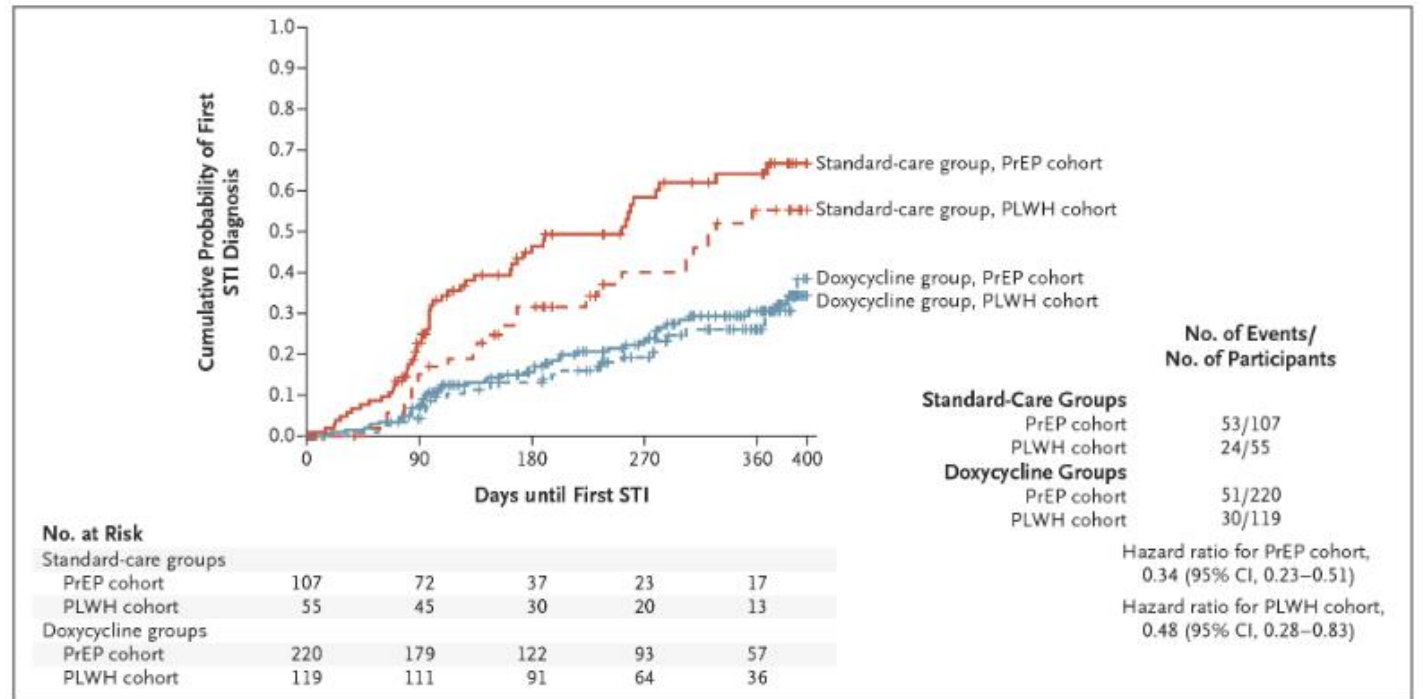
Design étude	Essai ouvert randomisé 1:1 dPEP (max x3/sem) vs SOC
Critères d'inclusion	Adultes HSH ht risque sous PrEP TDF/FTC
Participants	232
Critère jugement principal	Délai avant 1 ^{ère} IST
Résultats	47% ↘ IST Ct ↘ 70% Syph ↘ 73%



- Médiane de 3,3 doses de doxy-PEP par mois
- Réduction significative pour Ct et Syph
- Pas de différence significative entre groupes nb de partenaires, utilisation préservatifs, actes

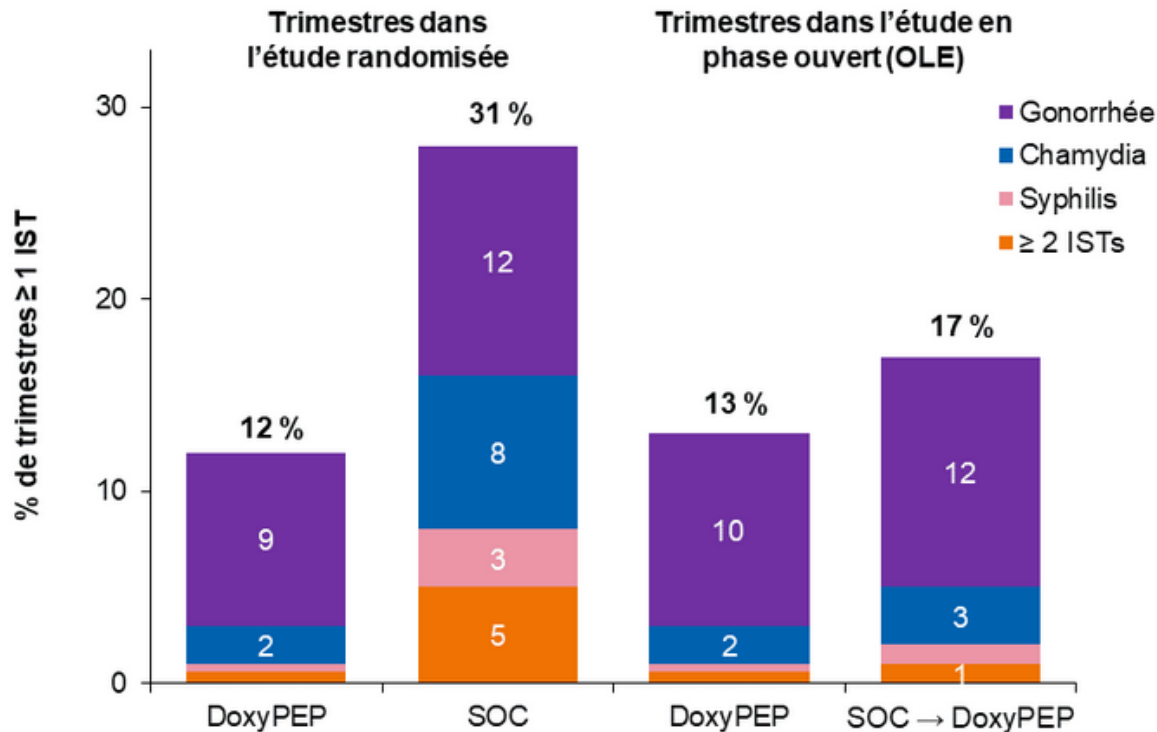
Luetkemeyer, et al. (2023) DoxyPEP

Design étude	Essai ouvert randomisé 2:1 dPEP vs SOC
Critères d'inclusion	Adultes HSH/TrFSH HIV+ ou PrEP, ≥ 1 STI récente
Participants	501 (arrêté par DSMB pour efficacité)
Critère jugement principal	Incidence IST (trimestrielle)
Résultats	65% ↘ IST CT ↘ 74-88% Syph ↘ 77-87% GC ↘ 55-57%



- Médiane de 4 doses par mois
- Diminution significative du risque d'IST pour PVVIH et PrEPeurs
- Pas de modification des comportements à risque
- Efficacité GC
 - R à l'inclusion 27% (n=15)
 - R 38% (n=13) bras dPEP vs 12 (n=16) bras SOC

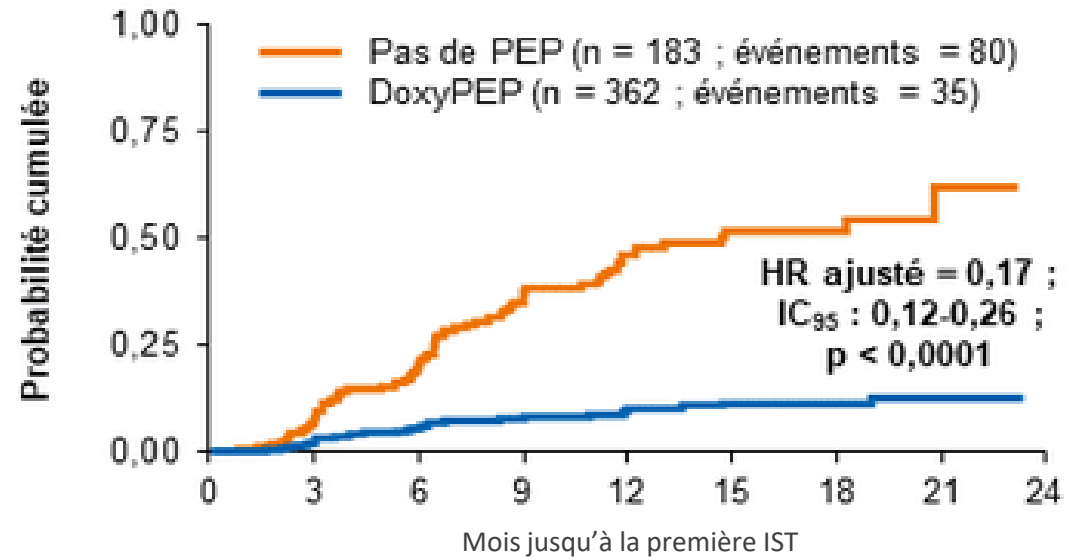
Réduction soutenue des IST bactériennes au cours de l'extension en ouvert (OLE)



- 207/411dPEP + 82/181 SOC ont accepté de participer à l'OLE
- Maintien d'une réduction soutenue des IST malgré une modeste augmentation du nbre de partenaires et de relations sans préservatifs

Molina, et al. (2023) DOXYVAC

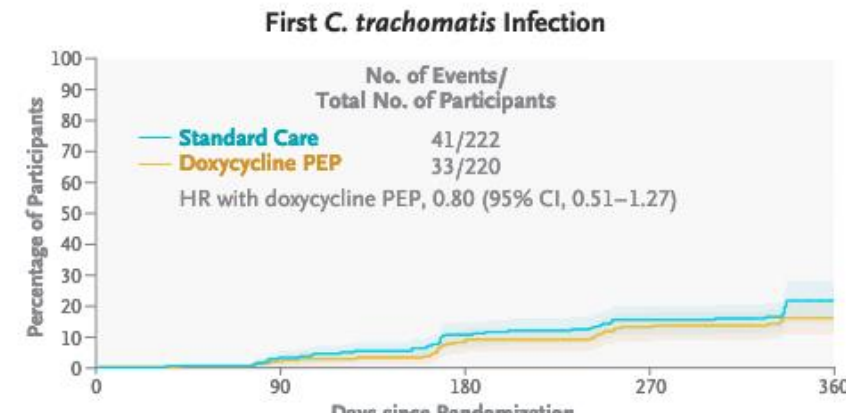
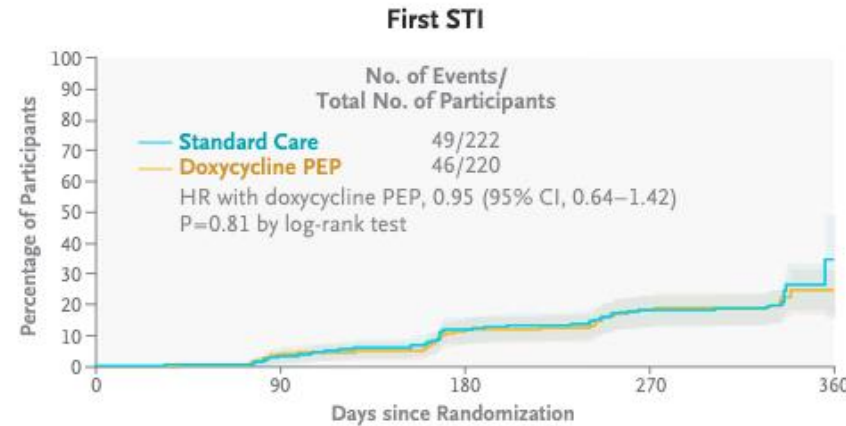
Design étude	<p>Essai factoriel ouvert randomisé 2:1</p>
Critères d'inclusion	Adultes HSH ≥ 1 STI récente, PrEP ≥ 6mois
Participants	502 (arrêté par CS pour efficacité)
Critère jugement principal	Délai avant 1 ^{ère} CT ou Syphilis
Résultats	CT ou Syph ↘ 83% GC ↘ 33%



- Médiane de 3,5 doses par mois (IC 2-5,5)
- Réduction significative pour CT, Syph, Mgen (aHR 0,55, 95% IC : 0,34-0,89)
- Effet plus modeste pour GC (aHR:0,67; 95% IC:0,52-0,87)
- Pas de modifications des pratiques à risque

Stewart, et al. (2023) dPEP Kenya

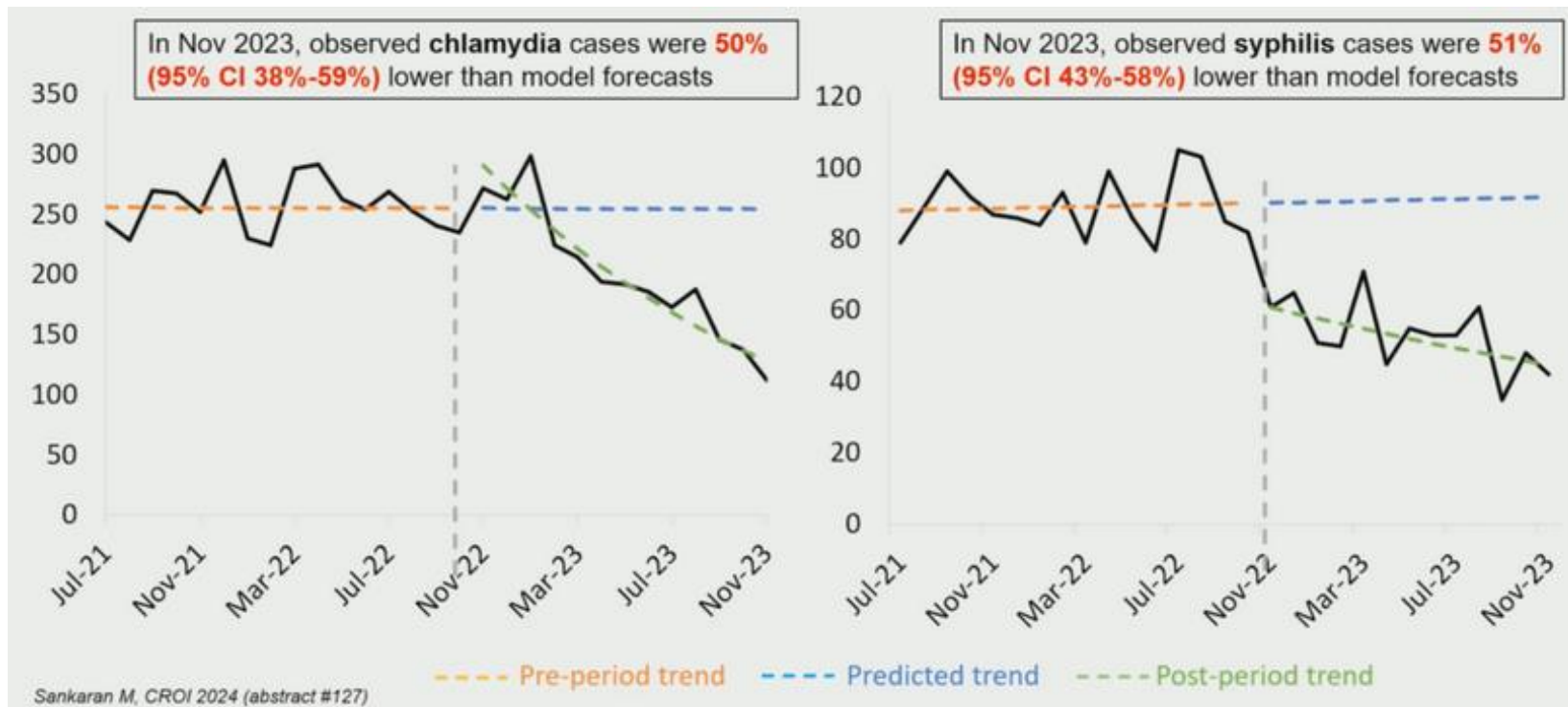
Design étude	Essai ouvert randomisé 1:1 dPEP vs SOC
Critères d'inclusion	Adultes Femmes sous PrEP VIH
Participants	449
Critère jugement principal	Incidence IST / 12 mois
Résultats	Forte incidence (27%) mais aucune différence entre els deux groupes



- Médiane de 4 doses par mois
- Bas niveaux de concentration capillaire de la doxycycline suggérant une faible observance à la dPEP orale
- Pas de résistance à CT
- 100% de détection de tetM dans les souches de GC

Des essais cliniques... à la santé publique

- Baisse des cas de chlamydia et de syphilis précoces dans toute la ville chez les HSH à San Francisco après la publication des recommandations DoxyPEP



Et puis avec ou sans reco...



La doxycycline est de plus en plus utilisée hors AMM par les personnes à risque pour prévenir la syphilis et d'autres IST.

Carveth-Johnson T, et al. Lancet HIV. 2018

Dombrowski J, et al. SexTransmDis. 2020

Evers YJ, et al. Sex Transm Infect. 2020

- **Melbourne Sexual Health Clinic (2019)** : 9,9% de 1065 HSH/bi ont utilisé de la doxy-PEP dans le mois passé

Chow EPF, et al. Lancet HIV. 2019

Les retours provenant de la communauté sont plutôt bons :

« Grand intérêt »

« Utilisé par la communauté HSH bien avant les reco »

« Conscient de l'enjeu écologique »

« Utilisation sélective »

« Gestion des EI GI pour les relations »

Hazra A, et al. Clin Infect Dis. 2024

Faibles taux d'EI dans les essais de doxy-PEP

Essai clinique	Anomalies biologiques	Effets indésirables	Arrêt	Autres résultats
IPERGAY	Hépatite cytolytique, grade 4 due à hépatite C aigue (n=3)	EI GI (n=29), plus commun dans le groupe PEP (p=0,03)	29(26%) ttes raisons, 8 (7%) dus aux EI doxy	Pas de différence entre les groupe pour les EI sévères
DoxyPEP	Cytolyse hépatique grade 2 (n=1)	Diarrhée et céphalées grade 3 (n=5)	2%	Pas de gain de poids vs SOC
DOXYVAC	Aucun	EI GI (n=2)	3 (0,9%) EI GI ou peur des EI	Données sont revues pour publication
dPEP Kenya	Non surveillées	7% d'EI GI	5%	Préjudices sociaux liés à la prise de la dPEP

L'exposition à long terme est sûre

- Revue de littérature de 1987-2022

10106 personnes prenant des doses de doxycycline de 20 à 200mg/jour s'étalant de 8 semaines à > 3 ans

- EI modérés (0 à 88%) et sévères (0 à 14%) non strictement attribuables à la doxycycline
- Effets GI habituels (naus/vom, dlrs abdo) : 0 à 50%
- Réactions cutanées (rash) : 0-38%
- Effets métaboliques : pas d'études approfondies, données contradictoires
- Impact sur le microbiote : léger, études descriptives avec des data limitées

TABLE 2. Relative Risk of Adverse Events Between Doxycycline and Placebo Arms of Randomized Controlled Trials

Outcome	n	Relative Risk (95% CI)	I ² %	P
Included RCT studies				
Any AE	9	1.03 (0.89–1.21)	59.6	0.66
Severe AE	12	0.83 (0.59–1.16)	2.20	0.28
Neurological AE	11	0.88 (0.73–1.05)	0.90	0.15
Gastrointestinal AE	12	1.68 (1.19–2.38)	72.2	<0.01
Dermatological AE	9	3.55 (1.39–9.01)	45.9	0.01
Dropped due to AE	18	1.62 (1.12–2.34)	7.50	0.01
100- to 200-mg dosages				
Any AE	3	1.35 (0.69–2.64)	74.7	0.38
Severe AE	6	0.94 (0.65–1.34)	0.00	0.73
Neurological AE	5	0.99 (0.97–1.02)	0.17	0.68
Gastrointestinal AE	6	1.78 (1.16–2.74)	81.9	0.01
Dermatological AE	4	5.52 (1.75–17.42)	68.3	<0.01
Dropped due to AE	10	1.82 (1.06–3.11)	20.9	0.03

I² variation across studies because of heterogeneity rather than chance.
AE indicates adverse event; n, number of studies; RCT, randomized controlled trial.

Doxy-PEP associée à un plus grand nombre de gènes de résistance aux antimicrobiens

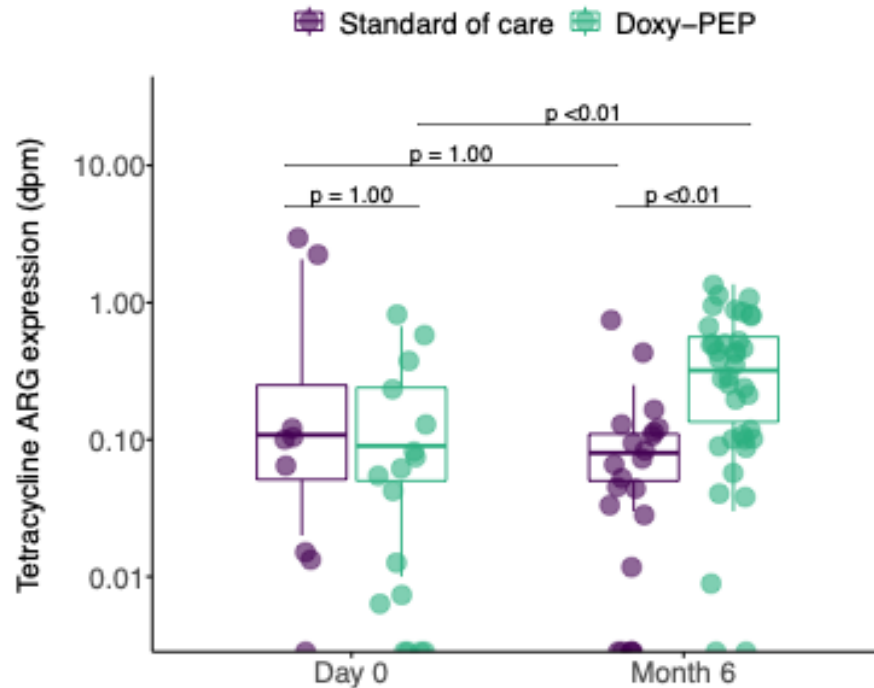
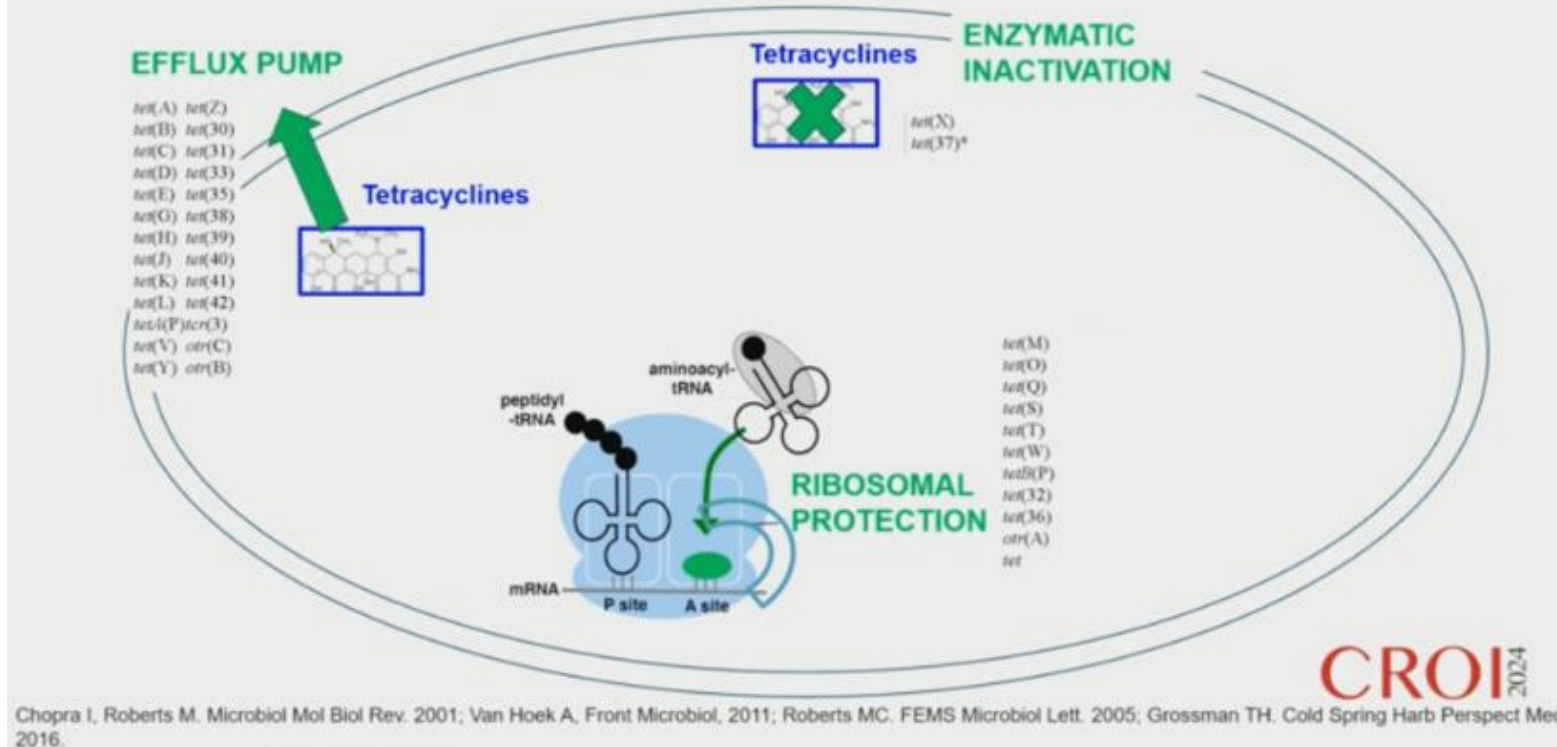


Figure. Tetracycline antimicrobial resistance gene (ARG) normalized expression, measured in average ARG sequencing depth per million reads sequenced (dpm), between the Month 0 and Month 6 samples in the doxy-PEP and SOC arms.

- Comparaison des gènes de RAM activement exprimés chez 46dPEP vs 24 SOC
- Pas de différence dans la diversité (α, β) et l'abondance du microbiote entre les bras à M0 et M6 et dans un même bras au cours du temps
- Gènes de R-TCN activement exprimés augmentés d'un facteur 2 (médiane) dans bras dPEP ($p < 0,01$) sans impact sur les gènes non en cause dans la R-TCN

How does bacterium resist to tetracycline?



- Mécanisme majeur : expression du gène TET
 - ✓ Protection ribosomale
 - ✓ Majoration de l'efflux
- Gène TET présent dans CG+ (SASM/SARM, Strepto A/B) et BG- (GC, E.coli, Salmonella, Bactéroïdes)

Faut-il craindre une émergence de la résistance à la doxycycline chez d'autres bactéries?

RECOMMANDATIONS ACNÉ

ACTUALISATION OCTOBRE 2015

ARBRE DÉCISIONNEL

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE

DOCUMENTATION

INTERVIEW

Grade 2 : acné légère

[< RETOUR À L'ARBRE](#) [IMPRIMER](#) dernière mise à jour le 12/02/2020

ÉCHEC À 3 MOIS

Il est recommandé en fonction des préférences du patient, de la tolérance du traitement local et du retentissement sur la qualité de vie :

- > soit une intensification du traitement de première intention (changement de molécule et/ou augmentation du dosage et/ou applications plus fréquentes).

GRADE AE

- > soit une association rétinoïdes locaux (trétinoïne 0,025 % ou 0,05 % ou adapalène 0,1 %) ^A et antibiothérapie locale ou acide azélaïque et antibiothérapie locale, malgré le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'antibiothérapie locale, dans le but de retarder la mise en route d'une antibiothérapie générale dont la pression de sélection s'exerce sur tout l'organisme.

GRADE AE

- > soit un traitement antibiotique par voie orale (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300mg/j) associé à un traitement local associant rétinoïdes locaux (trétinoïne 0,025 % ou 0,05 % ou adapalène 0,1 %) ^A et peroxyde de benzoyle ^{B,C}.

GRADE B

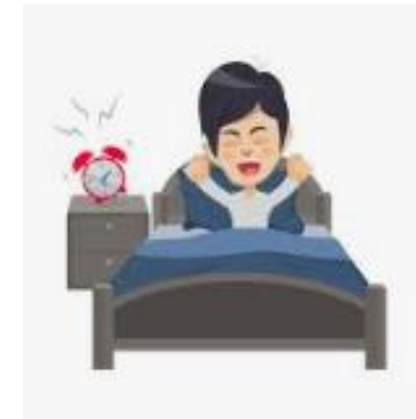
Acné légère / Grade 2



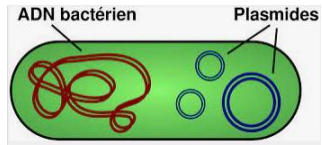
visage grade 2

Facilement identifiable : moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules.

Pour en savoir plus...



Faut-il craindre une émergence de la résistance à la doxycycline chez d'autres bactéries?



Possibilité transmission horizontale par plasmide



Absence de résistance pré-existante aux tétracyclines



OMS fixe comme objectifs prioritaires la R FQ et C3G

R-TCN \approx 65% USA, \approx 84,1% Europe, \approx 41% Australie Bercot B, CROI 2024

Attention breakpoint CMI \neq 0,5 Eur vs 1USA

Impact de la doxycycline sur la résistance?

- Gonocoque



- Augmentation des CMI modérée

- HSW et trav du sexe *Harrison WO, NEJM, 1979*
 - DOXYPEP, *CROI 2024 : 11 à 16%*
 - DOXYVAC, *CROI 2024 : 12,5 à 35,5%*
 - *DPEP (2022) : 100% des souches R à baseline*

- Staphylocoque



- Diminution de la colonisation à *S.aureus* : DOXYPEP

- ➡ résistance *S.aureus* aux TCN
DOXYPEP ~~DOXYVAC~~

- ➡ expression gènes R-TCN DOXYPEP

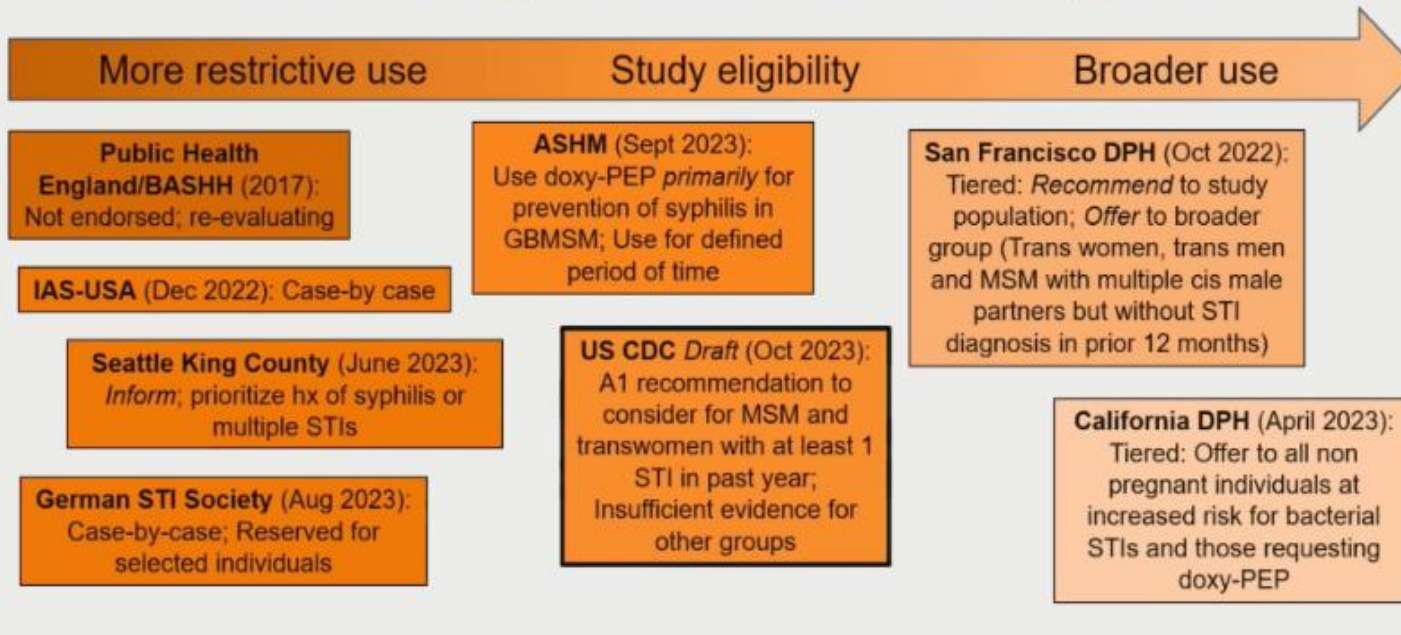
Quantité de bénéfices pour la doxy-PEP



- Efficacité prouvée pour la réduction du risque d'IST bactériennes; NST = 5
 - Taux pour syphilis et CT \simeq 75%-80%
 - Taux plus faibles pour gonocoque \simeq 35%-55%
- Sûr, peu cher, bien toléré, schéma acceptable
- Réduction d'utilisation de la ceftriaxone?
- PrEP vs PEP; permet de diminuer le nombre de jours d'exposition à la doxycycline
- Point de vigilance sur la résistance bactérienne
 - Impact sur les flores microbiennes
 - Risque d'acquisition de R-TCN CT, TP?
 - La pression de la doxycycline peut-elle favoriser l'émergence des R aux C3G? FQ?
- Quid du diagnostic des dPEPEURS? Impact sur Se/Sp des tests diagnostiques?
 - Syndrome de LEVI de la syphilis?

A qui prescrire la doxy-PEP?

Who Should be Offered doxy-PEP? Current guidelines do not agree



Cohen S, CROI 2024

- Répéter l'expérience de la PrEP VIH?
- Sous-utilisation d'une arme puissante de lutte contre l'épidémie des IST
- La restriction risque-t-elle d'aggraver certaines inégalités dans l'accès aux soins?

Comment prescrire la doxy-PEP?

- Dans les 72h suivant la prise de risque, évidemment.
- Oui mais... quid si :
 - plusieurs prises de risques dans la semaine?
 - co-prescription PrEP VIH schéma discontinu



Pharmacokinetics of single dose doxycycline in the rectum, vagina, and urethra: implications for prevention of bacterial sexually transmitted infections

Richard E. Haaland,^{a*} Jeffrey Fountain,^a Tiancheng E. Edwards,^a Chuong Dinh,^a Amy Martin,^a Deborah Omoyeye,^b Christopher Conway-Washington,^b Colleen F. Kelley,^{b,c} and Walid Heneine^a

- Dosages itératifs chez hommes et femmes de 18 à 59 ans après une PU de 200mg de doxy
 - à 1,2,4,8,24,48,72,96 et 168h
- Les concentrations rectales et vaginales restent >CMI
 - 4 jours pour CT
 - 3 jours pour syph
 - 2 jours pour GC (si sensible)

Haaland R, et al. Lancet, 2024

Doxy-PEP hebdomadaire?

Et surtout... du temps médical de gagné ;))



Merci