
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

**Doxycycline en
prévention des
infections
sexuellement
transmissibles
bactériennes**

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés dans le descriptif de la publication et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Doxycycline en prévention des infections sexuellement transmissibles bactériennes
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Délivrer des recommandations pratiques aux soignants et aux patients concernant l'utilisation de la doxycycline en prévention des infections sexuellement transmissibles bactériennes
Cibles concernées	Les patients à risque élevé d'IST, Les professionnels de santé et les acteurs de santé publique, Les représentants du milieu associatif et des usagers.
Demandeur	Conseil national du SIDA et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Dr Guillaume Conort (CNS, ANRS MIE), Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS MIE) , Dr Sébastien Fouéré (CNS, ANRS MIE), Monsieur Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	Monsieur Aurélien Dancoisne (HAS)
Auteurs	Dr Guillaume Dumont (CNS, ANRS MIE), Dr Guillaume Conort, Dr Sébastien Fouéré, Dr Claire Pintado, Dr Pauline Penot, Mme Delphine Rahib, Pr Charles Cazanave, M Hugues Fischer, Pr Christophe Berkhout
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 23 janvier 2025
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – janvier 2025 – ISBN : 978-2-11-172705-2

Sommaire

Préambule	6
1. Quelles sont les données disponibles sur la doxycycline en prévention des infections bactériennes sexuellement transmissibles ?	9
1.1. Données d'efficacité sur la morbi-mortalité et la qualité de vie	9
1.2. Données d'efficacité sur l'incidence	9
1.2.1. Données d'efficacité en post-exposition chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et chez les femmes trans	9
1.2.2. Données d'efficacité en pré-exposition chez les HSH et les femmes trans	10
1.2.3. Données d'efficacité en pré-exposition ou en post-exposition chez les femmes cis	11
1.2.4. Synthèse des données d'efficacité	11
1.3. Données de résistance à la doxycycline	12
1.3.1. <i>N. gonorrhoeae</i>	12
1.3.2. <i>C. trachomatis</i>	12
1.3.3. Syphilis	13
1.3.4. <i>Mycoplasma genitalium</i>	13
1.3.5. Bactéries commensales	13
1.3.5.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	13
1.3.5.2. <i>Neisseria</i> spp.	14
1.3.5.3. Entérobactéries productrices de BLSE	14
1.3.5.4. <i>Streptococcus</i> spp.	14
1.3.5.5. Données de modélisation	14
1.3.6. Synthèse des données d'antibiorésistance	14
1.4. Données de tolérance	15
1.4.1. Effets indésirables de la doxycycline en prise prolongée	15
1.4.2. Effets indésirables de la doxycycline en prise courte ponctuelle	15
1.5. Interactions médicamenteuses et contre-indication	16
1.5.1. Interactions avec les antirétroviraux (ARV) pris en prévention du VIH (PrEP-VIH)	16
1.5.2. Interactions avec les ARV pris en traitement du VIH	16
1.5.3. Interactions avec les autres classes thérapeutiques	16
1.5.4. Interactions avec le tabac et les substances psychoactives	16
1.6. Grossesse et allaitement	17
1.6.1. Grossesse	17
1.6.2. Allaitement	17
1.7. Données d'utilisation actuelle	17
1.8. Données d'observance et changements comportementaux	18

1.8.1. Acceptabilité	18
1.8.1.1. Des prescripteurs	18
1.8.1.2. Des patients	18
1.8.2. Observance	18
1.8.3. Changements comportementaux	19
1.9. Données d'efficacité populationnelle	19
1.10. Recommandations internationales	21
2. Quelles sont les indications de la doxycycline en traitement post-exposition ?	35
2.1. Quelles sont les indications chez les HSH et femmes trans multipartenaires ?	35
2.2. Quelles sont les indications dans les autres populations ?	37
2.3. Dans les cas particuliers où la prescription sera choisie, quelles en sont les modalités ?	38
3. Méthode de travail	40
Références bibliographiques	44
Participants	48
Abréviations et acronymes	49

Préambule

Contexte

La prévention médicamenteuse des IST bactériennes, sujet de cette recommandation, s'inscrit dans le contexte de la prise en charge globale de la santé sexuelle des patients.

La survenue et la récurrence des infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes peuvent être réduites par des mesures non médicamenteuses qui ont démontré leur efficacité :

- Réduction du nombre de partenaires sexuels (1)
- Utilisation de protections mécaniques : préservatifs, digues dentaires, gants pour les pénétrations avec le poing (« fist » en anglais), protection des objets sexuels partagés, lavage des mains (2–7)
- Diminution de la consommation de produits psychoactifs lors des rapports sexuels (« chemsex »), en particulier injectables (8–10)
- Adaptation du rythme de dépistage des IST aux prises de risque, (réf. croisée);
- A l'échelle populationnelle : notification aux partenaires, de manière assistée ou passive, pouvant s'appuyer sur des outils numériques de notification anonyme au besoin.

Quelques éléments de contexte sont à prendre en considération pour déterminer la place de la prévention médicamenteuse des IST bactériennes, objet de cette recommandation, parmi les autres outils de la prévention combinée :

- Les conditions expérimentales des études d'efficacité de ce mode de prévention impliquaient un maintien voire un renforcement de la promotion des autres modes de protection auprès des personnes incluses,
- Les IST virales (HPV, HSV) sont par définition exclues de cette prophylaxie
- Certaines IST bactériennes ne sont pas couvertes par cette prophylaxie (cf. plus bas)
- La limitation de la consommation d'antibiotique est une mesure permettant de réduire la résistance bactérienne et de diminuer la diffusion de molécules actives dans les milieux naturels

Définitions

Un traitement pré-exposition (ou PrEP pour Pre Exposition Prophylaxis) est un traitement prophylactique débuté avant une exposition à risque de contamination visant à prévenir une infection.

La PrEP-VIH est une application de traitement pré-exposition, et consiste chez une personne séronégative pour le VIH en la prise de traitements antirétroviraux ciblant le VIH, selon différents schémas possibles, débutés avant une exposition à risque de contamination par le VIH et poursuivie ensuite, dans le but de prévenir l'infection par le VIH.

Un traitement post-exposition (ou TPE, en anglais PEP pour Post-exposure prophylaxis) est un traitement prophylactique pris après une exposition à risque de contamination, visant à prévenir une infection.

La PrEP-Doxy consiste en la prise de doxycycline avant une exposition sexuelle à risque de contamination, dans le but de prévenir la survenue d'une IST bactérienne.

Le TPE-Doxy consiste en la prise de doxycycline après une exposition sexuelle à risque de contamination, dans le but de prévenir la survenue d'une IST bactérienne.

Le fardeau (Burden of disease) est un concept qui a pour objectif de regrouper les mesures de mortalité prématurée et de morbidité pour évaluer l'impact d'une pathologie ou d'un événement au niveau d'une population. Il intègre les conséquences de la pathologie ou de l'événement sur la santé physique et psychosociale et s'appuie sur des mesures composites, les DALY, qui expriment une durée de vie ajustée sur la morbidité.

Les personnes transgenres, ou trans, sont des personnes dont l'identité de genre s'écarte des attentes traditionnelles reposant sur le sexe assigné à la naissance. On parle d'homme cis pour désigner une personne assignée homme à la naissance et qui se reconnaît dans ce genre et de femme cis pour les personnes assignées femme à la naissance et qui se reconnaît dans ce genre. On parle de femme trans pour désigner une personne qui s'identifie dans le genre féminin, alors qu'elle a été assignée homme à la naissance et d'homme trans pour désigner une personne qui s'identifie dans le genre masculin, alors qu'elle a été assignée femme à la naissance. On parle de personne non binaire pour désigner une personne qui ne s'identifie pas strictement dans l'un et/ou l'autre des deux genres masculin ou féminin.

Enjeux

Enjeux de santé publique

La maîtrise des épidémies d'IST a pour objectif de réduire la morbi-mortalité associée à ces épidémies, en limitant la survenue d'épisodes d'infections aiguës, en réduisant les complications issues de ces infections sur les sphères reproductive et neurologique, et en prévenant les transmissions congénitales de ces infections.

Le traitement préventif est un outil mobilisable dans le cadre d'une prévention diversifiée. Il s'inscrit en complément des modalités de prévention comportementales et de la stratégie de dépistage des IST.

L'enjeu du traitement préventif est de casser la courbe épidémique ascendante observée depuis le début des années 2000 pour les infections à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum* (syphilis) (11).

Les bénéfices de santé publique attendus sont le contrôle de foyers épidémiques des agents infectieux ciblés ; la réduction de la transmission dans la population générale et dans les populations à risque ; la diminution de la morbi-mortalité liée à ces agents infectieux et aux conséquences de leur portage.

L'Institute of Health Metrics and Evaluation de l'université de Washington, qui héberge les données « Global burden of Diseases » estime qu'en France, en 2019, les fardeaux des infections à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et *T. pallidum* (syphilis) exprimés en DALY sont supportés (12) :

- à 90 % par les femmes et à 10 % par les hommes pour l'infection à *C. trachomatis*¹ ; alors que la prévalence est équivalente dans les deux sexes et que les hommes représentent 60 % des diagnostics en Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) et 45 % des diagnostics en médecine générale. La majorité des hommes diagnostiqués sont hétérosexuels, même si la part des hommes ayant des relations avec d'autres hommes (HSH) reste importante au regard de la taille de cette population (11) ;

1 des orchépididymites, ou une atteinte inflammatoire pelvienne d'intensité modérée ou sévère, infertilité primaire ou secondaire.

- à 95 % par les femmes et à 5 % par les hommes pour les infections à *N. gonorrhoeae*², alors que 86 % des diagnostics sont portés chez des hommes en CEGIDD et 81 % en médecine générale, les HSH étant fortement représentés dans ces diagnostics ;
- à 15 % par les femmes et à 85 % par les hommes pour la syphilis³, ceux-ci représentant 92 % des diagnostics en CeGIDD et 90 % des diagnostics en médecine générale, avec une forte représentation des HSH.

Le fardeau représenté par les trois infections que ciblent le traitement prophylactique par doxycycline est porté au total à 71 % par les femmes et 29 % par les hommes.

Enjeux pour les patients

Les enjeux pour les patients concernent la diminution de l'incidence des primo-infections et récurrences d'infections à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et *T. pallidum* ; la diminution de la morbidité liée à ces infections, aux traitements qu'elles engendrent, ainsi qu'à leurs éventuelles séquelles physiques et psychologiques ; l'amélioration de la qualité de vie liée à ces infections.

Public concerné

Les patients à risque élevé d'IST, professionnels de santé, acteurs de santé publique, représentants du milieu associatif et des usagers.

Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont les suivants : Délivrer des recommandations pratiques aux soignants et aux patients concernant l'utilisation de la doxycycline en prévention des infections sexuellement transmissibles bactériennes

² des orchépididymites, ou une atteinte inflammatoire pelvienne, pouvant conduire à l'infertilité féminine.

³ les décès dus à la syphilis congénitale et, chez les adultes, les décès et l'invalidité due à l'infection aiguë et aux séquelles neurologiques et cardiovasculaires chez les personnes non traitées

1. Quelles sont les données disponibles sur la doxycycline en prévention des infections bactériennes sexuellement transmissibles ?

1.1. Données d'efficacité sur la morbi-mortalité et la qualité de vie

En l'état actuel des avancées de la recherche, il n'existe pas de données d'efficacité de la doxycycline en prévention des infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, ni le fardeau liés à ces maladies.

1.2. Données d'efficacité sur l'incidence

1.2.1. Données d'efficacité en post-exposition chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et chez les femmes trans⁴

Dans l'essai ANRS IPERGAY évaluant l'efficacité de la PrEP-VIH chez des HSH multipartenaires en France et au Canada, une sous-étude randomisée en ouvert a été menée pour comparer le délai de survenue d'un 1er épisode d'IST bactérienne chez 232 volontaires sans ou avec prise de doxycycline en post-exposition (TPE-Doxy), en monodose de 200 mg idéalement dans les 24 h (et jusqu'à 72 h au plus tard) suivant un rapport sexuel sans préservatif. Au total, 73 participants ont développé une nouvelle IST bactérienne au cours du suivi : 28 dans le groupe TPE-Doxy (probabilité cumulative à 9 mois d'une 1ère IST en ITT : 22 % ; IC 95 % : 15 – 32 %) et 45 dans le groupe sans TPE-Doxy (42 %, IC 95 % : 33 – 53 % ; p = 0,007). La probabilité de survenue d'une première IST était plus faible chez les participants sous TPE-Doxy que chez ceux qui n'en prenaient pas (hazard ratio ou rapport de risque [HR] 0,53 ; IC 95 % : 0,33–0,85 ; p = 0,008). La doxycycline réduisait de 73% la survenue d'un 1er épisode de syphilis (HR 0,27 ; IC 95 % : 0,07 – 0,98 ; p = 0,047) et de 70% pour une 1ère infection à *C. trachomatis* (HR 0,30 ; IC 95 % : 0,13 – 0,70 ; p = 0,006) dans le groupe TPE-Doxy par rapport au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la survenue d'infection à *N. gonorrhoeae* (HR 0,83 ; IC 95% 0,47-1,47) (1). À noter que l'intervalle de confiance était large concernant la syphilis (0,07 – 0,98) compte tenu du faible nombre d'infections observées dans les deux groupes (13 cas au total, 10 dans le groupe témoin et 3 dans le groupe TPE-Doxy).

Dans l'étude DoxyPEP menée chez des HSH et des femmes trans sous PrEP-VIH ou vivant avec le VIH (PVVIH) suivis en centre de santé sexuelle et en clinique spécialisée dans la prise en charge du VIH aux États-Unis, la prise de doxycycline en prophylaxie post-exposition (TPE-Doxy) en monodose

4 On parle de femme trans pour désigner une personne qui s'identifie dans le genre féminin, alors qu'elle a été assignée homme à la naissance.

de 200 mg dans les 72 h après un rapport sexuel sans préservatif réduisait de deux tiers l'incidence cumulée des trois IST bactériennes (syphilis, *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*) comparée au groupe sans doxycycline. Dans la cohorte des 327 participants sous PrEP-VIH, les risques relatifs (RR) étaient respectivement : *N. gonorrhoeae* : RR 0,45 (IC 95 % : 0,32 – 0,65) ; *C. trachomatis* : RR 0,12 (IC 95 % : 0,05 – 0,25) ; syphilis : RR 0,13 (IC 95 % : 0,03 – 0,59). Dans la cohorte des 174 PVVIH, les risques relatifs étaient respectivement : *N. gonorrhoeae* : RR 0,43 (IC 95 % : 0,26 – 0,71) ; *C. trachomatis* : RR 0,26 (IC 95 % : 0,12 – 0,57) ; syphilis : RR 0,23 (IC 95 % : 0,04 – 1,29) (13).

Dans l'étude ANRS DOXYVAC, menée en France entre janvier 2021 et juillet 2022, des HSH sous PrEP-VIH ont été randomisés pour recevoir de la doxycycline en prophylaxie post-exposition (TPE-Doxy) à la dose de 200 mg dans les 72 h suivant un rapport sexuel sans préservatif, ou ne pas recevoir de doxycycline. Les patients ont été testés pour *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* par PCR anale, pharyngée et urinaire à l'inclusion, puis tous les 3 mois ou en cas de symptôme. Les patients ont été testés pour la syphilis tous les 3 mois. Le critère d'évaluation principale pour le TPE-Doxy était l'incidence du premier épisode d'infection à *C. trachomatis* ou de syphilis. Sur les 545 patients analysés en ITT (sur les 556 patients randomisés), 183 n'ont pas reçu de doxycycline et 362 ont reçu le TPE-Doxy à l'inclusion. L'âge moyen des participants était de 40 ans, avec une médiane de 10 partenaires sexuels sur les 3 derniers mois, et une médiane de 2 IST dans les 12 derniers mois, pour un suivi médian de 14 mois (IQR 9-18). Les incidences d'un premier épisode d'infection à *C. trachomatis* ou de syphilis dans le bras TPE-Doxy et dans le bras sans doxycycline étaient respectivement de 8.8 /100 patients-année et de 53.2 /100 patients-année (aHR :0.17; IC 95 % : -0.12-0.26). Pour *C. trachomatis*, 24 infections ont été recensées dans le bras TPE-Doxy et 68 dans le groupe sans doxycycline soit aHR : 0.14 (IC 95% : 0.09-0.23). Pour la syphilis, 12 infections ont été recensées dans le groupe doxycycline et 27 infections dans le groupe sans doxycycline, soit aHR 0.21 (IC 95% : 0.11-0.41). Il y a eu une réduction modérée de la survenue d'une première infection à *N. gonorrhoeae* avec un aHR 0.67 (IC 95% 0.52-0.87) $p=0.0025$. Il n'y a pas eu de réduction de l'incidence des infections à *M. genitalium* dans le groupe TPE-Doxy par rapport au groupe contrôle. Un effet secondaire grave a été rapporté : un érythème pigmenté fixe. Ces données montrent une efficacité du TPE-Doxy en prévention des infections à *C. trachomatis* et de la syphilis, et une efficacité moindre en prévention des infections à *N. gonorrhoeae* (14, 72).

1.2.2. Données d'efficacité en pré-exposition chez les HSH et les femmes trans

Dans une étude menée en 2011 et 2012 à Los Angeles, 30 HSH et femmes trans vivant avec le VIH et traités au moins deux fois pour la syphilis depuis leur diagnostic de VIH ont été randomisés en un groupe de prise quotidienne de doxycycline à 100 mg pendant 36 semaines et un groupe contrôle avec incitation financière à ne développer aucune IST (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et syphilis). La diminution de l'incidence de chaque IST séparément n'a pas pu être démontrée, mais la PrEP-doxy réduisait le risque global de survenue d'une IST, malgré l'incitation financière dans le groupe contrôle, avec un Odds Ratio (OR, ou Rapport de Cotes) de 0,27 (IC 95 % : 0,09 – 0,83) par rapport aux patients du groupe contrôle ($p = 0,02$) (15).

D'autres études sont en cours dans cette population, ou en attente de publication. Il s'agit principalement d'études randomisées en ouvert comparant l'utilisation de la doxycycline quotidienne à l'absence d'intervention chez des HSH à risque élevé d'acquisition des IST. Elles sont listées ci-dessous :

Une étude randomisée ouverte a été menée pendant 48 semaines chez des HSH sous PrEP-VIH ayant un antécédent de syphilis, avec un groupe recevant la doxycycline 100 mg quotidiennement dès le début de l'étude, l'autre groupe la recevant à partir de la semaine 24. Les données ont été présentées lors de la CROI 2021 mais ne sont pas encore publiées, au 7 août 2023. La prophylaxie a réduit le taux de survenue des IST avec un Odds ratio (OR) de 0,18. L'intervalle de confiance était large compte tenu des faibles incidences d'IST au cours de l'étude, significatif pour *C. trachomatis* (10 cas dans le groupe différé et aucun dans le groupe prophylaxie immédiate), mais pas pour la syphilis (un seul cas dans le groupe différé), ni pour *N. gonorrhoeae* (8 cas dans le groupe différé contre 4 dans le groupe prophylaxie immédiate) (16).

Une autre étude est en cours au Canada, appelée DISCO trial (NCT04762134). Elle concerne 447 HSH randomisés dans trois bras : doxycycline quotidienne, doxycycline en post-exposition et groupe contrôle (17).

Une étude ouverte observationnelle est également en cours en Australie dans la cohorte Syphylaxis (18).

1.2.3. Données d'efficacité en pré-exposition ou en post-exposition chez les femmes cis

Bien que des données pharmacologiques sur la pénétration dans les muqueuses génitales soient encourageantes (19) aucune donnée sur l'efficacité d'une antibiothérapie par doxycycline en pré-exposition ou en post-exposition n'est disponible chez les femmes.

Un essai clinique (NCT04050540) a été mené au Kenya, évaluant l'efficacité de la doxycycline en post-exposition (TPE-Doxy) en monodose per os de 200 mg dans les 24 à 72 h après un rapport vaginal réceptif. Il s'agit d'une étude randomisée monocentrique chez 449 femmes cis sous PrEP-VIH, comparant une prise de doxycycline post-exposition aux soins courants. Il y a eu 109 nouvelles IST, 50 dans le bras PrEP-Doxy et 59 dans le bras contrôle, soit un RR 0.88 (IC 95% : 0.60-1.29) L'étude n'a pas permis de démontrer d'efficacité du TPE-Doxy pour prévenir une infection à *C. trachomatis* RR 0.73 (IC 95% 0.47-1.13) ni pour une infection à *N. gonorrhoeae* RR 1.64 (IC 95% 0.78-3.47). L'effet du TPE-Doxy sur la prévention de syphilis n'a pu être évalué, avec seulement 2 cas de syphilis au cours du suivi. Bien que les participantes aient déclaré une bonne observance (78%), les dosages dans les cheveux ont détecté la présence de doxycycline seulement chez 29% des participantes, suggérant que l'absence d'efficacité de la doxy observée chez les femmes pourrait être expliquée par une mauvaise observance. Cependant d'autres raisons de cette non-efficacité de la doxy doivent encore être explorées, par exemple liée à des particularités anatomiques ou physiologiques (20).

1.2.4. Synthèse des données d'efficacité

A ce jour, les études démontrant une efficacité individuelle de la prophylaxie des IST bactériennes par les antibiotiques avec les plus hauts niveaux de preuve concernent un schéma de type post exposition (TPE Doxy) (1, 13, 14). Pour cette raison, c'est cette seule modalité qui est envisagée dans cette recommandation. C'est dans la population des HSH et des femmes trans à haut risque d'IST qu'elle a montré cette efficacité

1.3. Données de résistance à la doxycycline

1.3.1. *N. gonorrhoeae*

D'après le Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques (CNR) des IST bactériennes, la résistance aux tétracyclines en France était stable mais relativement élevée jusqu'en 2015 avec 65 % de résistance globale dont 23,2 % de haut niveau (concentrations minimales inhibitrices (CMI) \geq 16 mg/L) (21).

Depuis 2018, la proportion des souches résistantes est presque inchangée avec 65,7 % de résistance de tous niveaux en 2021. Pour autant, le nombre de souches ayant développées un haut niveau de résistance parmi elles augmente et a atteint 37,7 % en 2021 (22).

L'analyse des souches de l'étude américaine DoxyPEP ne révèle pas d'augmentation significative des résistances chez des personnes sous PrEP-VIH prenant le TPE-Doxy. Les auteurs restent cependant prudents compte tenu du faible nombre souches avec données de CMI disponibles (44/256). Au départ, la résistance à la tétracycline existait sur 4 souches sur 15 (27 %). Par la suite, elle était observée sur 3 souches sur 13 (38 %) dans le bras TPE-Doxy versus 2 souches sur 16 (12 %) dans le bras sans doxycycline (13).

L'analyse des 78 souches de l'étude française DOXYVAC montre les résultats suivants : au départ, les 78 souches testées étaient résistantes ; lors du suivi, il existait une augmentation significative de la résistance de haut niveau à la tétracycline dans le bras TPE-Doxy : 11 souches testées sur 31 dans le bras TPE-Doxy (36 %) versus 5 sur 40 dans le bras sans Doxycycline (13% , $p = 0,043$). (71)

1.3.2. *C. trachomatis*

La détermination de la sensibilité de *C. trachomatis* aux antibiotiques n'est pas réalisée en routine. La méthode utilisée, qui fait intervenir la culture cellulaire, est fastidieuse et réservée aux laboratoires de recherche et au centre national de référence et n'a donc pas sa place dans les explorations courantes (21). Les méthodes de détermination des CMI ne sont ainsi pas standardisées, et les concentrations critiques cliniques pour les antibiotiques utilisés en pratique courante ne sont pas définies. La surveillance épidémiologique de l'évolution de la résistance de *C. trachomatis* à la doxycycline n'est donc pas en théorie aisée (23).

En pratique, la sensibilité diminuée aux cyclines n'a été que très rarement documentée dans des souches cliniques de *C. trachomatis*, sans support génétique caractérisé (24). En 2018, une étude réalisée par le Centre national de référence des IST bactériennes sur 24 souches réparties en six génotypes isolés ne trouvait pas de résistance à *C. trachomatis* avec des CMI comprises entre 0,03 et 0,125 mg/L (21). Une étude réalisée au Japon entre 2016 et 2017 sur 41 isolats de *C. trachomatis* trouvait des résultats similaires (25).

Une résistance aux cyclines a été décrite dans une espèce porcine de *Chlamydia*, *Chlamydia suis*, en lien avec la production d'une pompe d'efflux portée par la cassette de gène Tet(C). Cette résistance a pu être transférée horizontalement à *C. trachomatis* in vitro (26). In vitro, aucune modification génétique de la cible de l'antibiotique (ARNr 16S) n'a pu être trouvée malgré 30 passages en culture d'une souche de référence de *C. trachomatis* exposée à des concentrations sous-inhibitrices de tétracycline.

L'analyse de la séquence de l'ARNr 16S de 23 échantillons de *C. trachomatis* génotyp L, collectés au CNR des IST entre 2013 et 2017, chez neuf patients ayant développé une infection récurrente à *C. trachomatis* traitée par doxycycline, n'a pas détecté de mutation réduisant la sensibilité aux cyclines. La même analyse moléculaire réalisée sur 20 échantillons de *C. trachomatis* collectés chez des patients HSH participant à la sous-étude de TPE-Doxycycline au sein d'IPERGAY a montré des résultats similaires (27).

Dans l'étude DOXYVAC, quatre souches de *C. trachomatis* ont été analysées en culture cellulaire, toutes dans le bras sans doxycycline, sans résistance mise en évidence. Concernant les prélèvements positifs à *C. trachomatis*, 68/126 (54 %) ont été séquencés pour une recherche de résistance génotypique. Aucune mutation associée à la résistance n'a été mise en évidence dans le gène de l'ARNr 16S (huit prélèvements séquencés étaient dans le bras TPE-Doxy).(71)

Au total, si aucune résistance acquise à la doxycycline n'a été documentée à ce jour en France, l'utilisation de la doxycycline en prophylaxie des IST devra faire l'objet d'une surveillance ciblée de l'émergence de souches de sensibilité diminuée, donnée peu ou pas disponible dans les essais thérapeutiques à ce jour (28).

1.3.3. Syphilis

Le taux de résistance de *T. pallidum* à la doxycycline semble très faible en France. En effet, aucune mutation de résistance n'a été détectée dans une étude récente menée par le CNR des IST bactériennes entre 2017 et 2020 en France (29).

1.3.4. *Mycoplasma genitalium*

La doxycycline a une efficacité limitée contre *M. genitalium*, avec des taux de guérison microbiologique après traitement entre 30 et 45 %. Cependant, cette antibiothérapie permet le plus souvent de diminuer la charge bactérienne, raison pour laquelle elle peut être utilisée initialement lors d'un traitement « séquentiel » ou en cas d'échec de plusieurs lignes d'antibiothérapie (30).

Des résistances acquises à la doxycycline ont été décrites dans le monde, notamment chez des patients en échec thérapeutique causé par des souches multirésistantes (31).

En France, la résistance acquise à la doxycycline semble faible. Cependant, dans une étude récente menée chez des HSH avec des hommes sous PrEP-VIH et PrEP-Doxy, des mutations pouvant être associées à une résistance à la tétracycline étaient observées sur 12,5 % des souches testées (32).

1.3.5. Bactéries commensales

1.3.5.1. *Staphylococcus aureus*

Une récente étude présentée en communication orale à la CROI de Seattle à partir des données de l'essai américain DoxyPEP (28) montrait :

- une décroissance de 14 % de la colonisation oronasopharyngée à *S. aureus* dans le groupe TPE-Doxy
- une augmentation de 8 % de la résistance à la doxycycline dans le groupe TPE-Doxy

- pas de différence sur le taux de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Dans l'étude DOXYVAC, il n'y avait pas de différence entre les deux bras concernant le taux résistance à la méticilline de *S. aureus*. (71)

1.3.5.2. *Neisseria* spp.

Concernant les portages pharyngés de *Neisseria*, cette même étude (28) apportait les réponses suivantes :

- un fort taux de colonisation à l'enrôlement dans les 2 groupes (environ 85 %) et une absence de changement dans les deux groupes
- un pourcentage élevé de résistance à la doxycycline dans les deux groupes (environ 65 %) à l'enrôlement et une absence de changement de ce pourcentage dans le groupe TPE-Doxy

1.3.5.3. Entérobactéries productrices de BLSE

Dans l'étude DOXYVAC, il n'y avait pas non plus de différence de portage au niveau rectal entre les deux bras. (71)

1.3.5.4. *Streptococcus* spp.

Une étude post-hoc menée chez 19 participants montre une association entre l'utilisation de Doxycycline dans l'année précédant l'étude et la sensibilité des streptocoques à l'azithromycine. Ces données présentent cependant un niveau de preuve peu élevé (72)

1.3.5.5. Données de modélisation

Des données de modélisation montrent que des résistances croisées pourraient être sélectionnée suite à l'utilisation de Doxycycline, notamment une résistance à la méthicilline des *S. aureus* résistants à la tetracycline, de *S. pneumoniae* aux pénicillines, de *S. pyogenes* aux macrolides et à la Clindamycine, de *S. enterica* aux fluoroquinolones et de *K. pneumoniae* à la Ceftriaxone. Ces données présentent cependant un niveau de preuve peu élevé (73).

1.3.6. Synthèse des données d'antibiorésistance

Les études sur la Doxycycline et celles menées par le CNR ne rapportent pas de résistance des espèces cibles (*C. trachomatis*, *T. Pallidum*) à la Doxycycline. Étant exposées depuis longtemps à cette molécule, il est très peu probable qu'une résistance se développe.

La résistance de *N. gonorrhoeae* est importante en Europe et la Doxycycline n'est plus un antibiotique utilisable dans cette indication.

Il n'y a pour le moment pas de signal de résistance croisée induite par l'utilisation de Doxycycline, mais des études de modélisation incitent à la prudence à ce sujet.

Une surveillance ciblée de l'émergence de souches de *C. trachomatis*, *T. Pallidum* de sensibilité diminuée devrait donc accompagner toute utilisation de la Doxycycline en prévention des IST, que ce soit dans le cadre de la recherche ou de programme de prévention, de même qu'une surveillance des taux de résistance des bactéries commensales.

1.4. Données de tolérance

1.4.1. Effets indésirables de la doxycycline en prise prolongée

Les effets indésirables de la doxycycline en prise prolongée semblent ne pas différer de ceux rapportés en prise courte, mais les données sont moins importantes et ne reposent que sur les indications actuelles de la doxycycline prise au long cours : la prévention du paludisme et le traitement de l'acné, à la dose de 100 mg per os par jour pour un adulte sans insuffisance rénale (36).

1.4.2. Effets indésirables de la doxycycline en prise courte ponctuelle

Les effets indésirables de la doxycycline en prise courte sont bien connus. La première autorisation de mise sur le marché (AMM) date de 1982 en France et la première approbation aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) date de 1967. Les données sur cette molécule prise per os à une dose égale ou supérieure à 100 mg par jour sont donc nombreuses.

Les principaux effets indésirables rapportés sont les suivants :

- Très fréquents (10 % ou plus) : nausées, céphalées, rhume, symptômes grippaux
- Fréquents (1 à 10 %) : photosensibilité, éruption cutanée, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, xérostomie, arthralgies, rachialgies, anxiété, sinusite, congestion nasale, toux, vaginose bactérienne, mycose vulvo-vaginale, infection fongique, hypertension artérielle, élévation des transaminases (ASAT), élévation des lactates déshydrogénase (LDH), élévation de la glycémie, réaction anaphylactique
- Fréquence indéterminée (principales : liste non exhaustive) : ulcération œsophagienne, hypertension intracrânienne

Cette liste des effets indésirables n'est pas exhaustive : il est conseillé de se référer aux référentiels en cas de doute (ANSM pour la France, EMA pour l'Europe et Food and Drug Administration (FDA) pour les Etats-Unis) (33–35).

Il n'a pas été retrouvé d'étude sur les effets indésirables de la Doxycycline en prise courte répétée, mais il est possible que cette modalité de prise puisse entraîner une sensibilisation et majorer le risque d'effet indésirable cutané, notamment d'érythème pigmenté fixe.

1.5. Interactions médicamenteuses et contre-indication

1.5.1. Interactions avec les antirétroviraux (ARV) pris en prévention du VIH (PrEP-VIH)

Il ne semble pas exister d'interactions médicamenteuses entre la doxycycline et les molécules ténofovir-emtricitabine autorisées dans la PrEP-VIH en France, mais les données sont limitées aux essais cliniques évaluant la prise de doxycycline chez des patients usagers de la PrEP-VIH et aux rares déclarations retrouvées dans les bases de pharmacovigilance concernant cette co-administration (36).

1.5.2. Interactions avec les ARV pris en traitement du VIH

Un risque modéré d'interaction médicamenteuse entre la doxycycline et les ARV inducteurs enzymatiques agissant via le cytochrome P450 peut être suspecté, à savoir la NEVIRAPINE, l'ETRAVIRINE, l'EFAVIRENZ et le RITONAVIR. Cette interaction pourrait entraîner une diminution de la demi-vie de la doxycycline et donc une réduction de son efficacité (37).

Il ne semble pas exister d'interaction médicamenteuse entre la doxycycline et les autres traitements actuels utilisés pour le traitement du VIH, mais les données sont limitées aux déclarations retrouvées dans les bases de pharmacovigilance et à une unique étude pharmacocinétique (38).

1.5.3. Interactions avec les autres classes thérapeutiques

Il existe des interactions connues et documentées entre la doxycycline et d'autres molécules, qui sont à prendre en compte (39) :

- **Contre-indications : rétinoïdes (acitrétine, étrétinate, isotrétinoïne, trétinoïne, vitamine A). La co-administration de doxycycline et de rétinoïdes peut entraîner un risque d'hypertension intracrânienne.**
- Interactions majeures : vaccins vivants (BCG, vaccin vivant anticholérique, vaccin vivant antityphoïde), levokétoconazole, lomitapide, méthoxyflurane, mipomersen, pexidartinib.
- Principales interactions modérées à prendre en compte (liste non exhaustive) : antivitamines K (AVK), dérivés de l'ergot de seigle, digoxine, méthotrexate, ciclosporine, autres médicaments photosensibilisants, autres médicaments inducteurs enzymatiques, autres médicaments exposant au risque de diarrhées, autres médicaments exposant au risque de colite pseudomembraneuse, autres médicaments exposant au risque de candidose, médicaments exposant à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle ou organique.

Ces précautions ne sont pas exhaustives et il est conseillé de se reporter aux référentiels en cas de doute (ANSM pour la France, FDA pour les États-Unis).

1.5.4. Interactions avec le tabac et les substances psychoactives

La prise d'alcool en association avec la doxycycline semble diminuer l'efficacité de la doxycycline chez les patients consommant de l'alcool de façon chronique en favorisant son élimination. Ce mécanisme semble lié à l'induction enzymatique hépatique liée à l'alcool (40).

Il ne semble pas exister d'interaction significative entre la doxycycline et le tabac.

Il n'existe pas de données solides quant à l'existence ou non d'interactions significatives entre la doxycycline et le cannabis.

Il n'existe pas de données solides quant à l'existence ou non d'interactions significatives entre la doxycycline et les autres produits psychoactifs, notamment ceux utilisés dans les pratiques de « chemsex » (39).

1.6. Grossesse et allaitement

1.6.1. Grossesse

La prise de doxycycline durant la grossesse à partir de 18 semaines n'est pas recommandée, en raison d'un risque de coloration des dents de lait du fœtus par chélation du cuivre. La prise de doxycycline avant 18 semaines de grossesse reste débattue, possible selon certaines recommandations, contre-indiquée selon d'autres en raison d'un manque de données. Le risque de tératogénicité est considéré comme peu probable, mais les données sont limitées et ne permettent pas d'exclure complètement ce risque. En particulier, la prise répétée ou continue de doxycycline durant la grossesse est peu documentée et ne peut donc pas être recommandée (34,41) .

1.6.2. Allaitement

La prise de doxycycline durant l'allaitement en prise ponctuelle est débattue : elle est possible selon certaines recommandations mais contre-indiquées selon d'autres, en raison d'une transmission materno-infantile non négligeable par le lait maternel. La prise répétée ou continue de doxycycline durant l'allaitement est peu documentée et ne peut donc pas être recommandée (34,42).

1.7. Données d'utilisation actuelle

L'attente des utilisateurs et utilisatrices de PREP-VIH et des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) multipartenaires est importante (42,43). Au Royaume-Uni, en Australie et aux Pays-Bas, jusqu'à 10 % des HSH sous PREP-VIH rapportent une automédication préventive par doxycycline malgré le faible niveau de preuve disponible et l'absence de recommandations dans leur pays (44–46).

En France, en 2016, dans l'étude TPE-Doxy ancillaire de l'essai IPERGAY, 5 participants du bras contrôle sur 440 reportaient l'usage de la doxycycline en usage préventif, soit 1 % (1). Aucune étude sur les usages récents en France ne permet d'estimer les usages actuels de TPE-Doxy ou PrEP-Doxy.

1.8. Données d'observance et changements comportementaux

1.8.1. Acceptabilité

1.8.1.1. Des prescripteurs

Dans une étude américaine datant de 2020, moins de la moitié des prescripteurs (43,4 %) étaient d'accord pour prescrire de la doxycycline en prophylaxie, avec une préférence pour la prescription de TPE-Doxy (52,4 %) plutôt que de PrEP-Doxy quotidienne (40,1 %) (47). Aucune étude similaire n'a été identifiée en France.

Les travaux concernant la prescription de la PrEP-VIH permettent cependant d'identifier des freins applicables à la prophylaxie IST. Dans une enquête en ligne menée en France de fin décembre 2018 à fin juillet 2019 auprès de 487 médecins généralistes, la moitié déclaraient que la PrEP-VIH favorisait la prise de risque et 30 % qu'elle était déresponsabilisante (48). Les médecins abordant le plus facilement les questions de santé sexuelle étaient ceux qui avaient la meilleure perception de la PrEP-VIH. Or, la santé sexuelle reste le sujet le plus difficilement abordé en consultation (49). Ces éléments peuvent permettre de prédire une acceptabilité de la prophylaxie par doxycycline non homogène et une appropriation plus aisée par les professionnels déjà familiarisés avec les problématiques de santé sexuelle.

1.8.1.2. Des patients

Des enquêtes en ligne aux États-Unis et en Australie montrent une bonne acceptabilité de cette intervention auprès des populations HSH diagnostiquées d'une IST au cours des 12 derniers mois (42) ou ayant déjà eu recours à la PrEP-VIH (47). Ce sont ces populations qui ont, en France, le recours le plus fréquent au dépistage des IST (50), notamment à travers le suivi PrEP-VIH. Cette acceptabilité théorique n'a cependant pas été confrontée à la mise à disposition effective de la prophylaxie par Doxycycline. La peur du jugement des pairs apparaît comme une crainte faiblement exprimée dans l'étude de Parks de 2020 (47). Il est peu probable que la norme sociale agisse comme un frein à l'utilisation de cet outil en France. Aucune étude ne permet cependant de conclure qu'elle pourrait agir comme un levier.

1.8.2. Observance

Dans l'essai IPERGAY, les participants du groupe TPE-Doxy ont utilisé une médiane de 6,8 comprimés de doxycycline 100 mg par mois (écart interquartile, ou Interquartile Range [IQR] 280 – 1450), soit l'équivalent de 3 prises et demie d'une monodose de 200 mg (1). Dans l'étude de Luetkemeyer et al., 86 % des participants du groupe intervention ont déclaré avoir pris la doxycycline de façon régulière (toujours ou souvent) dans les 72 h après un rapport anal ou vaginal non protégé, et 71 % ont déclaré n'avoir jamais oublié leur prise de doxycycline après un rapport non protégé. Le nombre médian de doses de doxycycline prises après un rapport anal ou vaginal non protégé par mois était estimé à 4 doses par participant (13).

En dehors du cadre des essais cliniques la mise à disposition de la TPE-Doxy étant récente et limitée géographiquement, il n'existe pas de données sur l'observance en vie réelle.

Dans l'essai DoxyVac, l'observance rapportée était stable sur les douze mois de l'étude, atteignant environ 80 % (IC 95 % : 74 – 81 %). Les prises ont été réalisées dans la fenêtre d'efficacité communiquée (médiane : 27h, IQR : 5 – 33). Dans cet essai, 1 % des participants ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires ou de crainte d'effets secondaires (14, 72).

L'acceptabilité et l'observance dans le temps chez des populations moins sélectionnées que celles des essais cliniques sont peu documentées à l'heure actuelle.

1.8.3. Changements comportementaux

Dans la sous-étude d'IPERGAY étudiant la réduction d'incidence d'IST par le TPE-Doxy, le nombre de partenaires sexuels, de rapports sexuels et de pénétrations anales non protégées était similaire entre les deux groupes (1). Une légère diminution de l'usage du préservatif a été paradoxalement notée dans le groupe contrôle au cours de l'étude. Les difficultés à généraliser les observations comportementales à partir des populations sélectionnées dans les essais ont cependant été illustrées lors de la mise en place de la PrEP-VIH : des changements comportementaux n'ayant pas été identifiés lors des essais ont été constatés lors du passage à l'échelle de l'intervention en vie réelle, hors essais cliniques contrôlés (51).

Au-delà des essais d'efficacité, les essais d'implémentation sont trop rares pour évaluer l'applicabilité et les bénéfices populationnels de cette démarche de réduction des risques dans une population dont les comportements sexuels sont en évolution.

1.9. Données d'efficacité populationnelle

Une modélisation américaine de 2020 estimait que la prise d'un TPE-Doxy par 20 % des hommes appartenant aux « minorités sexuelles » de Philadelphie, avec une observance de 80 % et un usage non modifié du préservatif, réduirait l'incidence cumulée de la syphilis à dix ans de 10 % (52). Sous l'hypothèse d'une prise par 100 % des HSH avec une adhésion parfaite, la réduction d'incidence serait alors de 55 %. Une modélisation plus ancienne réalisée sur des données australiennes suggérait que le ciblage du TPE-Doxy sur ceux des HSH ayant le plus de partenaires (20 et plus au cours des 6 derniers mois) serait aussi efficace qu'une couverture plus large dans cette population (53). Le ciblage des populations dans laquelle l'épidémie est la plus active suffirait à réduire l'impact de l'infection au sein de la communauté.

Les travaux menés ne permettent en revanche pas de conclure sur l'impact sociétal d'un TPE-Doxy disponible exclusivement dans la population HSH sur l'épidémie de syphilis. En France, la syphilis étant diagnostiquée à 79 % au sein de la communauté HSH (11) nous pouvons poser l'hypothèse que la réduction de l'incidence au sein de cette population entraînerait un bénéfice sur le fardeau global de la syphilis.

Aucune étude de l'effet populationnel du TPE-Doxy sur les infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae* n'a été identifiée. Considérant l'excédent de fardeau (*N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*) et de prévalence (*N. gonorrhoeae*) chez les femmes, il n'est pas possible d'appliquer à ces deux bactéries le même raisonnement qu'à la syphilis. La mise à disposition du TPE-Doxy pourrait réduire de manière relative le fardeau des infections dans le sous-groupe HSH, mais le poids initial supporté par la population masculine étant très bas, cette réduction serait négligeable en valeur absolue et d'un point de vue populationnel.

Dans l'étude ERAS, 20 % des HSH séronégatifs enquêtés déclaraient une orientation non homosexuelle, suggérant des rapports sexuels possibles avec des femmes ; 68 % déclaraient avoir été dépistés pour au moins une IST autre que le VIH au cours des 12 derniers mois (54). Cette pratique de dépistage régulier permet d'identifier les infections récentes et les soigner, ce qui évite les complications et réduit la diffusion bactérienne. Une modélisation australienne démontrait d'ailleurs l'effet levier du déploiement de la PrEP-VIH sur le contrôle de l'épidémie des infections à *N. gonorrhoeae* par un dépistage régulier des populations fortement exposées (55). Plus la population susceptible d'utiliser la TPE-Doxy sera proche de la population utilisant la PrEP-VIH, plus l'effet sur les complications des infections sera faible, en particulier pour la syphilis dont le traitement prévient de façon efficace les éventuelles complications (11).

Des travaux de recherche interrogeant spécifiquement l'effet populationnel d'une TPE-Doxy ciblée sur des sous-groupes de population en France sont nécessaires pour pouvoir conclure plus précisément sur l'effet global d'une telle intervention.

D'un point de vue individuel, le TPE-Doxy offre un potentiel d'amélioration de l'autonomie dans la gestion de sa protection face aux IST pour les personnes pouvant en bénéficier ;

Concernant la capacité du TPE-Doxy à réduire la survenue de nouvelles infections, les travaux de M.W. Traeger et al. ont été présentés à la CROI 2023. Les auteurs ont réalisé une simulation de ce que donneraient les résultats de l'étude DoxyPEP dans leur cohorte de 10 562 patients HSH suivis en clinique de prise en charge des IST. La simulation montrait que :

- Le TPE-Doxy des PVVIH et des usagers de PrEP-VIH aurait permis en traitant 68 % de la cohorte HSH d'éviter 60 % des cas d'IST survenus dans cette cohorte
- Le TPE-Doxy des hommes ayant eu une IST au cours de 2 derniers mois aurait permis en traitant 14 % des HSH d'éviter 23 % des nouvelles contaminations
- Le TPE-Doxy proposé après un épisode d'IST aurait permis en traitant 41 % de la population d'éviter 42 % des infections (56)

En termes de santé publique, le TPE-Doxy devrait permettre d'atteindre les enjeux de réduction de la transmission des IST bactériennes dans la population HSH, mais ne permettrait pas d'assurer le même effet en population générale.

À partir des travaux cités dans les paragraphes précédents, il est possible d'estimer qu'une mise à disposition du TPE-Doxy aux populations HSH multipartenaires aurait :

- Au sein de la population HSH :
 - un potentiel d'impact relatif élevé en réduisant la survenue d'épisodes symptomatiques et modifiant la dynamique épidémique au sein de réseaux sexuels
 - un potentiel d'impact absolu faible pour les infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae*, le fardeau de l'infection étant bas
 - un potentiel d'impact absolu important pour l'infection sur la dynamique globale de l'épidémie de syphilis et sur le fardeau des épisodes symptomatiques, mais faible sur le fardeau des complications de la pathologie, celle-ci étant relativement bien dépistée dans cette population
 - un potentiel d'impact inconnu sur la norme préventive au sein de la communauté HSH multipartenaire

- un bénéfice communautaire potentiel sur l'incidence des infections au sein de la communauté HSH multipartenaire ; ce bénéfice sera le plus important pour la syphilis, sera faible pour *N. gonorrhoeae* en raison des taux de résistance enregistrés en France et ne permettra qu'une réduction faible des infections à *C. trachomatis* ;
 - un bénéfice communautaire potentiel mais faible sur le fardeau de ces infections (qui sont rapidement prises en charge dans la communauté HSH multipartenaire)
- Au sein de la population générale :
- un potentiel d'impact relatif et absolu négligeable sur le fardeau et la dynamique globale des épidémies à *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*
 - un potentiel d'impact relatif et absolu important sur le fardeau et la dynamique de l'épidémie de syphilis, sous réserve d'une utilisation importante au sein d'une population non-utilisatrice de la PrEP-VIH
 - un bénéfice en population générale inconnu, mais estimé à très faible, le poids du fardeau de ces infections étant porté très majoritairement par une population féminine

1.10. Recommandations internationales

Plusieurs recommandations de bonnes pratiques professionnelles documentées et parfois gradées ainsi que des prises de position (« position papers ») sur l'utilisation de la doxycycline en prévention pré-exposition ou post-exposition des infections sexuellement transmissibles bactériennes existent désormais. On peut en résumer les préconisations en distinguant un point de vue américain, recommandant le TPE Doxy chez les HSH et les femmes trans à risque d'IST, assorti du cadre restrictif implicite de la « prise de décision partagée », ramenant de facto cette mesure à un bénéfice largement individuel ; et un point de vue « non-américain », ne recommandant pas le TPE Doxy chez les HSH et les femmes trans mais en ouvrant la possibilité dans le cadre de la « prise de décision partagée » chez les membres les plus à risque de ces populations. Le résultat peut sembler identique mais la philosophie « non américaine » tend à considérer une recommandation comme un instrument de santé publique tout en actant qu'elle ne doit pas obérer la possibilité d'une mesure de protection individuelle efficace.

Tableau 1 : Avis de sociétés savantes / Prises de position

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résumé de la prise de position
San Francisco Population Health Division, USA, 2022 (57)	Health Update Doxycycline Pos Exposure Prophylaxis Reduces Incidence of Sexually Transmitted Infections	<p>1) TPE-Doxy recommandée : hommes cis et femmes trans ayant eu 1 IST dans l'année et des rapports anaux ou oraux avec un partenaire homme cis ou femme trans dans l'année.</p> <p>2) TPE-Doxy proposée en décision partagée : hommes cis, hommes trans et femmes trans avec multiples partenaires hommes cis ou femmes trans dans l'année, y compris s'ils n'ont jamais eu d'IST.</p>
BASHH, UK, 2022 (58)	BASHH updated position statement on doxycycline as prophylaxis for sexually transmitted infections	TPE-Doxy non recommandée en l'état actuel des connaissances.
CDC, USA, 2024 (59)	CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Post-exposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024	TPE-Doxy recommandé dans le cadre d'une prise de décision partagée médecin / patient pour les HSH et les femme trans ayant eu au moins un épisode de syphilis ou d'IST à Chlamydia trachomatis ou Neisseria gonorrhoeae dans l'année précédente. Une réévaluation tous les 3 à 6 mois est recommandée.
German STI Society, Allemagne, 2023 (74)	Position statement of the German STI Society on the prophylactic use of doxycycline to prevent STIs	Recommandation contre l'utilisation large du TPE-Doxy, mais possible utilisation au cas par cas.
Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM), Australie, 2024 (75)	Australian consensus statement on doxy-PEP for the prevention of syphilis, chlamydia and gonorrhoea among gay, bisexual and other men who have sex with men	<p>Possible utilisation pour les HSH à risque élevé de Syphilis.</p> <p>Désaccord sur l'indication pour les autres IST.</p> <p>Recommandation d'utilisation sélective et non à large échelle.</p>

Tableau 2 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Grant JS et al. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections, 2020 (60)	Revue de littérature	Examiner l'état actuel des recherches, manque de connaissances, et perspectives autour de l'utilisation de la doxycycline en prophylaxie de la syphilis et des autres IST bactériennes comme <i>C. trachomatis</i> et <i>N. gonorrhoeae</i>	HSH VIH+, HSH et femmes trans sous PrEP-VIH	Diagnostic d'IST sur n'importe quel site	Deux essais cliniques randomisés de courte période évaluant la prophylaxie par doxycycline ont retrouvé une haute efficacité. Cinq autres essais cliniques sont en cours de développement. Les études diffèrent par leur design, la population étudiée, les critères de jugement, et les mesures de sûreté. La prophylaxie par doxycycline est prometteuse. Davantage de données et des données plus robustes sont requises sur l'efficacité, les populations cibles, l'acceptabilité, la compensation du risque comportemental, la dose de doxycycline, les modalités de prises, la sûreté à long terme, l'antibiorésistance, le rapport coût-efficacité, et le rapport bénéfice-risque.

Tableau 3 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats
Molina JM 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, 2018 (1)	Essai clinique randomisé 1:1 en ouvert. Groupe traitement : prise unique de 200 mg de doxycycline orale dans les 24 h après un rapport non protégé. Sans dépasser la prise de 6 cp/semaine .	HSH inclus dans l'essai IPERGAY évaluant l'efficacité de la PrEP-VIH	Groupe témoin : absence de TPE-Doxy	délai de survenue d'une 1ère IST (syphilis, <i>C. trachomatis</i> ou <i>N. gonorrhoeae</i>)	232 participants (n=116 dans le groupe TPE-Doxycycline et n=116 dans le groupe sans TPE) ont été suivis pendant une durée médiane de 8-7 mois (IQR 7-8-9-7). Les participants du groupe TPE-Doxy ont utilisé une médiane de 6.8 cp de doxycycline par mois (IQR 280-1450). 73 participants ont présenté une nouvelle IST au cours du suivi, 28 dans le groupe

					<p>TPE-Doxy (en ITT probabilité cumulative à 9 mois d'une 1ère IST : 22 %, IC 95 % : 15-32) et 45 dans le groupe sans TPE-Doxy (42 %, 33-53 ; test logarithmique $p=0,007$). La survenue d'une première IST était plus faible chez les participants sous TPE-Doxy que chez ceux qui n'en prenaient pas (hazard ratio [HR] 0,53 ; 95 % CI 0,33-0,85 ; $p=0,008$). Des résultats similaires ont été observés pour l'apparition d'un premier épisode d'infection à <i>C. trachomatis</i> (HR 0,30 ; 95 % CI 0,13-0,70 ; $p=0,006$) et de syphilis (0,27 ; 0,07-0,98 ; $p=0,047$) ; pour un premier épisode d'infection à <i>N. gonorrhoeae</i>, les résultats ne différaient pas significativement (HR 0-83 ; 0-47-1-47 ; $p=0-52$). Aucune séroconversion au VIH n'a été observée, et 72 (71 %) des 102 IST étaient asymptomatiques. Les taux d'événements indésirables graves étaient similaires dans les deux groupes d'étude. Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été signalés chez 62 (53 %) participants du groupe TPE-Doxy et 47 (41 %) du groupe sans TPE ($p=0-05$).</p>
<p>Bolan RK et al. Doxycycline Prophylaxis to Reduce Incident Syphilis among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men Who Continue to Engage in High-Risk Sex: A Randomized,</p>	<p>Essai clinique randomisé. Groupe traitement : prise quotidienne de 100 mg de doxycycline pendant 36 semaines. 6 visites</p>	<p>HSH VIH+ ayant acquis la syphilis deux fois ou plus depuis leur diagnostic de VIH</p>	<p>Groupe témoin : gestion de la contingence (contingence management CM) avec paiement incitatif pour ne pas acquérir d'IST Plus clair si on parle d'incitation financière</p>	<p>Diagnostic de syphilis, <i>C. trachomatis</i> ou <i>N. gonorrhoeae</i></p>	<p>Les patients du groupe doxycycline étaient significativement moins susceptibles d'être testés positifs pour une IST bactérienne (<i>C. trachomatis</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>, syphilis) sélectionnée au cours des 48 semaines de suivi (OR : 0,27 ; CI : 0,09-0,83) par rapport aux patients du groupe CM ($p = 0,02$). Il n'y avait pas de différences</p>

Controlled Pilot Study, 2015 (15)			pour rester exempt d'IST		significatives de comportement à risque déclaré entre les groupes doxycycline et CM au cours du suivi.
Luetkemeyer et al. Post-exposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med, 2023 (13)	Essai clinique randomisé. Groupe traitement : prise de 200 mg de doxycycline dans les 72h après rapport sexuel sans préservatif.	HSH sous PrEP-VIH et HSH PVVIH (2 cohortes distinctes)	Groupe témoin : pas de placebo.	Diagnostic de syphilis, C. trachomatis et N. gonorrhoeae	Les incidences des trois IST évaluées étaient plus faibles avec la doxycycline que dans le groupe témoin. Cohorte PrEP-VIH : N. gonorrhoeae : RR de 0,45 (IC 95 % ; 0,32 – 0,65) ; C. trachomatis : RR de 0,12 (IC 95 % ; 0,05 – 0,25) ; syphilis : RR 0,13 (IC 95 % ; 0,03 – 0,59). Cohorte PVVIH : N. gonorrhoeae : RR de 0,43 (IC 95 % ; 0,26 – 0,71) ; C. trachomatis : RR de 0,26 (IC 95 % ; 0,12 – 0,57) ; syphilis : RR 0,23 (IC 95 % ; 0,04 – 1,29). Parmi les participants ayant eu une culture de N. gonorrhoeae : une résistance à la tétracycline a été retrouvée chez 5 des 13 N. gonorrhoeae cultivés dans le groupe doxycycline, et chez 2 des 16 cultivés dans le groupe témoins.
Carveth-Johnson T et al. Doxycycline use in MSM taking PrEP, 2018 (61)	Épidémiologique observationnelle. Questionnaire.	HSH sous PrEP-VIH	Non	Prise déclarée d'antibiotique en prévention des IST	Huit patients sur 106 ont déclaré une prise d'antibiotique. Modalités de prises : 4 quotidienne, 2 autour d'un rapport, 2 quotidienne et autour d'un rapport. Type d'antibiotique : 5 doxycycline, 1 doxycycline et amoxicilline, 2 non connus.
Chow EPF et al. Use of doxycycline prophylaxis among gay and bisexual men in Melbourne, 2019 (45)	Epidémiologique observationnelle. Questionnaire.	HSH sous PrEP-VIH	Non	Prise déclarée de doxycycline en prévention des IST	105 patients sur 1065 ont déclaré une prise de doxycycline sur le dernier mois. Les patients usagers de drogues intra-veineuses (UDIV) avaient plus fréquemment recours à la doxycycline prophylactique.

<p>Kohli M et al. Choice of antibiotics for prophylaxis of bacterial STIs among individuals currently self-sourcing, 2022 (43)</p>	<p>Epidémiologique observationnelle. Questionnaire.</p>	<p>HSH</p>	<p>Non</p>	<p>Prise déclarée d'antibiotique en prévention des IST</p>	<p>308 patients sur 1520 avaient entendu parler d'antibioprophylaxie en prévention des IST. 28 ont déclaré avoir pris un antibiotique en prévention des IST sur les 12 derniers mois. Les patients non VIH et non utilisateurs de PrEP-VIH ont rapporté moins de prises d'antibiotiques que les patients VIH+ (18/933 vs 11/160) et que les patients utilisateurs de PrEP-VIH (18/933 vs 26/421). 56 % ont déclaré avoir utilisé de la doxycycline, 18 % de l'azithromycine, 20 % de l'amoxicilline, 4 % du métronidazole, 16 % ne savaient pas quel antibiotique.</p>
<p>O'Halloran C et al. Factors associated with reporting antibiotic use as STI prophylaxis among HIV PrEP users: findings from a cross-sectional online community survey, 2019 (44)</p>	<p>Épidémiologique descriptive. Questionnaire.</p>	<p>HSH usagers de PrEP-VIH ou ayant essayé d'obtenir une PrEP-VIH</p>	<p>Non</p>	<p>Prise déclarée d'antibiotique en prévention des IST</p>	<p>167 patients sur 1856 ont déclaré une prise d'antibiotique en prévention des IST. Les facteurs associés à une prise d'antibiotique en prévention des IST étaient : plus de 4 partenaires avec un rapport sans préservatif sur les 6 derniers mois (12 % vs 5,6 %, adjusted odds ratio (aOR)=1,80; IC 95 % : 1,22 à 2,64), pratique du chemsex sur les 12 derniers mois (13 % vs 6,0 %, aOR=1,88 ; IC 95 % : 1,20 à 2,93) diagnostic d'IST sur les 12 derniers mois (12 % vs 6,6 %, aOR=1,54; IC 95 % : 1,08 à 2,18). Les variables non significatives dans l'analyse multivariée étaient l'ethnicité, l'âge, le lieu de résidence et la provenance de la prescription de PrEP-VIH.</p>
<p>Park JJ et al. Interest, Concerns, and Attitudes Among Men Who</p>	<p>Épidémiologique observationnelle. Questionnaire.</p>	<p>HSH / Professionnels de santé</p>	<p>Non</p>	<p>Attitude liée à l'utilisation de la doxycycline en</p>	<p>Chez les HSH : 67,5 % des 212 participants indiquaient qu'ils prendraient de la doxycycline (PrEP/TPE) si</p>

<p>Have Sex With Men and Health Care Providers Toward Prophylactic Use of Doxycycline Against Chlamydia trachomatis Infections and Syphilis, 2021 (47)</p>				<p>prophylaxie post ou pré-exposition des IST</p>	<p>proposée par un professionnel de santé. Une plus haute acceptabilité était retrouvée chez les usagers de PrEP-VIH et les patients ayant une histoire récente d'IST. Chez les professionnels de santé, 89,5 % exprimaient leur volonté de prescrire de la doxycycline (PrEP/TPE) si elle était recommandée par le CDC, mais seulement 43,4 % si elle n'était pas recommandée. Les patients et les professionnels de santé étaient préoccupés par les possibles résistances bactériennes.</p>
<p>Skjælaaen K et al. Sexually transmitted infections among patients attending a sexual assault centre: a cohort study from Oslo, Norway, 2022 (62)</p>	<p>Étude de cohorte prospective observationnelle.</p>	<p>Victimes d'agression sexuelle.</p>	<p>Non</p>	<p>Diagnostic d'IST au premier examen et aux consultations de suivi à 2, 5 et 12 semaines.</p>	<p>645 patients inclus (602 femmes, 43 hommes). Au premier examen : 8,4 % de C. trachomatis génital, 6,4 % de M. genitalium, 0,6 % de N. gonorrhoeae génital. La prévalence d'IST bactérienne diagnostiquée lors du suivi et possiblement liée à l'agression était de 3 % au total (2,5 % pour M. genitalium, 1,4 % pour C. trachomatis génital et 0,2 % pour N. gonorrhoeae génital). Cette prévalence ne changeait pas quand l'azithromycine n'était plus recommandée en janvier 2018. Il n'y a pas eu de cas de VHB, VHC, VIH ou Syphilis. Aucun facteur de risque spécifique lié à l'agression n'a été retrouvé.</p>
<p>Spinelli MA et al. Note: High interest in doxycycline for sexually transmitted infection post-exposure prophylaxis</p>	<p>Épidémiologique observationnelle. Questionnaires.</p>	<p>HSH et femmes trans usagers d'applications de rencontres</p>	<p>Non</p>	<p>Attitude liée à l'utilisation de la doxycycline en prophylaxie post ou pré-exposition des IST (1^o questionnaire). Intérêt</p>	<p>1301 réponses au premier questionnaire. 84 % des participants exprimaient de l'intérêt pour la doxycycline-TPE en prévention des IST. Sur les 480 ayant répondu au second</p>

(doxycycline-TPE) in a multi-city survey of men who have sex with men (MSM) using a social-networking app, 2019 (42)				pour participer à un essai clinique évaluant la doxycycline-TPE vs placebo (2 ^e questionnaire).	questionnaire, 86 % exprimaient leur volonté de participer à un essai clinique évaluant la doxycycline-TPE vs placebo. Les facteurs associés à un plus grand intérêt pour la doxycycline-TPE étaient l'ethnicité afro-américaine [AOR : 1,8 (IC 95 % : 1,1–3,1)] et l'ethnicité latino-américaine [AOR 1,7 (1,1–2,7)] vs l'ethnie blanche ; les relations sans préservatifs [AOR 1,9 (1,3–2,7)] ou avoir eu une IST [AOR 1,6 (1,1–2,4)]. L'intérêt ne différait pas en comparant le statut VIH ni l'utilisation de PrEP-VIH (hétérogénéité $p=0.86$).
Vanbaelen T et al. Prophylactic use of antibiotics for sexually transmitted infections: awareness and use among HIV PrEP users in Belgium, 2022 (63)	Epidémiologique observationnelle. Questionnaire.	Usagers de PrEP-VIH	Non	Connaissance et utilisation d'antibiotique en prévention des IST	187 participants. 54 (28,9 %) avaient entendu de l'antibioprophylaxie en prévention des IST, 21 (11,3 %) connaissaient quelqu'un usager d'antibioprophylaxie en prévention des IST, et 6 (3,2 %) rapportaient avoir utilisé un antibiotique pour eux-mêmes. Trois rapportaient prendre l'antibiotique uniquement après le rapport et 3 rapportaient prendre l'antibiotique avant et après le rapport. 2 avaient utilisé de la doxycycline, 1 de l'azithromycine, 1 de l'amoxicilline, et 2 ne savaient pas quel antibiotique avait été utilisé. 2 participants avaient utilisé un antibiotique dans le mois précédent, deux dans les 6 derniers mois, et deux plus d'un an auparavant.
Wilson DP et al. Chemoprophylaxis Is Likely to Be Acceptable and	Épidémiologique descriptive + qualitative. Questionnaire + focus groups	HSH	Non	Acceptabilité d'une prophylaxie en prévention de la syphilis	2095 réponses au questionnaire : 52,7 % indiquaient être favorables à l'utilisation d'une prophylaxie qui

<p>Could Mitigate Syphilis Epidemics Among Populations of Gay Men, 2011 (53)</p>					<p>permettraient de réduire leur chance d'acquérir la syphilis. 75,8 % seraient favorables si la prophylaxie pouvait aider à réduire les IST dans la communauté gay.</p>
---	--	--	--	--	--

Tableau 4 : Avis d'expert / Prises de position

Auteur, année, référence	Objectifs	Résumé de la prise de position
<p>Fairley CK et al. Doxycycline post-exposure prophylaxis: let the debate begin, 2018 (64)</p>	<p>Avis d'expert concernant la doxycycline en prévention de la syphilis.</p>	<p>Étant donnée l'absence de données sur les bénéfices populationnels et l'antibiorésistance, toute recommandation en faveur de la doxycycline en prophylaxie est prématurée. L'absence de recommandation n'empêchera cependant pas les cliniciens de prescrire de la doxycycline dans certaines circonstances individuelles, mais nous devrions nous servir de ces utilisations comme une opportunité pour définir avec précision les bénéfices et les risques de la doxycycline dans cette indication.</p>
<p>Golden MR et al. Preexposure Prophylaxis to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections in Men Who Have Sex With Men, 2015 (65)</p>	<p>Avis d'expert concernant les résultats de l'essai clinique de Bolan et al.</p>	<p>Avant d'envisager un essai clinique plus large, un certain nombre de questions doivent être abordées, incluant au minimum des revues de la littérature pour estimer les bénéfices et les risques au niveau individuel, incluant les effets sur le microbiome et les implications sanitaires de ces derniers, des modèles mathématiques dynamiques afin d'estimer les potentiels bénéfices et risques populationnels de cette intervention, le rapport coût-efficacité, et l'acceptabilité des populations</p>
<p>Celum C et al. Doxycycline for Sexually Transmitted Infection Prevention : Evolving Evidence and Implementation Perspectives, 2021 (66)</p>	<p>Avis d'expert concernant les essais cliniques menés sur la doxycycline en prévention des IST bactériennes et les études d'acceptabilité</p>	<p>Résumé factuel des données actuelles</p>

Siguier M et al. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections: Promises and Perils, 2018 (67)

Evaluer les bénéfices et risques de la doxycycline en TPE dans la sous étude Doxy de l'essai clinique IPERGAY

« Cependant, même si ces résultats sont encourageants, ils doivent être pris avec une grande prudence : les essais antérieurs sur la prophylaxie antibiotique n'ont montré que des bénéfices limités et transitoires et le suivi dans cette étude a été relativement court. De plus, la compensation des risques, bien qu'elle ne figure pas dans le présent rapport chez les participants déjà à risque très élevé, pourrait annuler les avantages précoces de cette intervention dans d'autres contextes et un suivi plus long est nécessaire. L'impact de l'utilisation de la doxycycline sur le microbiome reste à évaluer puisque la doxycycline pourrait être utilisée pour d'autres infections acquises dans la communauté bactérienne et pourrait sélectionner la résistance aux antibiotiques en dehors du domaine des IST. De plus, la prophylaxie antibiotique pourrait modifier la présentation des IST, prolonger la période d'incubation ou transformer les IST plus fréquemment en un état de portage avec des localisations extragénitales. Cependant, la plus grande crainte est de loin le risque de sélection et de dissémination de la résistance à la doxycycline parmi les CT et les TP, et trop peu de souches de CT (n = 4) et aucune de TP n'ont été testées dans cette étude pour la résistance à la doxycycline pour rassurer. L'émergence d'une résistance à la doxycycline chez les CT serait un désastre car elle représente le schéma thérapeutique privilégié avec un taux d'efficacité très élevé. Bien qu'aucune résistance stable à la doxycycline n'ait été signalée jusqu'à présent dans la CT chez l'homme, les souches de Chlamydia suis chez les porcs sont devenues très résistantes à la doxycycline à la suite de l'acquisition d'un plasmide (Tet)C codant pour une pompe à efflux, et cette résistance pourrait être transférée in vitro aux souches CT (9). De même, bien qu'aucune résistance à la doxycycline n'ait été trouvée in vivo dans les souches dex TP, cela reste une préoccupation théorique car une mutation ponctuelle unique dans le gène de l'ARNr 16 S (ARN, acide ribonucléique) pourrait sélectionner la résistance signalée chez d'autres bactéries (10).

Ainsi, avant que cette stratégie de TPE à la doxycycline puisse être recommandée, il serait essentiel de confirmer ces premiers résultats et d'analyser un grand nombre d'infections percées, principalement TP et CT, afin d'évaluer si une résistance à la doxycycline s'est développée. Ce ne sera pas une tâche facile puisque la TP ne peut pas être cultivée in vitro et seul le séquençage du génome pourrait identifier la résistance à la doxycycline. En outre, l'évaluation de la résistance à la CT in vitro nécessite une culture tissulaire et un séquençage du génome qui ne peuvent être effectués que dans des laboratoires spécialisés. Dans tous les cas, une telle stratégie de PPE avec de la doxycycline ne pourrait être considérée que comme une intervention temporaire dans une population ayant une incidence très élevée d'IST et devrait être arrêtée une fois que d'autres interventions sont en place, afin de réduire la probabilité de sélection d'une résistance qui pourrait prendre des années à se développer, longtemps après la fin d'un essai clinique.

Ces résultats soulignent la nécessité de favoriser la recherche sur les IST et en particulier la recherche de vaccins contre ces infections bactériennes ».

Tableau 5 : Études sur les résistances bactériennes

Auteur, année, référence	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats
Pitt R et al. Phenotypic antimicrobial susceptibility testing of <i>Chlamydia trachomatis</i> isolates from patients with persistent or successfully treated infections. <i>J Antimicrob Chemother</i> , 2018 (24)	Étude in vitro	Souches de <i>C. trachomatis</i> isolées de 13 cas infectés et guéris avec succès, et de 11 cas infectés non guéris	Azithromycine et doxycycline à différentes dilutions	Concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'azithromycine et de la doxycycline	La CMI de l'azithromycine était comparable pour les deux groupes de patients, mais la CMI de la doxycycline était au moins deux fois plus faible pour les isolats de patients traités avec succès.
Somani J et al. Multiple Drug-Resistant <i>Chlamydia trachomatis</i> Associated with Clinical Treatment Failure. <i>J Infect Dis</i> , 2000 (68)	Étude in vitro	Souches de <i>C. trachomatis</i> isolées de 3 patients, 2 en échec thérapeutique après traitement par azithromycine, et 1 étant l'épouse d'un des patients.	Test de susceptibilité in vitro et géotypage	CMI de l'azithromycine, la doxycycline et l'ofloxacine	Les 3 isolats ont montré une multi-résistance à la doxycycline, à l'azithromycine et à l'ofloxacine à des concentrations > à 4,0 micromol/mL.
Centre National de Référence des Infections Transmissibles bactériennes. Rapport annuel d'activités, 2020 (22)					
Takahashi S, Yasuda M, Wada K, Matsumoto M, Hayami H, Kobayashi K, et al. Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of <i>Chlamydia trachomatis</i> from male urethritis in Japan: Comparison with the first surveillance report. <i>J Infect Chemother</i> , 2022 (25)	Étude comparative	Souches de <i>C. trachomatis</i> isolées à partir de 26 hôpitaux. 41 souches isolées.	Comparaison avec le précédent rapport.	CMI de la ciprofloxacin, lévofloxacin, tosufloxacin, sitafloxacin, doxycycline, minocycline, érythromycine, clarithromycine, azithromycine et solithromycine	Les CMI (CMI90) de la ciprofloxacin, de la lévofloxacin, de la tosufloxacin, de la sitafloxacin, de la doxycycline, de la minocycline, de l'érythromycine, de la clarithromycine, de l'azithromycine et de la solithromycine étaient de 2 µg/ml (2 µg/mL), 1 µg/mL (0,5 µg/mL), 0,25 µg/mL (0,25 µg/mL), 0,125 µg/mL (0,063 µg/mL), 0,125 µg/mL (0,125 µg/mL), 0,25 µg/mL (0,25 µg/mL), 0,031 µg/mL (0,031 µg/mL), 0,25 µg/mL (0,125 µg/mL) et 0,016 µg/mL (0,008 µg/mL), respectivement. En résumé, ce projet de surveillance n'a identifié aucune souche

					<p>résistante aux fluoroquinolones, tétracyclines ou macrolides au Japon. De plus, la CMI de la solithromycine était favorable et inférieure à celle des autres agents antimicrobiens. Cependant, la CMI de l'azithromycine avait une valeur légèrement supérieure à celle rapportée dans le premier rapport de surveillance, bien que cela puisse se situer dans la marge d'erreur acceptable. Par conséquent, la sensibilité à l'azithromycine, en particulier, doit être surveillée désormais.</p>
<p>Suchland RJ et al. Horizontal Transfer of Tetracycline Resistance among Chlamydia spp. In Vitro. Antimicrob Agents Chemother, 2009 (26)</p>	<p>Etude in vitro</p>	<p>Souches de <i>C. trachomatis</i>, <i>C. suis</i> et <i>Chlamydia muridarum</i></p>		<p>Transfert de résistances à la tétracycline entre les différentes souches de chlamydia</p>	<p>La co-infection de cellules de mammifères avec une souche naturelle de <i>C. suis</i> résistante à la tétracycline et une souche de <i>C. muridarum</i> ou de <i>C. trachomatis</i> contenant des mutations sélectionnées codant pour la résistance à la rifampicine (rifampicine) ou à l'ofloxacine a facilement produit des clones recombinants doublement résistants qui ont démontré l'acquisition d'une résistance à la tétracycline. Le phénotype de résistance dans la descendance d'un <i>C. trachomatis</i> L2/ofl(R)-<i>C. suis</i> Le croisement R19/tet(R) résulte de l'intégration d'un fragment de 40 kb dans un seul opéron ribosomique d'un receveur, conduisant à une structure mérodiploïde contenant trois opérons d'ARNr. En revanche, un croisement entre <i>C. suis</i> R19/tet(R) et <i>C. muridarum</i> MoPn/ofl(R) a conduit à un événement classique de double croisement transférant 99 kb d'ADN de <i>C. suis</i> R19/tet(R) à <i>C. muridarum</i> MoPn/ofl(R). La résistance à la tétracycline a également été transférée à des souches cliniques récentes de</p>

					C. trachomatis. Des croisements réussis n'ont pas été obtenus lorsqu'une souche de Chlamydia caviae résistante à la rifampicine a été utilisée comme receveur pour les croisements avec C. suis ou C. trachomatis. Ces résultats fournissent une plate-forme pour une exploration plus approfondie de la biologie du transfert horizontal de gènes chez chlamydia tout en mettant en lumière les problèmes de santé publique potentiels générés par la possibilité d'acquisition d'une résistance à la tétracycline par les agents pathogènes humains du genre Chlamydia.
Le Roy C et al. Identification of 16S rRNA mutations in Mycoplasma genitalium potentially associated with tetracycline resistance in vivo but not selected in vitro in M. genitalium and Chlamydia trachomatis. J Antimicrob Chemother, 2021 (27)	Étude in vitro	Souches de C. trachomatis et M. genitalium	Sélection de mutants résistants à la tétracycline par passage en série dans un milieu contenant des concentrations sous-inhibitrices de tétracyclines ou de doxycycline	CMI de la tétracycline et de la doxycycline, analyse du gène 16S rRNA (cible moléculaire des tétracyclines)	Les CMI de la tétracycline et de la doxycycline sont restées inchangées, et l'analyse du gène 16S rRNA de C. trachomatis et M. genitalium n'a révélé aucune mutation. Cependant, 6 échantillons positifs pour M. genitalium présentaient une mutation potentiellement associée à une résistance à la tétracycline, sans notion de traitement antérieur à la tétracycline chez les patients porteurs
Sanchez A et al. Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in Treponema Pallidum Subspecies Pallidum from Patients with Early Syphilis in France. Acta Derm Venereol, 2020 (29)	Étude in vitro	Souches de T. pallidum issues d'écouvillonnage génitaux, anaux, pharyngés et cutanés chez 146 patients atteints de syphilis primaire en France	Recherche de mutations conférant des résistances à la doxycycline et aux macrolides par PCR et séquençage	Présence de résistances à la doxycycline ou aux macrolides	Une résistance aux macrolides a été détectée dans 85 % des isolats, mais aucune mutation conférant une résistance à la doxycycline n'a été détectée. Ces résultats confirment qu'en France, la résistance aux macrolides progresse. L'absence de résistance génomique à la doxycycline chez les souches de T. pallidum a également été confirmée.
Ken B Waites, Donna M Crabb, T Prescott Atkinson, William M Geisler, Li Xiao. Omadacycline Is Highly Active In Vitro against	Etude in vitro	10 souches de M. genitalium	Test de susceptibilité à différents antibiotiques	CMI à l'omadacycline, minocycline, tétracycline, doxycycline,	L'omadacycline était l'antibiotique le plus efficace in vitro, avec des CMI toutes inférieures à 0,5 micromol/mL. Les CMI n'étaient pas affectées par la résistance aux autres

Mycoplasma genitalium, Microbiol Spectr, 2022 (31)				moxifloxacine, lévofloxacine et azithromycine	antibiotiques, y compris la résistance à d'autres classes de tétracyclines.
Béatrice Berçot et al. ANRS IPERGAY Study Group. High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of Mycoplasma genitalium Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Pre-exposure Prophylaxis Trial. Clin Infect Dis, 2021 (32)	Essai clinique + étude in vitro	210 patients HSH inclus dans l'essai clinique IPERGAY	Présence de M. genitalium (PCR) dans les urines et sur écouvillonnage pharyngé et anal	Présence de résistance à l'azithromycine, aux fluoroquinolones et à la doxycycline chez les souches de M. genitalium isolées	La prévalence à J0 de M. genitalium sur l'ensemble des sites testés était de 10,5 % à J0 (6,3 % dans les urines, 4,3 % sur écouvillonnage anal, 0,5 % sur écouvillonnage pharyngé), et est restée inchangée à 6 mois, que la TPE-Doxy ait été utilisée ou non : 9,9 % sur l'ensemble des sites, dont 10,2 % avec la TPE-Doxy et 9,6 % sans. La résistance globale de M. genitalium à l'azithromycine et aux fluoroquinolones était de 67,6 % et 9,1 %, respectivement, sans différence entre les deux bras. Une mutation in vivo du gène 16S rRNA de M. genitalium pouvant être associée à une résistance aux tétracyclines a été observée dans 12,5 % des souches testées. En conclusion, la prévalence des infections à M. genitalium chez les HSH sous PrEP-VIH était haute, et son incidence n'a pas diminué par la prophylaxie par doxycycline, avec un taux similaire élevé de résistance à l'azithromycine et aux fluoroquinolones
Kenyon CR et al. Effects of Sexual Network Connectivity and Antimicrobial Drug Use on Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae, 2018 (69)	Propositions de conception d'études sur le développement de résistances des gonocoques liés à la connectivité des réseaux sexuels				

2. Quelles sont les indications de la doxycycline en traitement post-exposition ?

2.1. Quelles sont les indications chez les HSH et femmes trans multipartenaires ?

Les résultats des études d'une prescription quotidienne (PrEP-Doxy) ou au plus tôt et jusqu'à 72 heures après un rapport sexuel non protégé par un préservatif (TPE-Doxy) chez des HSH et des femmes trans multipartenaires régulièrement suivies (prévention ou traitement d'une infection VIH) montrent une réduction des portages ou infections à *C. trachomatis* et *T. pallidum* (1,15). La réduction de survenue des portages ou infections à *N. gonorrhoeae* pourrait être moindre en France qu'aux USA du fait d'une résistance plus fréquente de la bactérie aux tétracyclines en France (22).

Ces études ont concerné des hommes cis et des femmes trans sous PrEP-VIH ou vivants avec le VIH à haut risque d'IST. Les études chez les femmes cis n'ont pas montré d'efficacité. Les raisons de cette inefficacité sont probablement liées à une inobservance au TPE-Doxy mais d'autres raisons doivent être explorées. Il n'est donc pas possible d'extrapoler les données d'efficacité aux femmes cis, ni aux hommes trans ayant des rapports sexuels exclusivement anaux avec des hommes cis.

La réduction d'incidence dans une population régulièrement dépistée (par définition : celle dans laquelle le suivi du portage des IST est possible) ne signifie pas une réduction de la morbidité et des complications liées à ces bactéries en population générale, qui serait le critère de jugement le plus pertinent, conformément à l'objectif de l'Organisation Mondiale de la Santé (70). Les connaissances actuelles ne permettent pas d'établir un bénéfice individuel au traitement préventif plutôt que curatif du portage ou de l'infection à *C. trachomatis* et à *T. pallidum* chez des HSH par ailleurs régulièrement dépistés dans le cadre d'un suivi (PrEP-VIH ou infection VIH). Les données sont actuellement insuffisantes pour connaître l'effet de cette stratégie à l'échelle populationnelle sur la transmission du VIH ou la morbidité liée aux IST bactériennes à travers une réduction de leur circulation, notamment par le biais d'une réduction des formes tardives ou graves chez les partenaires. Il n'y a pas d'argument en faveur d'un effet de la prophylaxie par doxycycline sur le recours au dépistage ou aux soins de personnes qui seraient actuellement éloignées du système de santé. L'enjeu populationnel principal reste de proposer aux HSH multipartenaires un dépistage trimestriel des IST, avec un traitement de toute infection, portage, voire contage (diagnostic chez un partenaire) vis-à-vis de *C. trachomatis* et de la syphilis.

Les données manquent également pour déterminer le bénéfice populationnel lié à la diminution de formes graves/tardives chez les partenaires.

En conclusion, la prescription de TPE-Doxy présente un avantage personnel minime sur une population bien intégrée au système de soins et bénéficiant de dépistages répétés. En l'état des connaissances, elle ne présente cependant pas d'effet délétère justifiant l'application d'un principe de précaution absolu.

La prescription de TPE-Doxy pourrait avoir un potentiel effet communautaire sur l'incidence et la transmission à des populations plus éloignées du soin, uniquement évalué par modélisation à ce jour. Le coût organisationnel, écologique et comportemental de la mesure n'a pas encore été évalué.

Dans les études publiées, les participants étaient des hommes cis et des femmes trans ayant un risque très élevé d'IST : patients sous PrEP-VIH ou PVVIH ayant eu une IST dans les douze mois précédent, médiane de neuf partenaires dans les 3 mois précédents, prévalence des IST de 42 % sur 9 mois dans IPERGAY, présence de deux IST dans les 12 mois précédent l'inclusion chez 42 % des participants de DoxyPEP. Les résultats de ces études ne sont donc pas transposables à des populations ayant un risque moins élevé d'IST (1,13).

Dans une simulation reposant sur des données américaines et présentée à la CROI 2023 (56), une restriction à la population ayant eu deux IST dans l'année était une stratégie efficace. La restriction de la stratégie aux PVVIH ou aux usagers de PrEP-VIH n'améliorait pas l'efficacité et réduisait le nombre d'IST prévenues.

La population qui pourrait bénéficier de cette intervention correspond donc aux hommes cis et femmes trans ayant un fort risque d'IST. Pour définir ce risque d'IST élevé, plusieurs critères peuvent être utilisés, comme le fait d'avoir eu au moins deux partenaires dans l'année et d'avoir eu deux épisodes d'infections sexuellement transmissibles bactériennes à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ou *T. pallidum* dans les 12 derniers mois. La doxycycline a probablement une efficacité moindre en France sur *N. gonorrhoeae* que dans l'étude DoxyPEP du fait d'un niveau plus élevé de résistance. Un antécédent d'infection à *N. gonorrhoeae* est un marqueur de risque au même titre qu'une infection récente à *C. trachomatis* ou *T. pallidum*. L'inclure permet de sélectionner la population qui bénéficierait le plus de l'intervention. Nous ne disposons pas de données sur les patients ayant eu uniquement des antécédents de *C. trachomatis* ou *T. pallidum*.

La TPE-Doxy présente un potentiel d'impact limité, essentiellement de l'ordre de la qualité de vie, éventuellement, de façon marginale, sur la protection des populations vulnérables au risque d'IST.

Au vu de ces données :

La doxycycline en prévention des IST bactériennes n'est pas recommandée chez les hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH) et les femmes trans (AE).

Dans cette population, dans une démarche de décision partagée avec le ou la patiente, il est toutefois possible d'envisager sa prescription, pour les personnes à haut risque d'IST (AE) :

Dans le cas où le choix serait fait de cette prescription, il est recommandé :

- D'évaluer si la personne est à haut risque d'IST : les hommes cis et les femmes trans ayant eu des rapports avec au moins deux partenaires homme cis ou femme trans au cours des 12 derniers mois et ayant eu au moins deux épisodes d'infections sexuellement transmissibles bactériennes à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ou *T. pallidum* (syphilis) dans les 12 derniers mois
- D'expliquer les modalités de prise de la doxycycline en prévention selon les données actuelles des essais : doxycycline 200 mg en 1 prise orale au plus tôt après un rapport sexuel sans préservatif, et jusqu'à 72 h sans dépasser 3 prises par semaine (hors AMM)
- D'associer une prévention combinée : conseils de réduction des risques, dépistages répétés et traitement du VIH et des IST, vaccinations contre les IST, prévention du VIH par PrEP VIH
- D'expliquer les modalités particulières de surveillance des IST sous antibioprophylaxie selon les données actuelles des essais : dépistage des IST tous les 3 mois et traitement curatif de toute IST selon les recommandations actuelles. Il est impératif de réaliser un test de guérison de l'IST après traitement curatif pour s'assurer de l'absence d'émergence d'IST résistante à la doxycycline.

Le groupe de travail, comportant des professionnels de santé de plusieurs spécialités et des représentants des usagers, conscient qu'un usage non réglementaire de la doxycycline dans cette indication existe déjà (Cf. 1.7) et que la possibilité ici envisagée peut accroître cet usage, insiste sur la nécessité de mettre en place des études de suivi des impacts collectifs et individuels, notamment en termes :

- de résistances bactériennes,
- d'action (positive ou négative) sur les indicateurs épidémiologiques et de santé publique

2.2. Quelles sont les indications dans les autres populations ?

Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle d'évaluer l'efficacité d'une stratégie d'administration préventive de doxycycline chez les femmes sexuellement actives (en dehors des femmes trans), qui constituent pourtant la population la plus exposée aux complications du portage ou de l'infection à *C. trachomatis*. Aucune étude ne permet non plus d'évaluer le bénéfice d'une administration préventive de doxycycline aux hommes ayant des rapports sexuels avec des femmes cis (HSF), ni sur le risque d'IST pour eux-mêmes, ni sur la santé et la fertilité de leurs partenaires féminines, ni sur la dynamique de l'épidémie. Il n'y a pas non plus d'étude chez les hommes trans ayant des rapports sexuels avec des femmes cis. Le paradoxe de la démonstration d'une réduction d'incidence d'infections à *C. trachomatis* et *T. Pallidum* par l'administration de doxycycline est que la population dans laquelle elle peut être établie est celle où l'auto-perception du risque conduit déjà à une adhésion aux programmes de prévention et de suivi plus importante que dans les autres populations. L'extension de la stratégie à des femmes cis et à des hommes ayant des rapports sexuels avec des femmes cis pourrait conduire à un plus grand bénéfice sur la morbidité liée à ces bactéries, mais son déploiement se heurte à la difficulté à sensibiliser ces populations et son évaluation est limitée par la capacité à établir un suivi longitudinal long, par exemple sur la fertilité.

Des études prospectives prolongées chez les jeunes femmes multipartenaires assorties d'incitations financières au suivi seraient souhaitables pour mesurer l'effet de l'administration de doxycycline sur les complications liées aux IST bactériennes. Cependant, elles ne résoudraient pas la question de comment accroître le recours en vie réelle de personnes hétérosexuelles aux services de santé sexuelle. Le complément apporté par les interventions prophylactiques, sous réserve de données disponibles, ne pourrait se concevoir qu'intégré dans les dispositifs existants et en complément de la prévention comportementale. Le renforcement des programmes d'éducation à la prévention et la santé reste indispensable à la maîtrise des IST en population générale.

En résumé, si les données des essais cliniques convergent en faveur d'une efficacité de la doxycycline sur la prévention des IST sur lesquelles elle est pleinement active (*C. trachomatis* et la syphilis), le bénéfice de la prescription à grande échelle de cette molécule aux personnes les plus à risque de contracter des IST bactériennes et dans les populations portant le plus lourd fardeau lié à ces infections n'est pas établi à ce jour.

Au vu de ces données :

- **La doxycycline en prévention des IST bactériennes n'est pas recommandée chez les femmes cis, ni chez les hommes trans, ni chez les hommes ayant des rapports avec des femmes (HSF) uniquement (Grade B).**

- De nouvelles études chez les femmes sont nécessaires du fait des conséquences au long terme des IST bactériennes asymptomatiques.

2.3. Dans les cas particuliers où la prescription sera choisie, quelles en sont les modalités ?

Dans les cas particuliers où la prescription de doxycycline en traitement post-exposition (TPE-Doxy) serait choisie, à l'appréciation du rapport bénéfice-risque par le prescripteur et dans une prise de décision partagée avec le patient, les modalités de prise devront se rapprocher de celles utilisées dans les essais cliniques, à savoir :

- **Doxycycline 100 mg per os : deux comprimés en prise unique, au plus tôt après le rapport sexuel sans préservatif et jusqu'à 72 h au plus tard, sans dépasser 3 prises par semaine**
- **Associée à la prévention combinée et à une surveillance particulière (cf. plus haut modalités de prescription)**

Cette prescription devrait tenir compte des effets indésirables potentiels, des éventuelles interactions médicamenteuses, des éventuelles interactions avec les substances psychoactives, d'un potentiel impact sur les résistances bactériennes, d'un potentiel impact comportemental et du manque de données en l'état actuel des connaissances sur le schéma de prise optimal. La consultation donnant lieu à cette prescription exceptionnelle devait être l'occasion d'aborder avec le patient les autres axes de prévention des infections sexuellement transmissibles au sens large.

Dans les cas particuliers de patients traités par doxycycline au long cours à dose de 100 mg par jour pour une acné ou en prophylaxie du paludisme, il n'existe qu'une seule étude portant sur un faible effectif en faveur de l'efficacité de ce dosage en prophylaxie des infections à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ou *T. pallidum* (syphilis). Il n'y a par ailleurs aucune donnée à l'appui de l'efficacité ou de l'inefficacité de la prise ponctuelle de doxycycline supplémentaire afin d'atteindre une dose de 200 mg dans le cadre du TPE-Doxy. Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a donc pas de donnée suffisante pour recommander cette dose supplémentaire.

La doxycycline en prévention des IST bactériennes n'est pas recommandée chez les hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH) et les femmes trans (AE).

Dans cette population, dans une démarche de décision partagée avec le ou la patiente, il est toutefois possible d'envisager sa prescription, lorsque le dépistage ne permet pas de couvrir ce risque de façon satisfaisante (AE) :

Dans le cas où le choix serait fait de cette prescription, il est recommandé :

D'expliquer les **modalités de prise** de la doxycycline en prévention selon les données actuelles des essais : doxycycline 200 mg en 1 prise orale au plus tôt après un rapport sexuel sans préservatif, et jusqu'à 72 h sans dépasser 3 prises par semaine

D'associer une prévention combinée : conseils de réduction des risques, dépistages répétés et traitement du VIH et des IST, vaccinations contre les IST, prévention du VIH par PrEP VIH

D'expliquer les **modalités particulières de surveillance** des IST sous antibioprophylaxie selon les données actuelles des essais : dépistage des IST tous les 3 mois ET traitement curatif de toute IST

selon les recommandations actuelles. Il est impératif de réaliser un test de guérison de l'IST après traitement curatif pour s'assurer de l'absence d'émergence d'IST résistante à la doxycycline.

La doxycycline en prévention des IST bactériennes n'est pas recommandée chez les femmes cis, chez les hommes trans, ni chez les hommes ayant des rapports uniquement avec des femmes (HSF) (Grade B).

De nouvelles études chez les femmes sont nécessaires du fait des conséquences au long terme des infections à *C. trachomatis* asymptomatiques.

Des études évaluant les bénéfices individuels et de santé publique des différentes stratégies de prophylaxie par la doxycycline seraient utiles pour déterminer leur balance bénéfice/risque et préciser les populations qui pourraient en bénéficier.

3. Méthode de travail

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné un coordinateur et des chargés de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'un coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE, chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.
- Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

Le coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait les membres suivants :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Le coordinateur du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Des chargés de projet ont été également désignés par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Ils ont également rédigé les recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. Le coordinateur, et les chargés de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par les chargés de projet, le coordinateur en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis à 11 reprises, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 23 professionnels élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites Internet la fiche pratique, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations

des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Références bibliographiques

Une recherche bibliographique dans les bases de données PubMed, Cochrane et autres sources a été effectuée en lien avec le service bibliographique de la HAS. Une veille bibliographique a ensuite été réalisée pour ajouter certaines références récentes. Les recommandations de bonne pratique de différents pays et sociétés savantes ont été analysées. Les références ont été lues pour chercher les résultats pertinents dans le cadre des questions d'évaluation identifiées. Certaines références ont été exclues en raison de populations non représentatives, d'interventions non adaptées au contexte français, de critères d'évaluation non pertinents, ou de qualité méthodologique jugée trop faible ; 75 références ont été finalement analysées et incluses.

1. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre 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.* mars 2018;18(3):308-17. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2022>
2. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 mars 2015;68(3):337-44.
3. Condom Fact Sheet for Public Health Personnel | CDC [Internet]. 2022 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.html>
4. Carey RF, Lytle CD, Cyr WH. Implications of laboratory tests of condom integrity. *Sex Transm Dis.* avr 1999;26(4):216-20.
5. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003255.
6. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet] [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2004 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK70881/>
7. Shlay JC, McClung MW, Patnaik JL, Douglas JM. Comparison of sexually transmitted disease prevalence by reported level of condom use among patients attending an urban sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* mars 2004;31(3):154-60.
8. MacGregor L, Kohli M, Looker KJ, Hickson F, Weatherburn P, Schmidt AJ, et al. Chemsex and diagnoses of syphilis, gonorrhoea and chlamydia among men who have sex with men in the UK: a multivariable prediction model using causal inference methodology. *Sex Transm Infect.* juin 2021;97(4):282-9.
9. Evers YJ, Van Liere GAFS, Hoebe CJPA, Dukers-Muijers NHTM. Chemsex among men who have sex with men living outside major cities and associations with sexually transmitted infections: A cross-sectional study in the Netherlands. *PloS One.* 2019;14(5):e0216732.
10. Anato JLF, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, Blanchette M, Trottier C, Vaziri M, et al. Chemsex and incidence of sexually transmitted infections among Canadian pre-exposure prophylaxis (PrEP) users in the l'Actuel PrEP Cohort (2013–2020). *Sex Transm Infect.* 1 déc 2022;98(8):549-56.
11. SPF. Bulletin de santé publique VIH-IST. Décembre 2022. [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2022>
12. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Results. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Available from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. (Accessed [INSERT DATE]).
13. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med.* 6 avr 2023;388(14):1296-306.
14. Molina JM, Bercot B, Assoumou L, Rubenstein E, Algarte-Genin M, Pialoux G, Katlama C, Surgers L, Bébéar C, Dupin N, Ouattara M, Slama L, Pavie J, Duvivier C, Loze B, Goldwirt L, Gibowski S, Ollivier M, Ghosn J, Costagliola D; ANRS 174 DOXYVAC Study Group. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Infect Dis.* 2024 Oct;24(10):1093-1104.
15. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline Prophylaxis to Reduce Incident Syphilis among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men Who Continue to Engage in High-Risk Sex: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Sex Transm Dis.* févr 2015;42(2):98-103.
16. DAILY DOXYCYCLINE IN MSM ON PrEP FOR PREVENTION OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS - CROI Conference [Internet]. 2021 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/daily-doxycycline-in-msm-on-prep-for-prevention-of-sexually-transmitted-infections/>
17. Doxycycline Intervention for Bacterial STI ChemoprOphylaxis (DISCO) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04762134>
18. Impact of the Daily Doxycycline Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) on the Incidence of Syphilis, Gonorrhoea and Chlamydia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709459>
19. Haaland R. Mucosal pharmacology of doxycycline for bacterial STI prevention in men and women. 2023; CROI 2023.
20. Doxycycline PEP for Prevention of Sexually Transmitted Infections Among Kenyan Women Using HIV PrEP - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050540>

21. Bébéar PC, Pereyre PS, de Bordeaux C, Berçot PB, Jacquier DH, Poncin DT, et al. Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes.
22. CNR Résistance aux antibiotiques - Bilans d'activité [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html>
23. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Diagnostic biologique de l'infection à Chlamydia trachomatis - Document d'avis. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498796/fr/diagnostic-biologique-de-l-infection-a-chlamydia-trachomatis-document-d-avis
24. Pitt R, Alexander S, Ison C, Horner P, Hathorn E, Gould P, et al. Phenotypic antimicrobial susceptibility testing of Chlamydia trachomatis isolates from patients with persistent or successfully treated infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2018;73(3):680 6.
25. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Hayami H, Uehara S, et al. Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of Chlamydia trachomatis from male urethritis in Japan. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* sept 2016;22(9):581 6.
26. Suchland RJ, Sandoz KM, Jeffrey BM, Stamm WE, Rockey DD. Horizontal transfer of tetracycline resistance among Chlamydia spp. in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2009;53(11):4604 11.
27. Le Roy C, Touati A, Balcon C, Garraud J, Molina JM, Berçot B, et al. Identification of 16S rRNA mutations in Mycoplasma genitalium potentially associated with tetracycline resistance in vivo but not selected in vitro in M. genitalium and Chlamydia trachomatis. *J Antimicrob Chemother.* 13 avr 2021;76(5):1150 4.
28. DoxyPEP & ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN N. GONORRHOEAE, COMMENSAL NEISSERIA & S. AUREUS - CROI Conference [Internet]. 2023 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/DoxyPEP-antimicrobial-resistance-in-n-gonorrhoeae-commensal-neisseria-s-aureus/>
29. Sanchez A, Mayslich C, Malet I, Grange PA, Janier M, Saule J, et al. Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in Treponema Pallidum Subspecies Pallidum from Patients with Early Syphilis in France. *Acta Derm Venereol.* 28 juill 2020;100(14):adv00221.
30. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2022;36(5):641 50.
31. Waites KB, Crabb DM, Atkinson TP, Geisler WM, Xiao L. Omadacycline Is Highly Active In Vitro against Mycoplasma genitalium. *Microbiol Spectr.* 21 déc 2022;10(6):e0365422.
32. Berçot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, et al. High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of Mycoplasma genitalium Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Pre-exposure Prophylaxis Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 oct 2021;73(7):e2127 33.
33. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYCYCLINE PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61895503&typedoc=R>
34. Drugs.com [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Doxycycline: Package Insert. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/doxycycline.html>
35. Drugs.com [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Doxycycline: Uses, Dosage, Side Effects, Warnings. Disponible sur: <https://www.drugs.com/doxycycline.html>
36. RFCRPV [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Bulletins des centres. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/>
37. Liverpool HIV Interactions [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
38. Abgrall S, Le Bel J, Lele N, Laouénan C, Eychenne N, Mentré F, et al. Lack of effect of doxycycline on trough concentrations of protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2013;14(6):313 8.
39. Drugs.com [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Doxycycline Drug Interactions. Disponible sur: <https://www.drugs.com/drug-interactions/doxycycline-index.html>
40. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 févr 2020;64(3):e02167-19.
41. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=356 [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=356
42. Spinelli MA, Scott HM, Vittinghoff E, Liu AY, Coleman K, Buchbinder SP. High Interest in Doxycycline for Sexually Transmitted Infection Postexposure Prophylaxis in a Multicity Survey of Men Who Have Sex With Men Using a Social Networking Application. *Sex Transm Dis.* avr 2019;46(4):e32 4.
43. Kohli M, Reid D, Pulford CV, Howarth A, Brown J, Mohammed H, et al. Choice of antibiotics for prophylaxis of bacterial STIs among individuals currently self-sourcing. *Sex Transm Infect.* mars 2022;98(2):158 158.
44. O'Halloran C, Croxford S, Mohammed H, Gill ON, Hughes G, Fifer H, et al. Factors associated with reporting antibiotic use as STI prophylaxis among HIV PrEP users: findings from a cross-sectional online community survey, May–July 2019, UK. *Sex Transm Infect.* sept 2021;97(6):429 33.
45. Chow EPF, Fairley CK. Use of doxycycline prophylaxis among gay and bisexual men in Melbourne. *Lancet HIV.* sept 2019;6(9):e568 9.
46. Evers YJ, Liere GAFS van, Dukers-Muijers NHTM, Hoebe CJP. Use of doxycycline and other antibiotics to prevent STIs among men who have sex with men visiting sexual health clinics in the Netherlands. *Sex Transm Infect.* 1 nov 2020;96(7):550 1.
47. Park JJ, Stafylis C, Pearce DD, Taylor J, Little SJ, Kojima N, et al. Interest, Concerns, and Attitudes Among Men Who Have Sex With Men and Health Care Providers Toward

- Prophylactic Use of Doxycycline Against Chlamydia trachomatis Infections and Syphilis. *Sex Transm Dis.* sept 2021;48(9):615-9.
48. Kimiaï M. La PrEP et les médecins généralistes en France : quelles perceptions, quelles appropriations ? 8 oct 2021;86.
49. SPF. Baromètre santé médecins généralistes 2009. [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/barometre-sante-medecins-generalistes-20092>
50. SPF. Augmentation du recours répété au dépistage VIH parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France entre 2017 et 2019. Résultats de l'enquête Rapport au sexe [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/augmentation-du-recours-repete-au-depistage-vih-parmi-les-hommes-ayant-des-relations-sexuelles-avec-des-hommes-en-france-entre-2017-et-2019.-result>
51. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 août 2018;67(5):676-86.
52. Tran NK, Goldstein ND, Welles SL. Countering the rise of syphilis: A role for doxycycline post-exposure prophylaxis? *Int J STD AIDS.* 1 janv 2022;33(1):18-30.
53. Wilson DP, Prestage GP, Gray RT, Hoare A, McCann P, Down I, et al. Chemoprophylaxis Is Likely to Be Acceptable and Could Mitigate Syphilis Epidemics Among Populations of Gay Men. *Sex Transm Dis.* juill 2011;38(7):573.
54. Enquête « Rapport au sexe » (ERAS) 2021 à destination des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/enquete-rapport-au-sexe-eras-2021-a-destination-des-hommes-ayant-des-rapports-sexuels-avec-des-hommes>
55. Walker ML, Stiasny D, Guy RJ, Law MG, Holt M, Mao L, et al. Assessing the Impact of HIV Preexposure Prophylaxis Scale-Up on Gonorrhoea Incidence Among Gay and Bisexual Men in Sydney: A Mathematical Modeling Study. *Sex Transm Dis.* 1 août 2022;49(8):534-40.
56. Traeger MW. Potential impact and efficiency of doxy-TPE among people with or at risk of HIV. 2023; CROI 2023.
57. Health update_DoxyPEP_FINAL.1.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: https://www.sfcityclinic.org/sites/default/files/2023-01/Health%20update_DoxyPEP_FINAL.1.pdf
58. Position Statement on Doxycycline as Post-Exposure Prophylaxis for Sexually Transmitted Infections. 2021 update – https://www.bashh.org/_userfiles/pages/files/ressources/position_statement_refresh_2021_v11.pdf
59. Bachman LH, Barbee LA, Chan P et al. CDC clinical guidelines on the use of Doxycycline post exposure prophylaxis for bacterial sexually transmitted infection prevention, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep* 2024;73:1-8
60. Grant JS, Stafylis C, Celum C, Grennan T, Haire B, Kaldor J, et al. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections. *Clin Infect Dis.* 3 mars 2020;70(6):1247-53.
61. Carveth-Johnson T, Stingone C, Nwokolo N, Whitlock G. Doxycycline use in MSM taking PrEP. *Lancet HIV.* sept 2018;5(9):e482.
62. Skjælaaen K, Nesvold H, Brekke M, Sare M, Landaas ET, Mdala I, et al. Sexually transmitted infections among patients attending a sexual assault centre: a cohort study from Oslo, Norway. *BMJ Open.* déc 2022;12(12):e064934.
63. Vanbaelen T, Reyniers T, Rotsaert A, Vuylsteke B, Florence E, Kenyon C, et al. Prophylactic use of antibiotics for sexually transmitted infections: awareness and use among HIV PrEP users in Belgium. *Sex Transm Infect.* déc 2022;98(8):625.
64. Fairley CK, Chow EPF. Doxycycline post-exposure prophylaxis: let the debate begin. *Lancet Infect Dis.* 1 mars 2018;18(3):233-4.
65. Golden MR, Handsfield HH. Preexposure Prophylaxis to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections in Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis.* févr 2015;42(2):104.
66. Celum C, Luetkemeyer AF. Doxycycline for Sexually Transmitted Infection Prevention: Evolving Evidence and Implementation Perspectives. *Sex Transm Dis.* 1 sept 2021;48(9):620-1.
67. Siguier M, Molina JM. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections: Promises and Perils. *ACS Infect Dis.* 11 mai 2018;4(5):660-3.
68. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis.* avr 2000;181(4):1421-7.
69. Kenyon CR, Schwartz IS. Effects of Sexual Network Connectivity and Antimicrobial Drug Use on Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae. *Emerg Infect Dis.* juill 2018;24(7):1195-203.
70. WHO. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240053779>
71. Molina JM, Bercot B, Assoumou L, Rubenstein E, Algarte-Genin M, Pialoux G, et al. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Infect Dis.* 23 mai 2024;S1473-3099(24)00236-6.
72. Vanbaelen T, De Baetselier I, Manoharan-Basil SS, Kenyon C. Oral streptococcal susceptibility to azithromycin may be associated with doxycycline use: A post-hoc analysis with implications for doxycycline post exposure prophylaxis. *Int J STD AIDS.* juill 2024;35(8):658-61.
73. Vanbaelen T, Manoharan-Basil SS, Kenyon C. Doxycycline Postexposure Prophylaxis Could Induce Cross-Resistance to Other Classes of Antimicrobials in Neisseria

gonorrhoeae : An In Silico Analysis. Sex Transm Dis. 1 août 2023;50(8):490-3.

74. Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A, Spornraft-Ragaller P, Broyhgyckmeyer NH, 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. mars 2024;22(3):466-78.

75. Cornelisse VJ, Riley B, Medland NA. Australian consensus statement on doxycycline post-exposure prophylaxis (doxy-PEP) for the prevention of syphilis, chlamydia and gonorrhoea among gay, bisexual and other men who have sex with men. Med J Aust. 15 avr 2024;220(7):381-6.

Participants

Les associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture : Act Up, AIDES, TRT-5 CHV

Groupe de travail

Mme Delphine RAHIB, chargée d'étude en santé sexuelle,
Santé Publique France,

Dr Pauline PENOT, infectiologue, Paris

Dr Claire PINTADO, infectiologue, Paris

Pr Charles CAZANAVE, infectiologue, Bordeaux

Dr Guillaume CONORT, médecin généraliste, Bordeaux

Dr Guillaume DUMONT, médecin généraliste, Bordeaux

Pr Christophe BERKHOUT, médecin généraliste, Lille

M. Hugues FISCHER, coordinateur prévention Act-Up

Dr Sébastien FOUERE, dermatologue, Paris

Groupe de lecture

Dr Claire BERNIER, dermatologue, Nantes

Mme Iris BICHARD, Infirmière, Paris

Dr Bénédicte CHAINE SIDIBÉ, Dermatologue, Paris

Dr Olivier CHOSIDOW, Dermatologue, Paris

Dr Jean-Noël DAUENDORFFER, Dermatologue, Paris

Dr Stéphane DAVID, médecin CeGIDD, Paris

Dr Isabelle ETIENNEY, Proctologue, Paris

Dr Guillaume FATSCHER, Médecin généraliste, Paris

Dr Matthieu GODINOT Matthieu, médecin CeGIDD, Lyon

Dr Marieke GEMINEL, médecin généraliste, Champigny Sur
Marne

Dr Florian HERMS, Dermatologue, Paris

Dr Evguenia KRASTINOVA, Créteil

Dr Judith LAHAYE, médecin généraliste, Penne d'Agenais

Dr Caroline LASCoux-COMBE, Maladies infectieuses et
tropicales, Paris

Dr Victoria MANDA Infectiologue, Paris

Dr Michel OHAYON Médecin généraliste – Sexologue, Paris

Dr Romain PALICH, Maladies infectieuses et tropicales, Pa-
ris

Dr Dominique PATAUT, Dermatologue, Paris

Dr Bao PHUNG, maladies infectieuses, Paris

Dr Florence POIZEAU, Dermatologue, Rennes

Dr Romain SALLE, dermatologue CeGIDD, Boulogne-Billan-
court

Dr Nathalie SPENATTO, Dermato-vénérologue, Toulouse

M Lucas VALLET, AIDES, Annecy

Remerciements

Le CNS, l'ANRS MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ANRS	Agence nationale de recherches sur le VIH/sida, les hépatites virales, la tuberculose, les infections sexuellement transmissibles et les maladies infectieuses émergentes
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARV	Antirétroviraux
CDC	Centers for Disease Control (Centres pour le contrôle des maladies)
CMI	Concentrations minimales inhibitrices
CNR	Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes)
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA	Food and Drug Administration (Agence des médicaments aux États-Unis d'Amérique)
FSF	Femme ayant des rapports sexuels avec des femmes
FSH	Femme ayant des rapports sexuels avec des hommes
FSH	Homme ayant des rapports sexuels avec des femmes
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard Ratio (rapport de risques)
aHR	Adjusted Hazard Ratio (rapport de risques ajusté)
HSH	Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes
IQR	Interquartile Range (écart interquartile)
IST	Infection sexuellement transmissible
LDH	Lactates déshydrogénase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd Ratio (rapport de côtes)
PrEP	Prophylaxie pré-exposition
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
SARM	S. aureus résistant à la méticilline
TPE	Traitement post-exposition (en anglais Post-exposure Prophylaxis ou PEP)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

