

## VIII. Prévention des IST



- **Objectifs**

- Décrire l'incidence de mpox chez les participants à l'essai Doxyvac
- Identifier des caractéristiques pré-épidémiques (avant mai 2022) associées à l'acquisition de mpox
- Déterminer l'impact de la mise en place de la vaccination MVA et de la modification des comportements sexuels sur l'incidence de mpox (les participants remplissent un auto-questionnaire sur leur comportement sexuel tous les trois mois)

- **Méthode**

- Analyses restreintes aux participants avec données disponibles avant et après mai 2022 (n = 472 sur 502 participants)
- Comparaison des caractéristiques individuelles des cas de mpox par rapport aux contrôles non-infectés
- Comparaison de l'incidence de mpox avant la recommandation de vaccination en pré-exposition (période-1 entre le 9 mai et le 10 juillet) et après le lancement de la campagne de vaccination (période-2, entre le 11 juillet et le 20 septembre 2022)
- Comparaison du comportement sexuel des participants avant l'épidémie (avant mai 2022) et pendant la période épidémique
- Rapports d'incidence de mpox comparés entre les périodes selon un modèle de régression de Poisson pour identifier des facteurs associés à une évolution de l'incidence de mpox entre les 2 périodes

- **Au total : 77 cas d'infection à mpox ont été rapportés chez 472 participants**

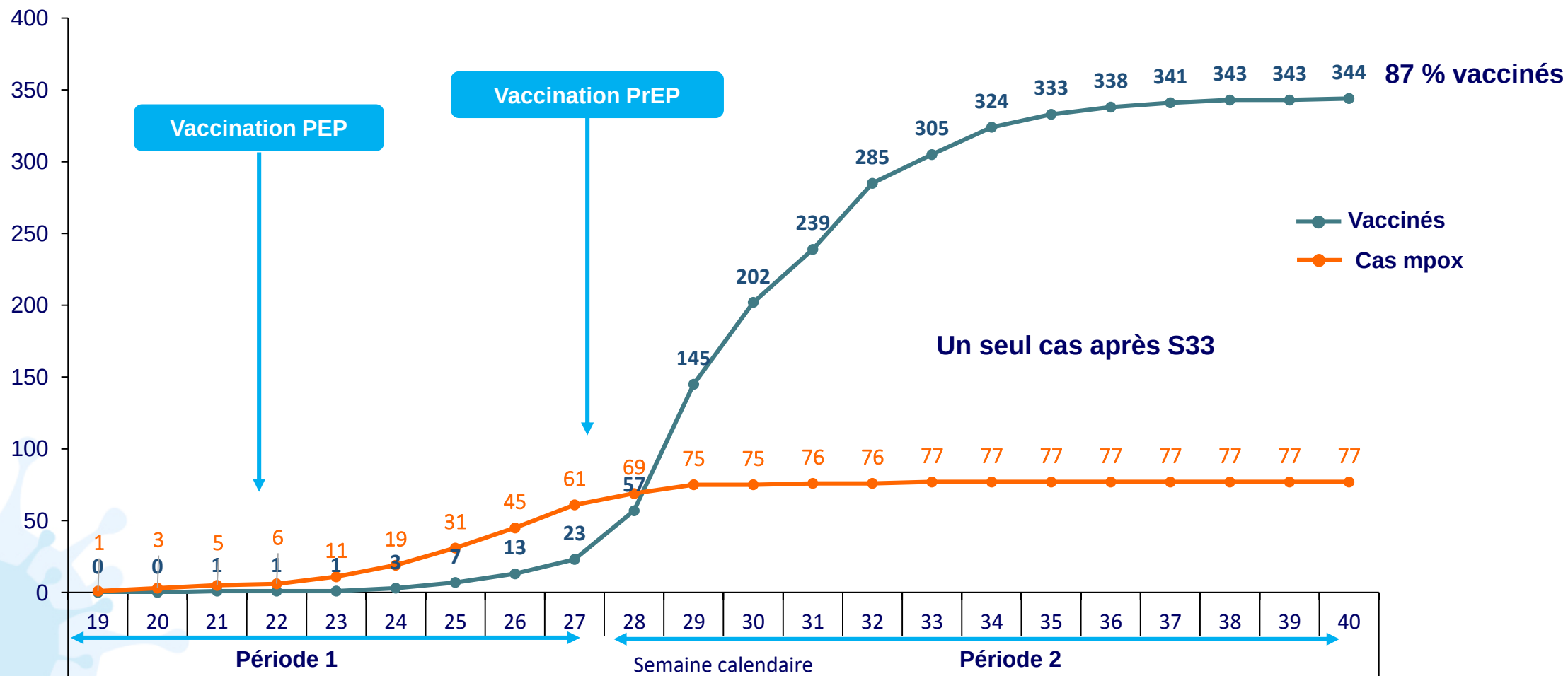
## Comparaison des caractéristiques individuelles pré-épidémiques chez les cas de mpox par rapport aux participants contrôles non-infectés

| Variable pendant la période pré-épidémique                                                                                | Cas mpox<br>(n = 77) | Contrôles non-infectés<br>(n = 395) | p           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|
| Age                                                                                                                       | 37 (32 - 44)         | 40 (33 - 48)                        | 0,0179      |
| ATCD de vaccination contre la variole dans l'enfance, (%)                                                                 | 3,9 %                | 23,3 %                              | <<br>0,0001 |
| Niveau d'études, n = 330                                                                                                  |                      |                                     |             |
| Université                                                                                                                | 90,7 %               | 90,6 %                              | 1,0000      |
| Baccalauréat                                                                                                              | 9,3 %                | 9,4 %                               |             |
| Partenaires dans les 3 derniers mois, médiane (IQR)                                                                       | 15 (8 - 20)          | 10 (5 - 20)                         | 0,0022      |
| Pénétrations anales non protégées dans le dernier mois, médiane (IQR)                                                     | 7 (3 - 10)           | 5 (2 - 10)                          | 0,0244      |
| Utilisation de chemsex pendant le dernier rapport sexuel                                                                  | 20,8 %               | 18,7 %                              | 0,6381      |
| Dans les 3 derniers mois, avez-vous rencontré des partenaires occasionnels lors de partouzes / soirées privées ?, n = 139 |                      |                                     |             |
| Oui                                                                                                                       | 31,6 %               | 31,7 %                              | 1,0000      |
| Dans les 3 derniers mois, avez-vous rencontré des partenaires occasionnels lors de soirées échangistes ? n = 139          |                      |                                     |             |
| Oui                                                                                                                       | 5,3 %                | 3,3 %                               | 0,5260      |
| Délai médian entre l'obtention des données et le 8 mai 2022 (jours)                                                       | 39 (18 - 61)         | 42 (19 - 70)                        |             |

# Essai ANRS 174 Doxyvac : impact de la vaccination contre la variole sur l'incidence de mpox au cours de l'épidémie 2022 (3)

199

## Cas de mpox par semaine calendaire et déploiement de la vaccination



## Evolution des comportements sexuels selon les périodes

|                                                                                        | Cas mpox                                |                                           |        | Participants contrôles non-infectés     |                                           |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|--------|
|                                                                                        | Période 1<br>9 mai - 10 juillet<br>2022 | Période 2<br>11 juillet - 20 sept<br>2022 | p      | Période 1<br>9 mai - 10 juillet<br>2022 | Période 2<br>11 juillet - 20 sept<br>2022 | p      |
| Partenaires sexuels dans les 3 derniers mois, médiane (IQR), (n = 443)                 | 15 (6 - 30)                             | 10 (5 - 20)                               | 0,2022 | 10 (6 - 20)                             | 10 (5 - 20)                               | 0,0058 |
| Pénétrations anales non protégées dans le dernier mois, médiane (IQR)                  | 6 (3 - 10)                              | 4 (1 - 10)                                | 0,0141 | 5 (2 - 10)                              | 5 (2 - 10)                                | 0,7677 |
| Proportion de participants déclarant > 10 partenaires sexuels dans les 3 derniers mois | 44 (58,7 %)                             | 35 (46,7 %)                               | 0,0947 | <b>167 (45,4 %)</b>                     | <b>139 (37,8 %)</b>                       | 0,0035 |

### Incidence de mpox selon les périodes

| Période                               | Total | Cas | Personnes-mois (p-m) | Incidence pour 1 000 p-m (IC 95 %) | Rapport de taux d'incidence (IRR) (IC 95 %) |
|---------------------------------------|-------|-----|----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
| Période 1 : 9 mai - 10 juillet 2022   | 472   | 61  | 904,67               | 67,4 (51,6 - 86,6)                 | 1                                           |
| Période 2 : 11 juillet - 20 Sept 2022 | 384   | 16  | 656,85               | 24,4 (13,9 - 39,6)                 | 0,36 (0,21 - 0,63)                          |

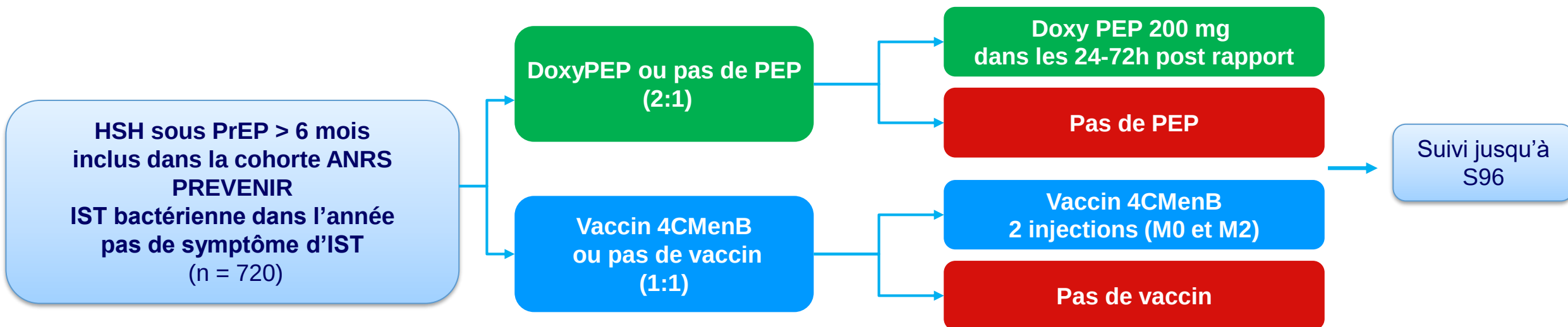
### Impact de la vaccination et du comportement sexuel sur l'incidence de mpox

| Analyse multivariée                                                                   |          |                                   |                       |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                       | p        | Rapport de taux d'incidence (IRR) | IRR limite inférieure | IRR limite supérieure |
| Période-2 versus période-1                                                            | 0,3549   | 0,769                             | 0,440                 | 1,344                 |
| Vaccination variole dans l'enfance                                                    | 0,7298   | 0,809                             | 0,243                 | 2,696                 |
| Vaccination MVA été 2022                                                              | < 0,0001 | 0,010                             | 0,003                 | 0,035                 |
| Avoir déclaré > 10 partenaires dans les 3 derniers mois pendant la période épidémique | 0,0574   | 1,567                             | 0,986                 | 2,489                 |

- Incidence globale élevée de mpox dans la population de l'étude ANRS Doxyvac (MSM sous PrEP avec ATCD d'IST) : 49,3 pour 1 000 p-m
- Les cas de mpox étaient plus jeunes, moins fréquemment vaccinés contre la variole dans l'enfance, avaient plus de partenaires sexuels et plus de pénétrations anales non protégées que les participants contrôles non infectés
- Diminution drastique du taux d'incidence de mpox après la recommandation de vaccination MVA pour les HSH multi-partenaires (réduction de l'incidence de 99,0 %, IC 95 % : 96,5 - 99,7), avec aucune nouvelle infection mpox rapportée après mi-août 2022 dans la population de l'étude
- Diminution significative de la proportion de participants déclarant > 10 partenaires sexuels dans les 3 derniers mois entre la période pré-épidémique et la période épidémique mpox, avec cependant un impact limité sur l'incidence de mpox dans cette population avec couverture vaccinale élevée (87 % des participants non-infectés)

# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (1)

- **Essai de phase 3, multicentrique, en 2 plans factoriels, randomisé, en ouvert, de supériorité, évaluant la doxycycline en post-exposition et/ou la vaccination par le vaccin 4CMenB pour la prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP avec ATCD d'IST**



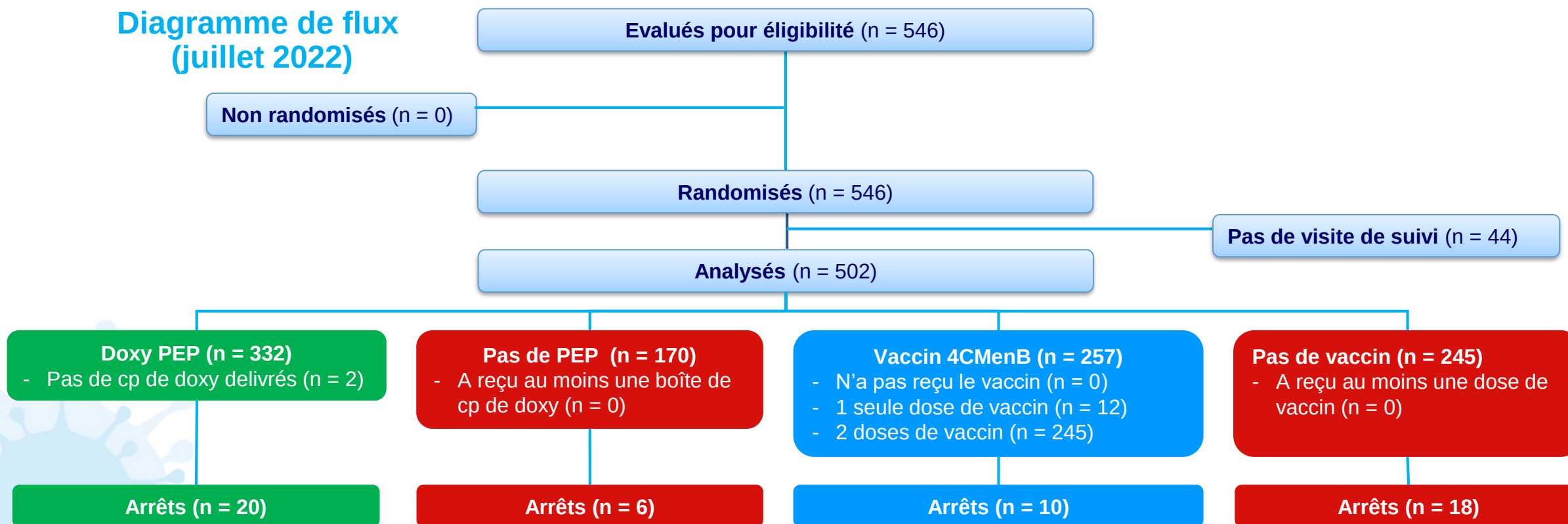
- **Critères de jugement principaux :** impact de DoxyPEP sur le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode d'infection par syphilis (TP) ou chlamydia (CT) et impact du vaccin 4CMenB sur le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode d'infection à *N. gonorrhoeae* (GC)
- Taille de l'effectif basée sur l'efficacité du vaccin en supposant l'absence d'impact de Doxy PEP sur GC: 720 participants nécessaires pour un HR : 0,70 (probabilité estimée d'un 1<sup>er</sup> épisode de GC sur 18 mois : 52 %, 18 % perdus de vue)
- Visites trimestrielles avec dépistage PCR de GC/CT/MG (3 sites) et sérologie TP, et auto-questionnaire pratiques sexuelles



# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (2)

- **Arrêt prématuré du recrutement**, septembre 2022 : le comité indépendant de l'essai DOXYVAC demande une analyse avec levée de l'aveugle sur les données des participants inclus du 19 janvier 2021 au 15 juillet 2022 : efficacité significative des deux interventions
- Le comité indépendant a recommandé : **l'arrêt de toute nouvelle inclusion, de proposer Doxy PEP et vaccin 4CMenB à tous les participants de l'essai**
- Recommandations adoptées par le comité scientifique de l'essai et par le promoteur (ANRS)

## Diagramme de flux (juillet 2022)



# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (3)

173

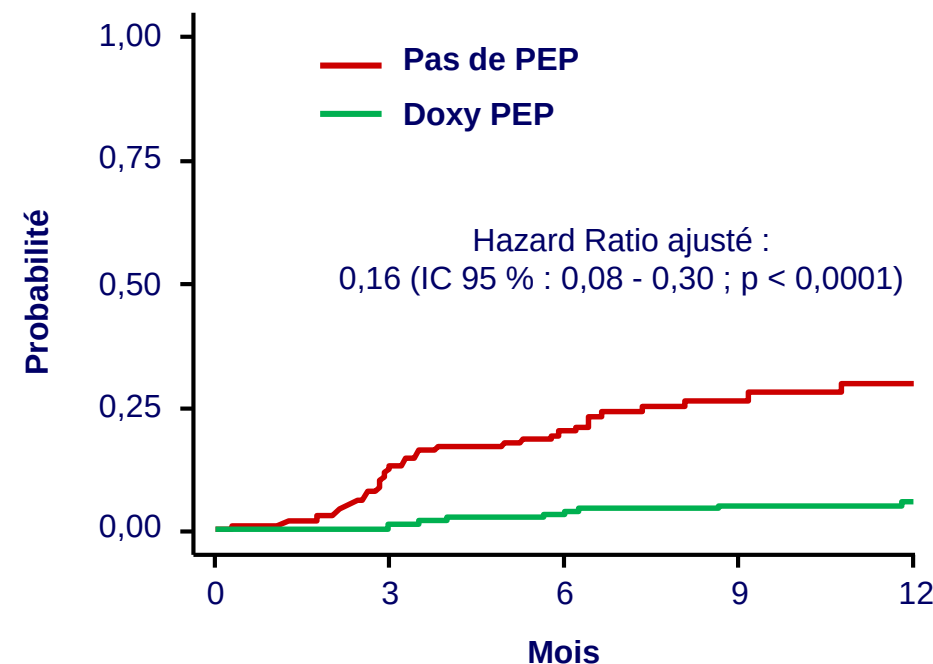
## Caractéristiques des participants à l'inclusion

| Médiane (IQR) ou %                          | Doxy PEP<br>(n = 332) | Pas de PEP<br>(n = 170) | Vaccin 4CMenB<br>(n = 257) | Pas de vaccin<br>(n = 245) |
|---------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Age, années                                 | 40 (33 - 48)          | 39 (33 - 47)            | 40 (33 - 47)               | 39 (33 - 48)               |
| Blanc                                       | 79,2                  | 82,9                    | 75,9                       | 85,3                       |
| Né en France                                | 84,8                  | 81,7                    | 82,7                       | 84,8                       |
| Etudes secondaires                          | 89,1                  | 88,4                    | 90,7                       | 87,0                       |
| Ayant un emploi                             | 87,0                  | 87,5                    | 89,6                       | 84,6                       |
| Durée sous PrEP, mois                       | 42 (32 - 55)          | 43 (35 - 55)            | 43 (32 - 55)               | 42 (33 - 54)               |
| IST dans les 12 derniers mois               | 2 (1 - 2)             | 2 (1 - 2)               | 2 (1 - 3)                  | 2 (1 - 2)                  |
| Gonocoque                                   | 67,3                  | 70,1                    | 67,5                       | 69,0                       |
| <i>Chlamydiae</i>                           | 50,3                  | 47,9                    | 52,5                       | 46,3                       |
| Syphilis                                    | 21,5                  | 17,4                    | 20,4                       | 19,8                       |
| <i>M. genitalium</i>                        | 3,9                   | 4,2                     | 3,5                        | 4,5                        |
| Rapports sans préservatif<br>(dernier mois) | 5 (3 - 10)            | 5 (2 - 10)              | 5 (2 - 10)                 | 5 (3 - 10)                 |
| Partenaires (3 derniers mois)               | 10 (5 - 20)           | 10 (5 - 20)             | 10 (5 - 20)                | 10 (5 - 20)                |
| Chemsex lors du dernier rapport             | 11,8                  | 10,6                    | 12,5                       | 10,2                       |

# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (4)

## Critère de jugement principal Doxy PEP : délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de CT ou syphilis

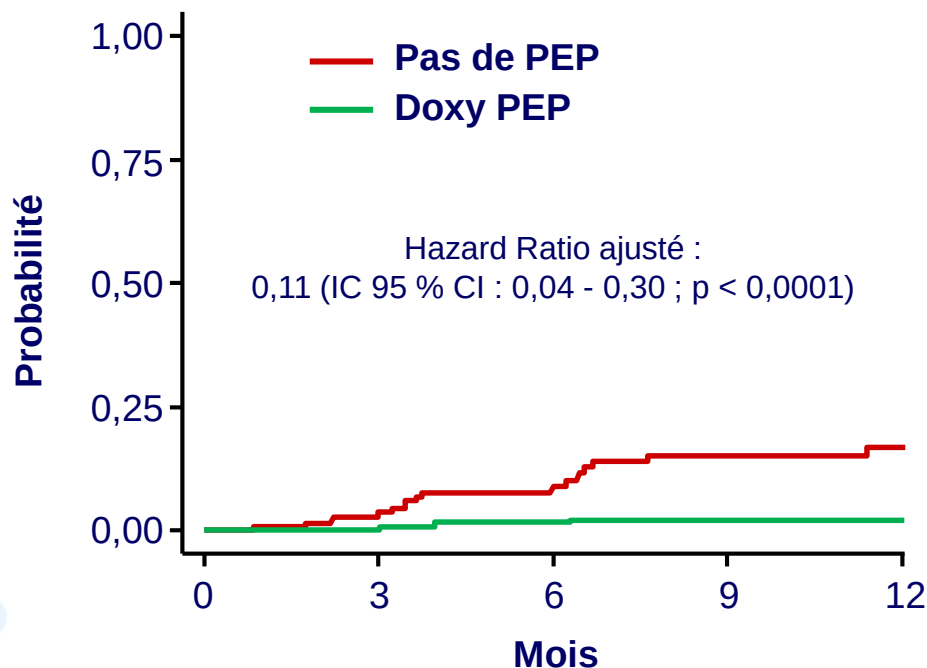
- Pas d'interaction entre intervention Doxy PEP et intervention vaccin 4CMenB ( $p = 0,99$ )
- Durée médiane de suivi : 9 mois (IQR = 6 à 12)
- 49 participants infectés
  - 36 dans le bras pas de PEP (incidence : 35,4/100 pa)
  - 13 dans le bras Doxy PEP (incidence : 5,6/100 pa)



| N à risque |     |     |     |     |    |
|------------|-----|-----|-----|-----|----|
| Pas de PEP | 170 | 137 | 99  | 47  | 22 |
| Doxy PEP   | 332 | 271 | 220 | 144 | 83 |

# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (5)

## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de CT



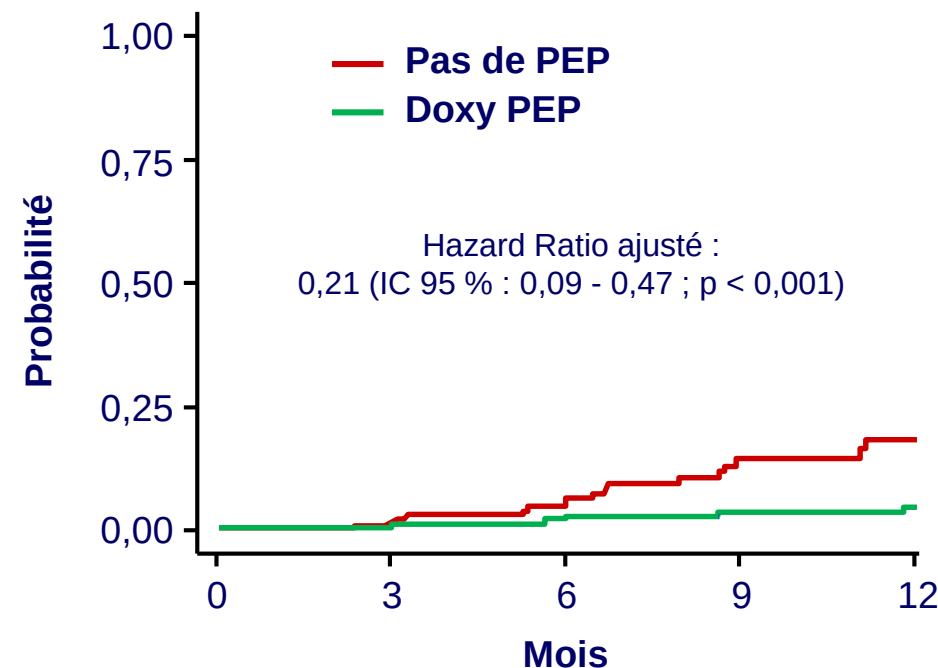
| N à risque        |     |     |     |     |    |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 139 | 105 | 58  | 30 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 274 | 223 | 147 | 86 |

26 participants infectés

**21 dans le bras pas de PEP** (incidence : 19,3/100 pa)

**5 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 2,1/100 pa)

## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de syphilis



| N à risque        |     |     |     |     |    |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 142 | 109 | 56  | 27 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 272 | 224 | 147 | 85 |

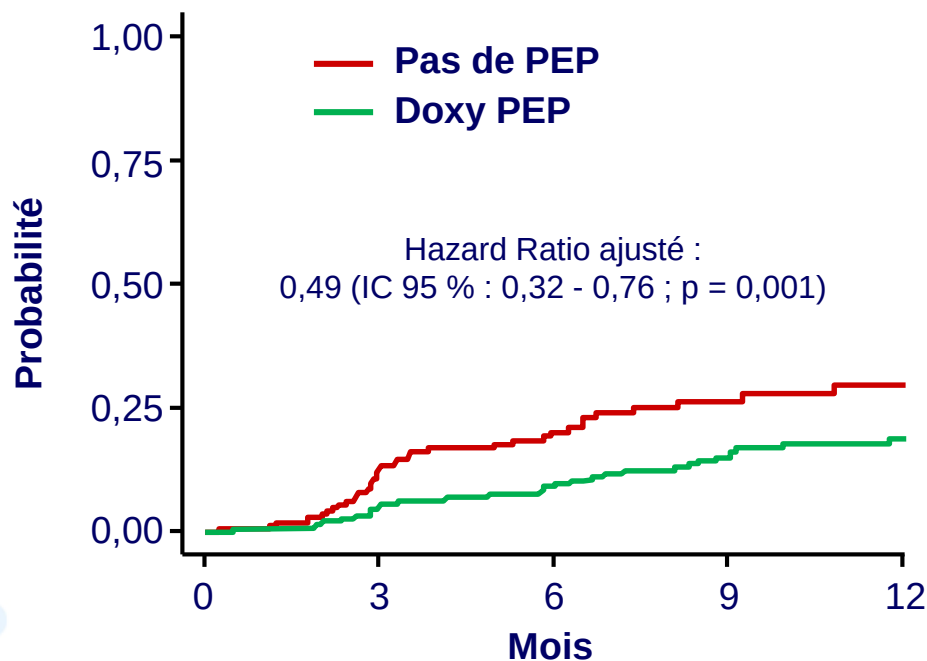
26 participants infectés

**18 dans le bras pas de PEP** (incidence : 16,3/100 pa)

**8 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 3,4/100 pa)

# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (6)

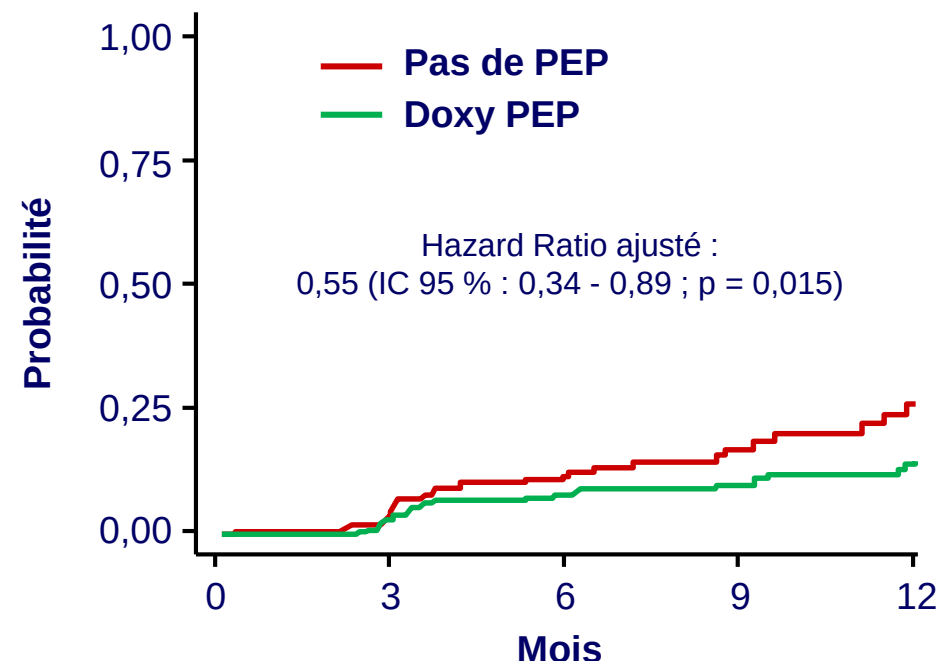
## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de GC



| N à risque        | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 125 | 90  | 47  | 20 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 259 | 201 | 128 | 66 |

84 participants infectés  
**40 dans le bras pas de PEP** (incidence : 41,3/100 pa)  
**44 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 20,5/100 pa)

## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de MG



| N à risque        | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 148 | 110 | 67  | 38 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 298 | 234 | 157 | 89 |

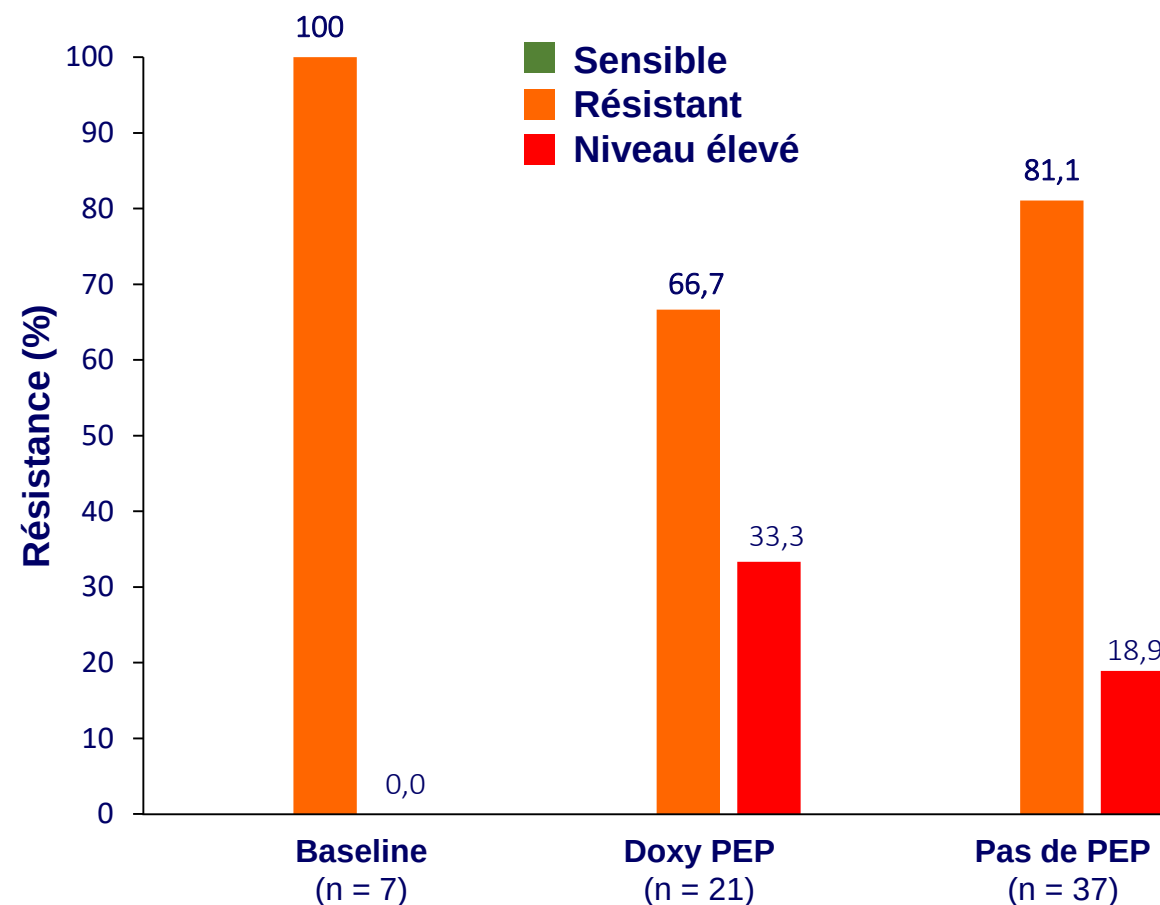
68 participants infectés  
**31 dans le bras pas de PEP** (incidence : 29,4/100 pa)  
**37 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 16,8/100 pa)

# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (7)

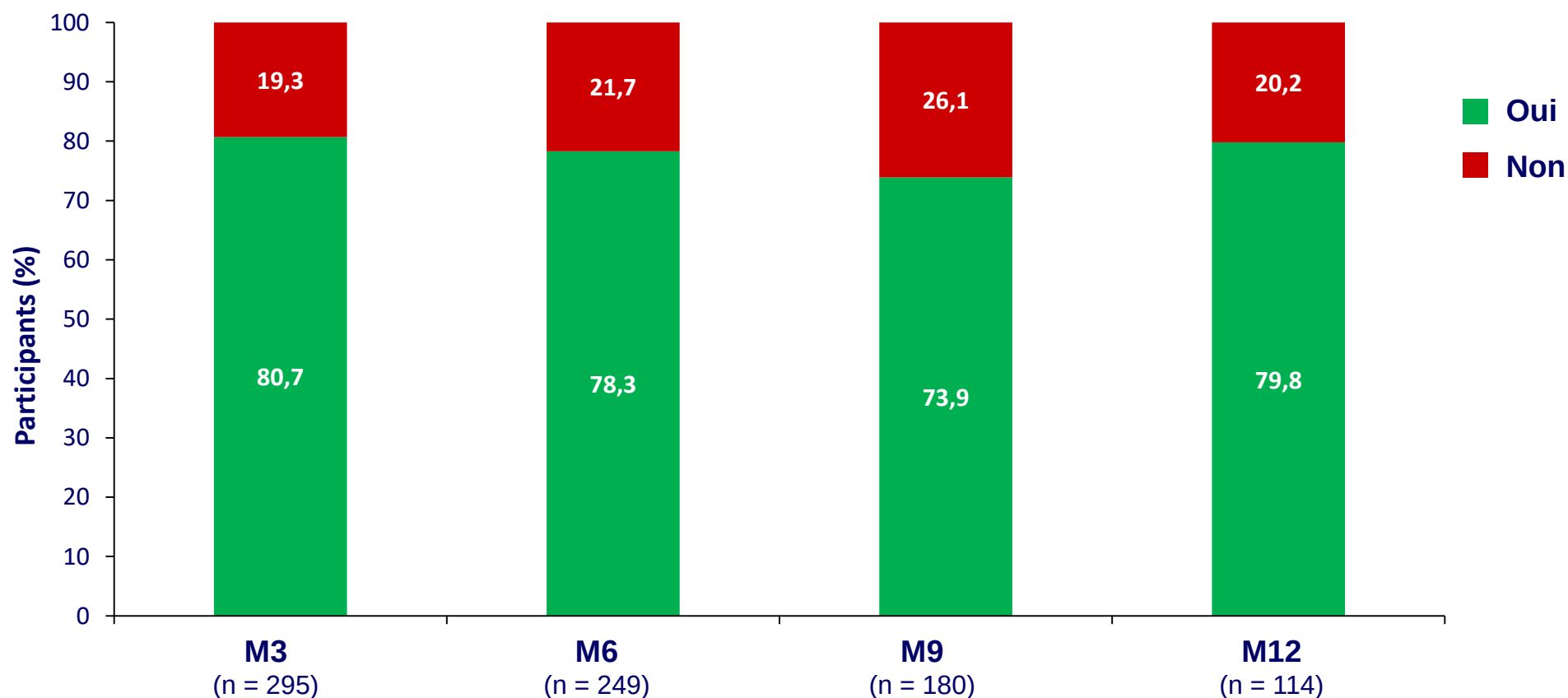
## Résistance de GC et CT à la tétracycline

- **GC**
  - 65 cultures disponibles pour recherche de résistance (15 % des échantillons positifs en PCR)
  - CMI de tétracycline (TCN) déterminées par Etest
  - Définition de la résistance avec les seuils EUCAST 2023
    - Résistance : CMI > 0,5 mg/l
    - Résistance de haut niveau : CMI > 8 mg/l
- **CT**
  - 4/23 souches testées pour TCN-R en culture : pas de résistance (mais aucune souche du bras Doxy PEP)
  - ARN 16S séquencé à partir de 53/65 des écouvillons PCR+ : pas de mutation TCN-R (seulement 3 dans le bras Doxy PEP)

## Proportion de GC résistant à TCN



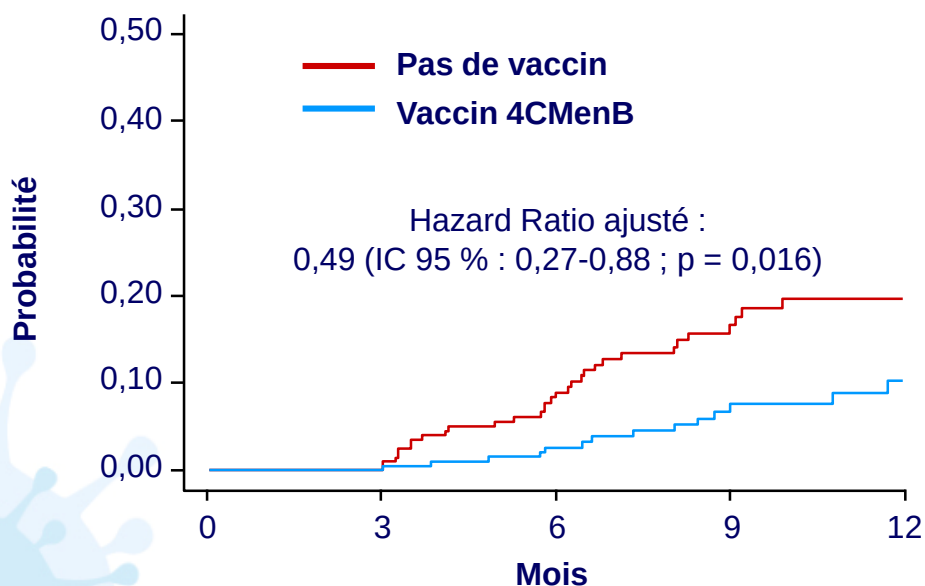
## Utilisation déclarée de PEP lors du dernier rapport sexuel



# Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (9)

## Critère de jugement principal vaccin 4CMenB : délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de GC

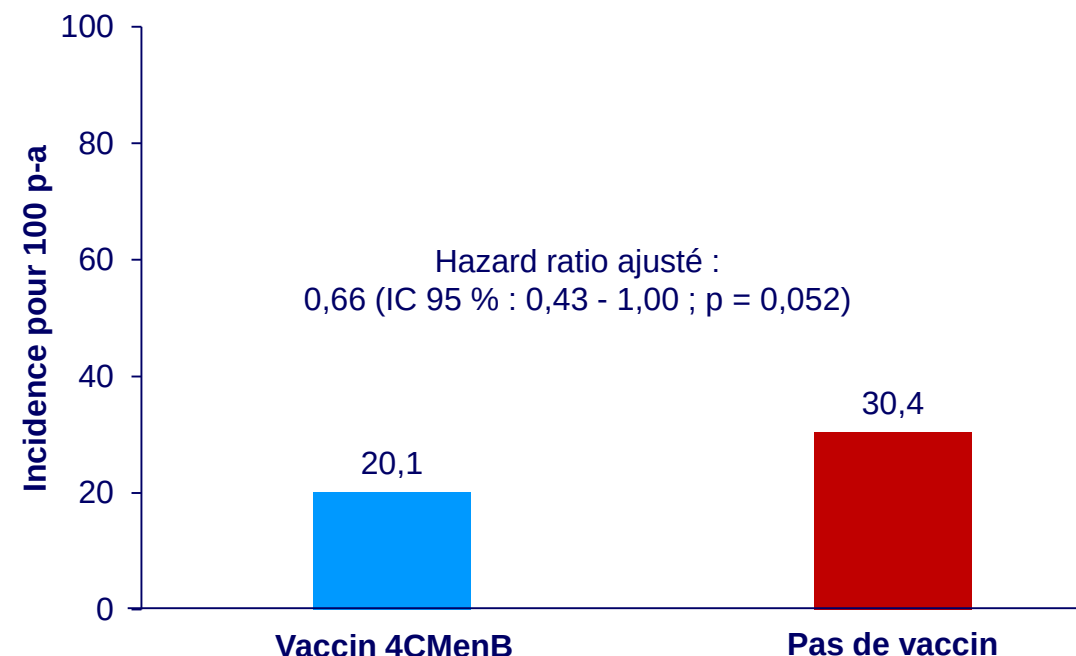
- Pas d'interaction entre Doxy PEP et vaccin 4CMenB ( $p = 0,41$ )
- 49 participants infectés
- **32 dans le bras pas de vaccin** (incidence : 19,7/100 pa)
- **17 dans le bras vaccin 4CMenB** (incidence : 9,8/100 pa)
- Les infections à GC ont été prises en compte à partir de la visite M3 (1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin)



| N à risque           | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de vaccin</b> | 245 | 208 | 150 | 91  | 49 |
| <b>Vaccin 4CMenB</b> | 257 | 208 | 170 | 102 | 49 |

## Vaccin 4CMenB : incidence cumulée des infections à GC

- 90 infections GC
- **54 dans le bras pas de vaccin**
- **36 dans le bras vaccin 4CMenB**
- Les infections à GC ont été prises en compte à partir de la visite M3 (1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin)





- **Conclusions**

- La PEP par doxycycline
  - Réduit de façon significative l'incidence d'un 1<sup>er</sup> épisode de CT (réduction de 89 %) ou de syphilis (réduction de 79 %)
  - A également un impact significatif sur la réduction de l'incidence d'un 1<sup>er</sup> épisode de GC (réduction de 51 %)
  - Est bien tolérée avec une très bonne observance au traitement
  - Aucune modification constatée du comportement sexuel
- Pas d'impact de doxycycline en PEP sur le portage nasal de SARM ni sur le portage anal de *E. coli* BLSE (détection élevée d'environ 30 % chez les participants, stable au cours du temps)
- L'analyse complète de l'impact de la PEP par doxycycline sur la résistance des bactéries responsables des IST et sur le microbiote est en cours
- Le vaccin 4CMenB réduit significativement l'incidence d'un 1<sup>er</sup> épisode d'infection à GC (réduction de 50 %)
- Le vaccin 4CMenB ne réduit pas de façon significative les infections cumulées à GC : durée de protection conférée par le vaccin ?

# Doxycycline : échec en prophylaxie post-exposition des IST chez des femmes sous PrEP VIH au Kenya (1)

181

- **Essai randomisé (1:1), en ouvert**, évaluant la doxycycline 200 mg en post-exposition dans les 72h après rapport sexuel pour la prévention des IST bactériennes chez des femmes cisgenres sous PrEP (versus SOC avec suivi trimestriel TAAN endocervical et traitement des IST)
- **Population** : 449 femmes cisgenres non enceintes, âgées de 18 à 30 ans (médiane 24 ans), de la ville de Kisumu (Kenya), sous PrEP depuis 7 mois (médiane), rapportant pour 37 % du sexe transactionnel, et ayant une IST à l'inclusion pour 17,9 % (14,1 % *C. trachomatis*, 3,8 % *N. gonorrhoeae*, 0,4 % *T. pallidum*)
- **Analyse** : incidence des infections à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ou *T. pallidum* , analyse en ITT et analyse complémentaire avec censure du temps de grossesse (durant laquelle la prophylaxie est interrompue)
- **Suivi** : 97 % des visites trimestrielles réalisées ; taux de réponse aux SMS de suivi hebdomadaire de 81 % ; et dans bras doxycycline taux de prise après rapport de 78% dans SMS hebdomadaires. 80 grossesses au cours du suivi
- **STI** détectées au cours de 109 visites de suivi (*C. trachomatis* n = 85, *N. gonorrhoeae* n = 31 dont 8 avec Ct, *T. pallidum* n = 1)

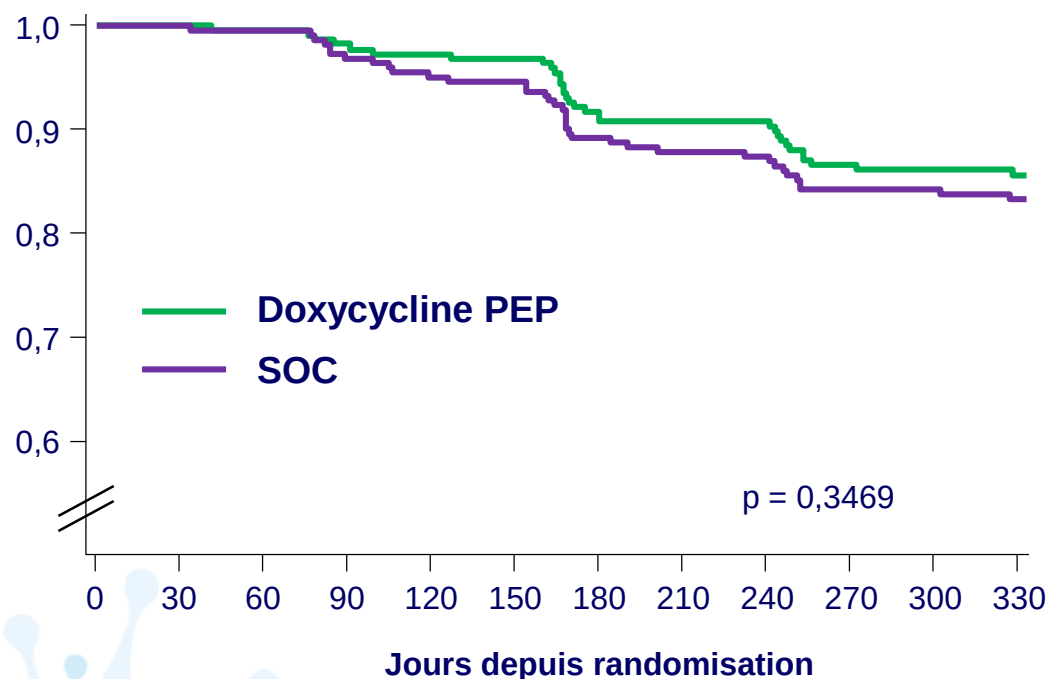
| Analyse                  |            | Total | PEP (n = 224) | SOC (n = 225) | RR   | IC 95 %     | p    |
|--------------------------|------------|-------|---------------|---------------|------|-------------|------|
| ITT                      | Toutes IST | 109   | 50            | 59            | 0,88 | 0,60 - 1,29 | 0,51 |
|                          | Chlamydia  | 95    | 35            | 50            | 0,73 | 0,47 - 1,13 | 0,16 |
|                          | Gonocoque  | 31    | 19            | 12            | 1,64 | 0,78 - 3,47 | 0,19 |
| Temps grossesse censurée | Toutes IST | 105   | 48            | 57            | 0,91 | 0,62 - 1,35 | 0,65 |
|                          | Chlamydia  | 82    | 33            | 49            | 0,73 | 0,46 - 1,15 | 0,18 |

- Les analyses de l'incidence des IST en sous groupes (âge, contraception hormonale, sexe transactionnel, STI à l'inclusion) donnent des résultats similaires

# Doxycycline : échec en prophylaxie post-exposition des IST chez des femmes sous PrEP VIH au Kenya (2)

182

## Survenue d'un premier épisode de Chlamydia



### Tolérance

- Pas de réactions indésirables sévères à la doxycycline
- 4 plaintes de répercussion sociale liée à la PEP

### Autres résultats

- Aucune contamination VIH
- Tests génomiques de résistance à la tétracycline (tetM et tetC) : 100 % (28/28) pour Ng et 0 % (0/66) pour Ct

### Discussion des causes de l'échec de la doxycycline en PEP dans cette population de femmes

- **Site anatomique ?** : tissu endocervical différent des tissus urétral, rectal et pharyngé ?
- **Résistance ?** : même si taux élevés de R du gonocoque, pas de R de *C. trachomatis*
- **Observance ?** :
  - Essai conçu pour optimiser l'observance et même si l'observance auto-rapportée est haute, elle est imparfaite
  - Caractère ouvert de l'essai

# PK de doxycycline en PEP des IST (1)

- **Rappels**

- Doxycycline 200 mg dose unique (du) vo a montré son efficacité dans la PEP des IST des HSH (*Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* et *Neisseria gonorrhoeae*)

- **Objectifs**

- Vérifier l'extension d'indication aux autres hommes et femmes potentiels candidats
- Caractériser la pharmacologie de doxycycline au site de l'IST après administration orale

- **Méthode**

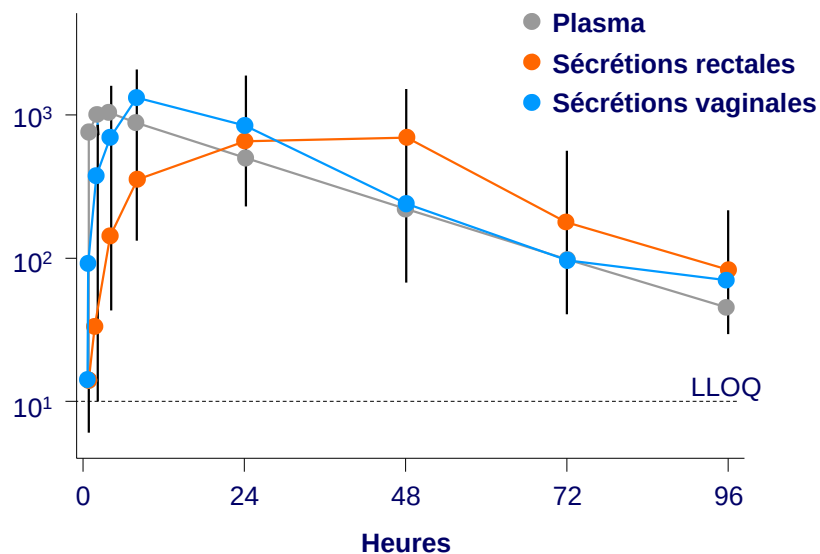
- Etude monocentrique (Clinique & CDC Atlanta, Etat-Unis)
- Doxycycline hyclate LP (Doryx® 200 mg)
- Collection de sang et écouvillons rectal et vaginal pdt 7 jours post-du
- Mesures des concentrations de doxycycline par UPLC-MS/MS dans le plasma, sécrétions muqueuses et biopsies vaginales et cervicales
- Evaluation PD : temps pendant lequel les concentrations au site de l'infection > CMI du germe

- **Résultats**

- 20 participants (9 femmes, 36 ans) recevant du 200 mg vo et BIC/FTC/TAF

# PK de doxycycline en PEP des IST (2)

## Profils et paramètres PK de doxycycline dans plasma et sécrétions rectales et vaginales (ng/ml)



## Temps pdt lequel la $C_{max}$ de doxycycline au site de l'infection > CMI

*Chlamydia trachomatis*  
(CMI<sub>90</sub> = 64 ng/ml)

*Neisseria gonorrhoeae*  
(CMI<sub>90</sub> = 250 ng/ml)

|                      | $C_{max}$ | CMI   | 4 x CMI | $C_{max}$ | MIC  | 4 x MIC |
|----------------------|-----------|-------|---------|-----------|------|---------|
| Plasma               | x 16      | 87 h  | 44 h    | x 4       | 45 h | 3 h     |
| Sécrétions rectales  | x 11      | 97 h  | 62 h    | x 3       | 62 h | NA      |
| Sécrétions vaginales | x 20      | 101 h | 45 h    | x 5       | 45 h | 11 h    |

## Concentrations tissulaires et urétrales de doxycycline

|                      | $C_{24h}$<br>(ng/g ou ng/ml<br>(IC 95 %)) | $C_{24h} \times > \text{CMI}$ |                    |                      |
|----------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|
|                      |                                           | <i>C. trachomatis</i>         | <i>T. pallidum</i> | <i>N. gonorrhoea</i> |
| Tissu rectal         | 616<br>(495 - 766)                        | x 9                           | x 6                | x 2                  |
| Tissu vaginal        | 301<br>(130 - 698)                        | x 4                           | x 3                | x 1                  |
| Tissu cervical       | 430<br>(220 - 840)                        | x 6                           | x 4                | x 1                  |
| Sécrétions urétrales | 1 166<br>(598 - 2 394)                    | x 18                          | x 11               | x 4                  |

|                      | $C_{max}$ (ng/ml)<br>(IC 95 %) | $T_{max}$ | ASC <sub>0-96h</sub><br>(ng.h/ml)<br>(IC 95 %) | ASC Rapport<br>(sécrétions /plasma) |
|----------------------|--------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Plasma               | 1 042<br>(889 - 1 222)         | 4 h       | 33 951<br>(26 632 - 38 899)                    | -                                   |
| Sécrétions rectales  | 704<br>(311 - 1 596)           | 48 h      | 73 511<br>(34 332 - 156 487)                   | 2,17                                |
| Sécrétions vaginales | 1 284<br>(742 - 2 223)         | 8 h       | 58 562<br>(32 179 - 104 816)                   | 1,72                                |

# PK de doxycycline en PEP des IST (3)

- **Résultats**

- $T_{\max}$  de doxycycline sont plus tardifs dans les sécrétions rectales (48h) que dans le plasma (4h)
- Les expositions (ASC) dans les sécrétions rectales ( $\times 2,2$ ) > vaginales ( $\times 1,7$ ) > plasma
- Les  $C_{\max}$  > 10 x CMI dans les sécrétions vaginales ( $\times 20$ ) > rectales ( $\times 11$ ) pour *Chlamydia trachomatis* et restent > 4 x CMI pendant plus de 2 jours après du doxycycline
- Les  $C_{\max} \leq 5$  x CMI dans les sécrétions vaginales ( $\times 5$ ) > rectales ( $\times 4$ ) pour *Neisseria gonorrhoeae* et restent > 4 x CMI pendant moins de 12h
- Les  $C_{24h}$  > 9 x CMI dans l'urèthre et 9/11 hommes présentent des concentrations dans les écouvillons > 4 x CMI

- **Conclusions**

- Après doxycycline 200 mg du vo, la distribution tissulaire de doxycycline explique l'efficacité dans la PEP des IST chez les hommes et les femmes de cette étude
- L'importante exposition de doxycycline dans les sécrétions vaginale et rectale pour *Chlamydia trachomatis* et *Treponema pallidum* contraste avec la modeste exposition et prédiction de performance rapportée pour *Neisseria gonorrhoeae*



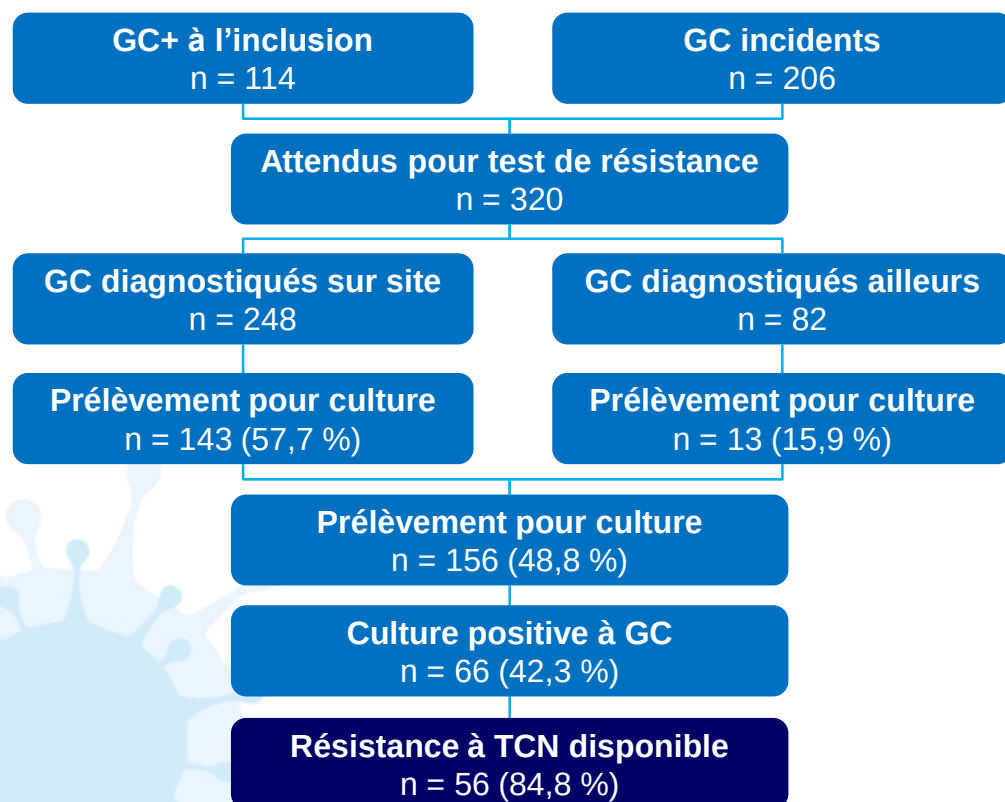
# Essai doxyPEP : impact de la stratégie sur la résistance bactérienne (1)

- L'essai DOXYPEP a démontré l'efficacité de la doxycycline en post-exposition (doxyPEP) sur la réduction des infections incidentes à gonocoque, chlamydia et syphilis chez des HSH et des femmes TG (*Lutkemeyer, AIDS 2022*)
- **Objectif** : évaluer l'impact de prises intermittentes de doxycycline sur la résistance de *N. gonorrhoeae*, de *S. aureus* et des *Neisseria* commensales
- **Méthode**
  - 637 participants ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir doxyPEP ou pas de PEP (SOC), avec écouvillons prélevés tous les 3 mois
  - En mai 2022, le comité indépendant a recommandé d'arrêter le bras SOC et de proposer doxyPEP à tous les participants
  - L'analyse actuelle porte sur les écouvillons collectés jusqu'en mai 2022 dans le bras SOC et jusqu'en décembre 2022 pour le bras doxyPEP

|                              | Prélèvement                                                     | Définition de la résistance                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <i>N. gonorrhoeae</i> (GC)   | Écouvillon au moment du diagnostic de GC, avant tout traitement | TCN-R (tétracycline) : CMI $\geq 2,0$ µg/ml (selon CDC SURRG & ALRN) |
| <i>S. aureus</i>             | Écouvillon nasal/oropharyngé : M0, M6, M12                      | Doxy-R : CMI $\geq 16$ µg/ml (selon E-test)                          |
| <i>Neisseria</i> commensales | Écouvillon oropharyngé : M0 et M12                              | Doxy-R : CMI $\geq 2$ µg/ml (selon E-test)                           |

**Données de résistance de *N. gonorrhoeae* :**  
**analyse restreinte aux écouvillons collectés avant traitement (~50 %) et culture positive (~40 %)**

## Episodes d'infection à GC

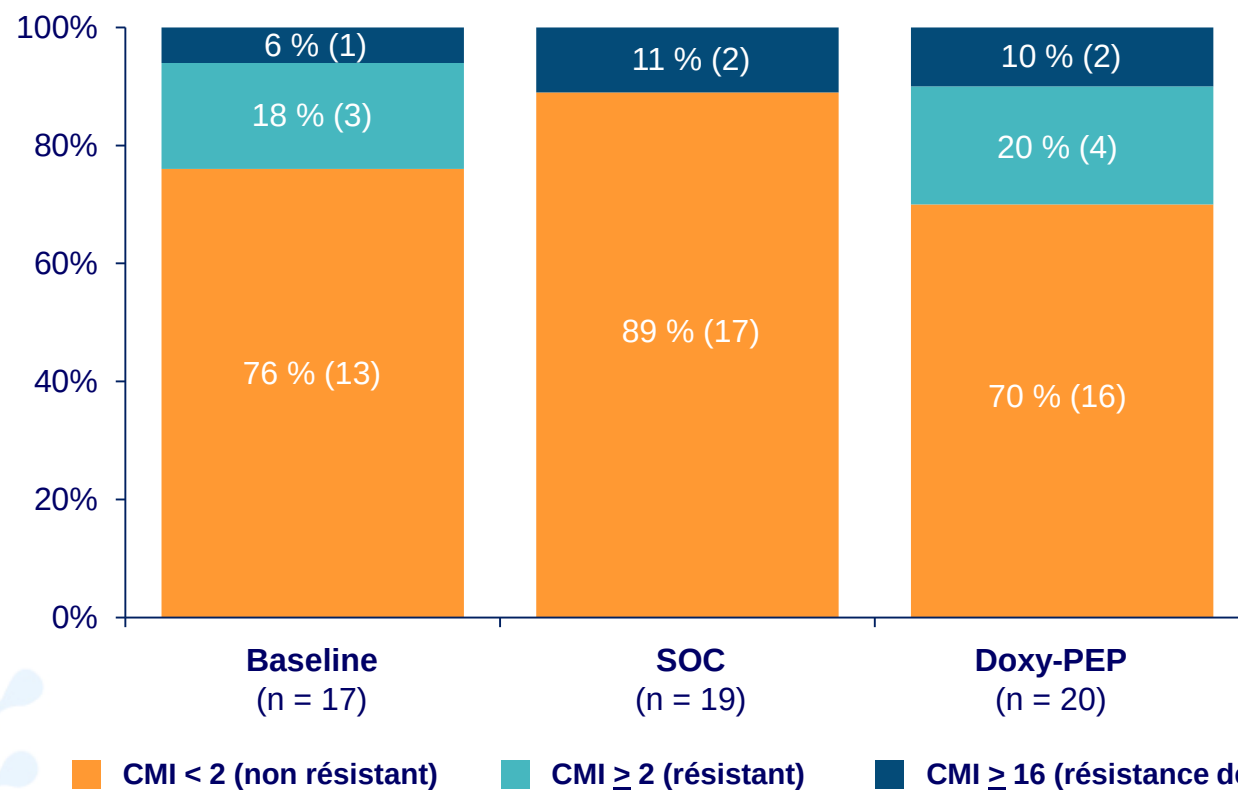


## Cultures GC selon le site anatomique (plusieurs sites possibles par visite)

| Site anatomique | Ecouvillons | GC + en culture | %    |
|-----------------|-------------|-----------------|------|
| Pharyngé        | 110         | 26              | 24 % |
| Rectal          | 83          | 38              | 46 % |
| Urétral         | 20          | 16              | 80 % |



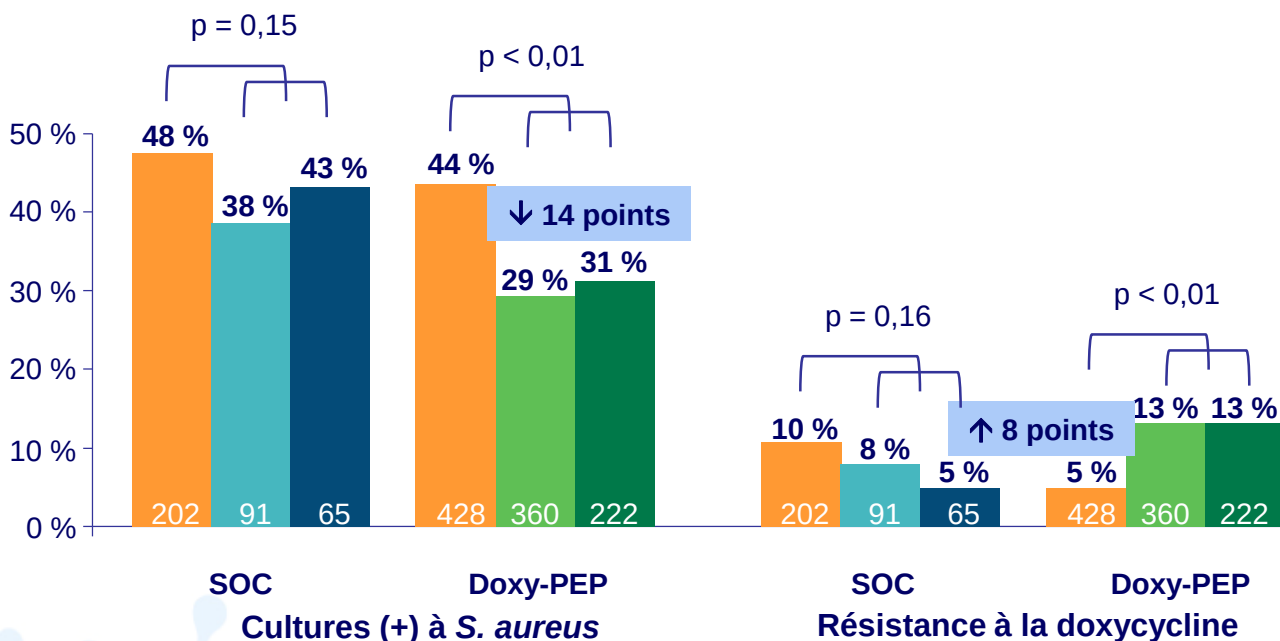
## Résistance à la tétracycline (TCN) pour les infections incidentes à GC avec culture (+)



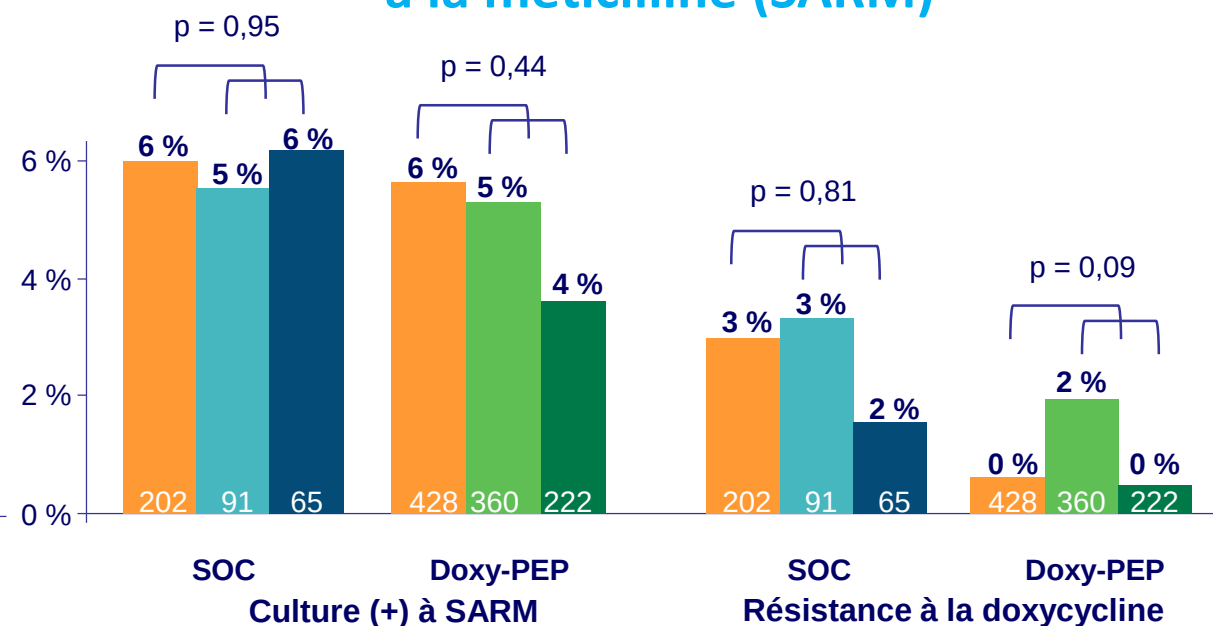
- Peu de prélèvements avec CMI disponible (56/320)
- Niveaux de TCN-R similaires pour GC incidents à l'inclusion et dans le bras doxyPEP
- Augmentation des GC incidents TCN-R dans le bras doxyPEP par rapport au bras SOC

# Essai doxyPEP : impact de la stratégie sur la résistance bactérienne (4)

## Colonisation à *S. aureus*



## Colonisation à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)



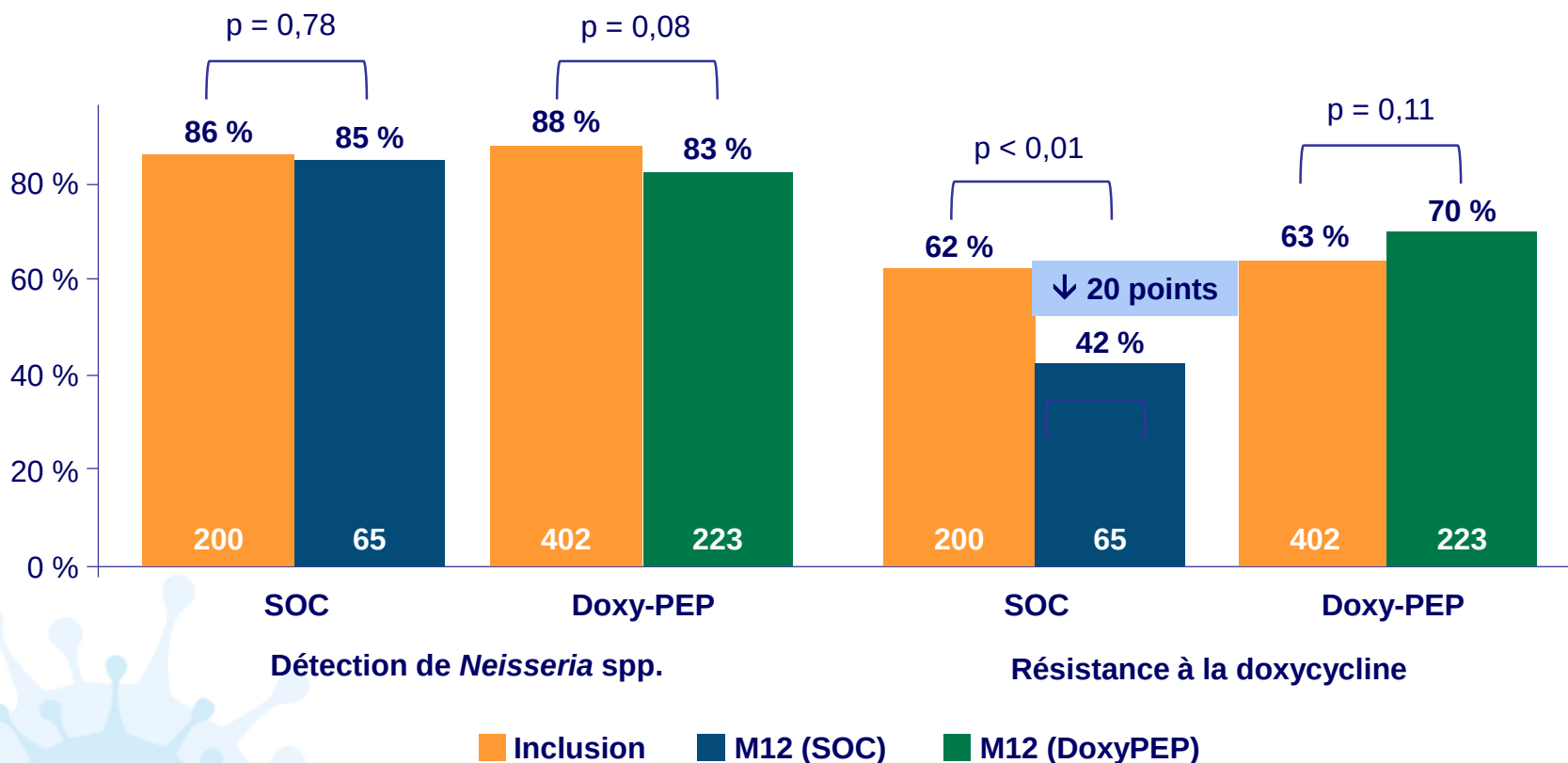
■ Inclusion ■ M6 (SOC) ■ M12 (SOC) ■ M6 (DoxyPEP) ■ M12 (DoxyPEP)

- Diminution de 14 points de la fréquence de colonisation à *S. aureus* entre l'inclusion et M12 dans le bras DoxyPEP
- Peu de résistance à la doxycycline dans les deux bras (déséquilibre à l'inclusion)
- Augmentation de 8 points de la fréquence de détection de la résistance dans le bras doxyPEP à M12 par rapport à l'inclusion

- Peu de colonisation à SARM (6 %)
- Pas d'impact de doxyPEP

# Essai doxyPEP : impact de la stratégie sur la résistance bactérienne (5)

## Portage de *Neisseria* commensales dans l'oropharynx



- Pas de modification de la fréquence de résistance dans le bras DoxyPEP entre l'inclusion et M12
- Diminution de 20 points de la fréquence de résistance dans le bras SOC entre l'inclusion et M12

## Synthèse

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>N. gonorrhoeae</i></b>        | <ul style="list-style-type: none"><li>Dans un contexte de 50 % de réduction des infections incidentes à GC dans le bras doxyPEP, la résistance à la tétracycline a été détectée chez 3 isolats à l'inclusion, 4 isolats incidents dans le bras doxyPEP et 2 isolats incidents dans le bras SOC</li></ul>                                                                                |
| <b><i>S. aureus</i></b>             | <ul style="list-style-type: none"><li>La stratégie doxyPEP était associée à une diminution absolue de 14 % de la colonisation à <i>S. aureus</i> et une augmentation absolue de 8 % de la résistance à la doxycycline par rapport à l'inclusion</li><li>La prévalence de SARM était faible (6 %) et la stratégie doxyPEP n'a pas eu d'impact sur la prévalence de SARM doxy-R</li></ul> |
| <b><i>Neisseria commensales</i></b> | <ul style="list-style-type: none"><li>Résistance préexistante détectée dans 2/3 des isolats</li><li>Pas de changement significatif associé à l'utilisation de doxyPEP</li></ul>                                                                                                                                                                                                         |

## Conclusions

- Pas d'augmentation marquée de la résistance à la doxycycline avec la stratégie doxyPEP
- Suivi à plus long terme nécessaire

# Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (1)

192

- **La PEP par doxycycline a montré son efficacité pour réduire l'incidence des IST bactériennes dans des essais cliniques**
- **Il est important de bien définir la population cible de cette stratégie dans les futures recommandations**
- **Objectifs**
  - Estimer le nombre d'épisodes d'IST évités selon différents scénaris de prescription
  - Identifier les stratégies de prescription pour limiter l'utilisation de la doxycycline en PEP et maximiser son impact sur les IST
- **Méthode**
  - Les données d'un centre de santé à Boston ont été utilisées pour constituer une cohorte avec les critères suivants
    - HSH, femmes TG ou personne non binaire, nés hommes
    - $\geq 2$  épisodes d'IST (CT, NG, syphilis) entre 2015 et 2020
    - Usagers VIH+, ou VIH- sous PrEP ou VIH- ne prenant pas de PrEP
  - Dix scénaris de prescription de doxycycline en PEP
  - Modélisation du nombre d'IST évitées selon les différents scénaris (basée sur les résultats de l'essai doxyPEP, *Lutkemayer AIDS 2022*)
  - Modélisation du nombre de personnes à traiter pendant un an (NPT) pour éviter une IST

## Prescription de doxycycline en PEP à des groupes de patients

1. Tout patient se présentant pour des soins
2. Tous les VIH+ et tous les utilisateurs de PrEP
3. Uniquement les utilisateurs de PrEP

## Prescription de doxycycline en PEP pendant 12 mois après un diagnostic d'IST

4. Tout diagnostic d'IST
5. IST au niveau rectal
6. IST actuelle + une IST dans les 12 derniers mois
7. IST actuelle + une IST dans les 6 derniers mois
8.  $\geq 2$  IST concomitantes au cours d'une visite
9. Episode de syphilis
10. Episode de gonococcie

# Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (2)

193

## Cohorte



**n = 10 546**

- 87 % hommes gay
- 7 % hommes bisexuels
- 4 % femmes trans
- 2 % personnes non-binaires
- 54 % sont ou ont été sous PrEP
- 14 % VIH+

| Race                              |                |
|-----------------------------------|----------------|
| Blanche                           | 7 355 (70,8 %) |
| Noire ou afro-américaine          | 677 (6,5 %)    |
| Métis                             | 646 (6,2 %)    |
| Asiatique                         | 617 (5,9 %)    |
| Amérindienne                      | 56 (0,5 %)     |
| Hawaïen ou autre île du Pacifique | 25 (0,2 %)     |
| Autre                             | 193 (1,9 %)    |
| Non renseignée                    | 827 (8,0 %)    |
| Ethnie                            |                |
| Hispanique                        | 1 517 (14,6 %) |
| Non Hispanique                    | 8 017 (77,1 %) |
| Non renseignée                    | 862 (8,3 %)    |

## Incidence des IST

- 2015-2020
  - 28 324 p-a de suivi

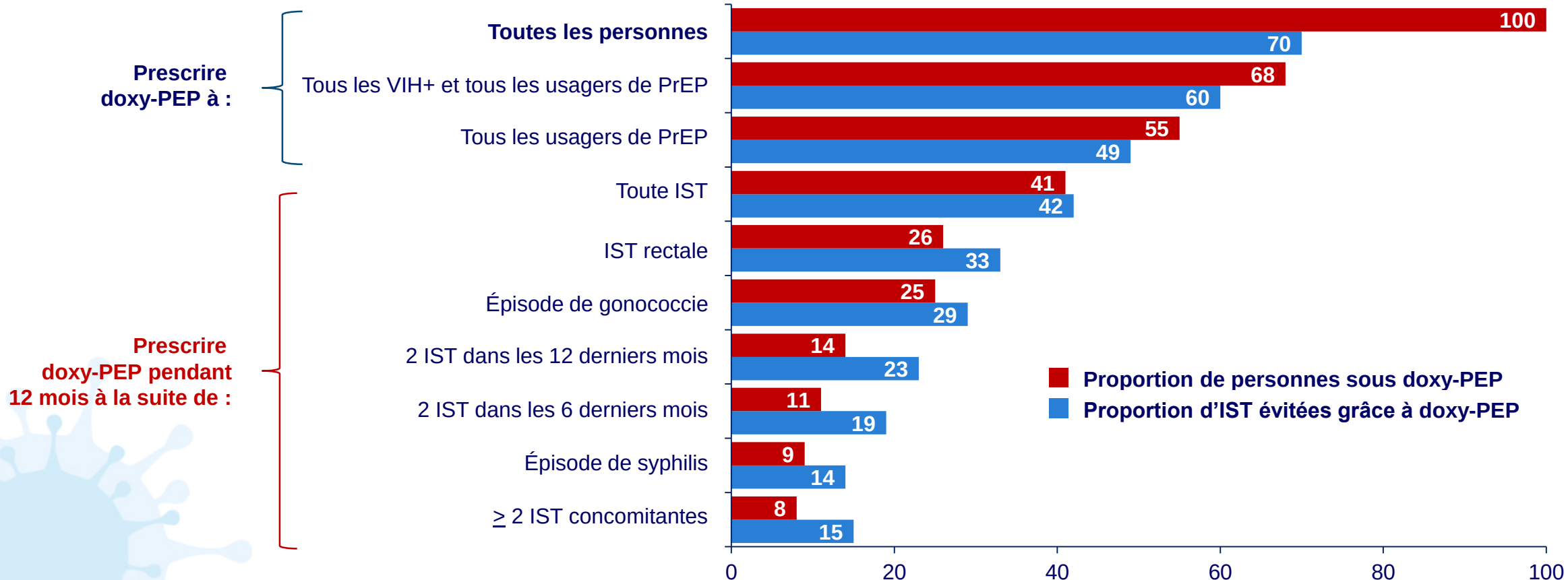
|                   | Nombre de diagnostic | Taux d'incidence/100 p-a |
|-------------------|----------------------|--------------------------|
| Chlamydia         | 5 673                | 21,6                     |
| Gonocoque         | 4 927                | 18,6                     |
| Syphilis          | 1 451                | 5,3                      |
| <b>Toute IST*</b> | <b>10 582</b>        | <b>37,4</b>              |

\* Parmi les personnes avec > 2 tests de dépistage pour chaque IST

# Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (3)

## Utilisation de doxycycline en PEP vs IST évitées

### Scénario de prescription de doxy PEP

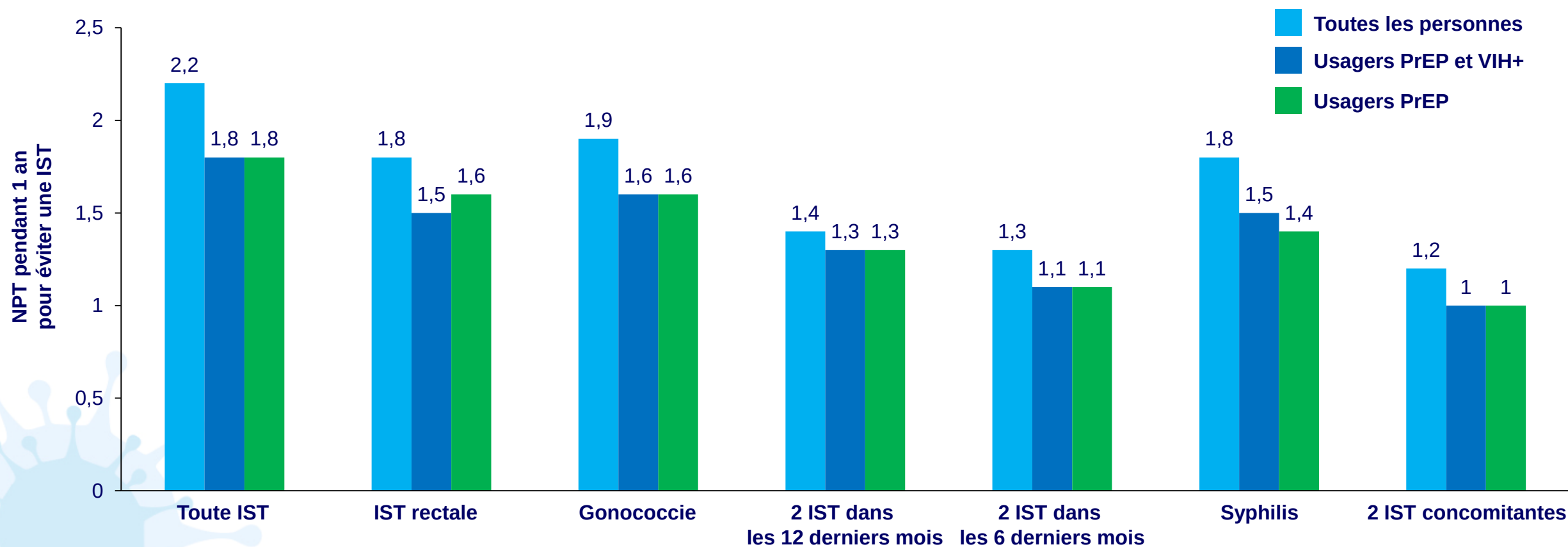




# Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (4)

195

Scénarios basés sur un diagnostic d'IST  
nombre d'utilisateurs de PrEP et/ou d'hommes VIH+ à traiter pour éviter une IST



- **Conclusions**

- La prescription de doxycycline en PEP est plus efficace après un diagnostic d'IST par rapport à une prescription pour une population donnée, y compris par rapport à une prescription à tous les usagers de PrEP et tous les VIH+
- Prescrire doxycycline en PEP pendant un an après un diagnostic d'IST permet d'éviter 42 % d'IST
- Prescrire doxycycline en PEP après un épisode de syphilis pourrait éviter 25 % de nouveaux diagnostics de syphilis en traitant seulement 9 % des personnes de la cohorte
- Les HSH qui ne prennent pas la PrEP devraient également pouvoir bénéficier de cette stratégie après un épisode d'IST