

ANRS 174 DOXYVAC

(Informations destinées aux chercheurs)

Titre Prévention combinée des infections sexuellement transmissibles (IST) chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et utilisant le TDF/FTC par voie orale pour la prophylaxie préexposition au VIH (PrEP).

Promoteur Inserm-ANRS

Début des inclusions 19/01/2021

Statut des inclusions Terminées

Fin d'étude prévue pour le 20/04/2024

Nombre de participants 556 hommes

Objectifs

Principal :

- Démontrer que la prophylaxie post-exposition (PEP) avec la doxycycline réduit la survenue d'un premier épisode de syphilis ou d'infection par *Chlamydia trachomatis*.
- Démontrer que la vaccination contre le méningocoque B réduit la survenue d'un premier épisode d'infection par *Neisseria gonorrhoeae*

Secondaire(s) :

- Démontrer que la PEP avec la doxycycline réduit la survenue d'un premier épisode des IST bactériennes suivantes : syphilis, chlamydia, gonorrhée et *Mycoplasma genitalium*.
- Démontrer que la PEP avec la doxycycline réduit la survenue de tous les épisodes cumulés des IST bactériennes suivantes : syphilis, *Chlamydia*, gonorrhée et *Mycoplasma genitalium*.
- Démontrer que la PEP avec la doxycycline réduit la survenue d'un nouvel épisode de gonorrhée anale ou urinaire.
- Démontrer que la PEP avec la doxycycline réduit la survenue d'un premier épisode de gonorrhée ou d'infection à *Chlamydiae* symptomatique aux sites anaux et urinaires.
- Démontrer que la prophylaxie post exposition avec la doxycycline réduit la survenue de tous les épisodes cumulés et symptomatiques des IST bactériennes suivantes, isolées ou associées : syphilis, *Chlamydia*, gonorrhée et *Mycoplasma genitalium*.
- Evaluer l'impact de la doxycycline en PEP sur le microbiote humain : détection à partir du prélèvement de gorge de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) et/ou de *Staphylococcus aureus* résistant à la doxycycline, et sur le portage fécal d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Etude du microbiote intestinal sur un échantillon de 30 patients dans le centre de l'Hôpital Saint-Louis (20 participants dans le bras doxycycline, 10 participants dans le bras ne présentant pas d'intervention).
- Evaluer la tolérance de la doxycycline.
- Evaluer l'observance de la doxycycline en PEP (comptage des comprimés, déclaration des participants et dosage du médicament dans le plasma et les cheveux).
- Evaluer la résistance aux antibiotiques des souches de *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium* dans les deux bras (doxycycline versus pas de doxycycline), en particulier à la doxycycline, aux macrolides et aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3ème génération pour *Neisseria gonorrhoeae*.
- Comparer le résistome et la clonalité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* avec ou sans doxycycline.

- Comparer avec ou sans doxycycline, le taux de négativité des tests diagnostiques des IST 3 à 4 semaines après la fin du traitement (test de guérison par PCR pour *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium* [CT/NG/MG]) ou après 6 mois pour évaluer une diminution du titre des anticorps non-tréponémiques d'au moins 4 fois pour la syphilis (tests VDRL ou RPR).
- Démontrer que le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®) diminue la survenue d'épisodes cumulés de gonorrhée.
- Démontrer que le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®) diminue la survenue d'un premier épisode de gonorrhée aux sites anaux et urinaires.
- Démontrer que le vaccin Bexsero® réduit la survenue d'un premier épisode de gonorrhée symptomatique aux sites anaux et urinaires.
- Evaluer l'activité bactéricide du sérum contre le méningocoque B et les gonocoques au cours du temps chez les participants vaccinés.
- Evaluer la tolérance du vaccin contre le méningocoque B.
- Evaluer la prévalence et l'incidence du portage du méningocoque au niveau pharyngé, anal et urinaire.
- Evaluer l'impact de la vaccination et de la prophylaxie des IST par doxycycline sur le portage de méningocoque au niveau pharyngé, anal et urinaire.
- Evaluer l'impact de chaque stratégie de prophylaxie des IST (vaccin ou PEP) sur le comportement sexuel (utilisation de préservatifs pour les rapports anaux, nombre de partenaires sexuels, nombre d'actes sexuels).
- Estimer l'impact de chaque stratégie de prophylaxie des IST sur l'incidence du VIH.

Sommaire

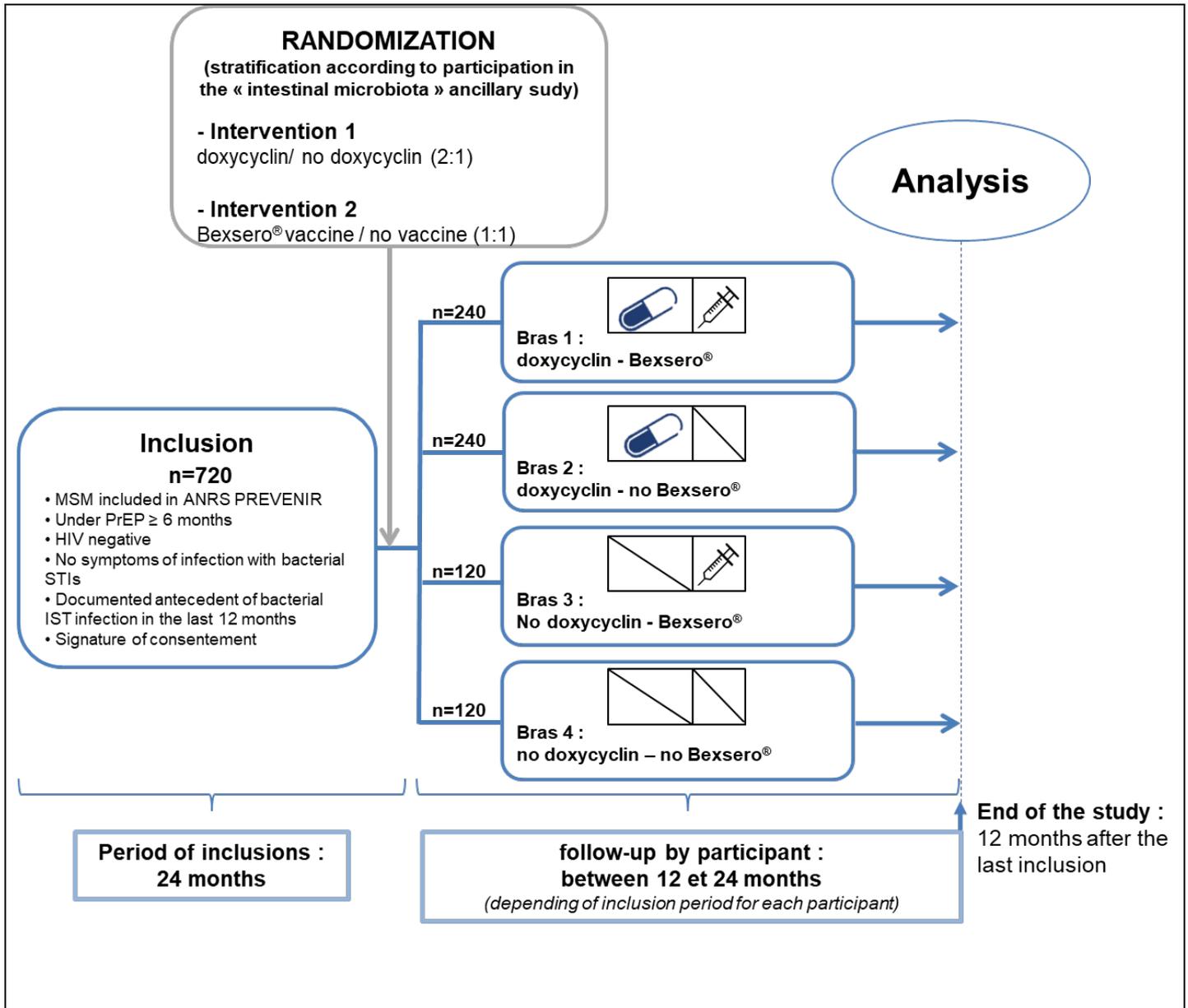
A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

Justification scientifique		
Investigateur Principal / Investigateur Coordonnateur		Jean-Michel Molina
Méthodologie	<i>Type d'étude</i>	<i>Essai médicament, multicentrique, randomisé, en ouvert, avec un plan factoriel pour deux interventions biomédicales</i>
	<i>Principaux critères d'inclusion</i>	<ul style="list-style-type: none"> • HSH participant à l'étude ANRS PREVENIR. • Prenant la PrEP depuis au moins 6 mois (dans l'étude ANRS PREVENIR ou avant de participer à l'étude ANRS PREVENIR). • Pas de signe clinique d'infection VIH et pas de symptôme d'infection par une IST bactérienne (chlamydia, gonorrhée, Mycoplasma genitalium ou syphilis). • Antécédent documenté d'infection par une IST bactérienne dans les 12 derniers mois. • Consentement libre, éclairé, écrit, signé par la personne et l'investigateur au plus tard le jour de

		<p>l'inclusion et avant tout examen réalisé dans le cadre de l'étude (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale).
	<p><i>Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis diagnostiquée avant l'inclusion sans preuve sérologique de guérison (la guérison étant définie comme une diminution d'au moins 4 fois du titre d'anticorps non-tréponémique [VDRL, RPR] par rapport au titre au début du traitement de la syphilis). • Infection par le VIH. • Antécédent de vaccination par Bexsero® ou tout autre vaccin méningococcique B. • Vaccination au cours des 4 semaines (28 jours) précédant la première vaccination de l'étude.
	<p><i>Critère de jugement principal :</i></p>	<p>Le critère principal de jugement de l'intervention 1, doxycycline en PEP ou pas de PEP, est le premier épisode de syphilis ou de chlamydia déclaré après la visite d'inclusion J0DV (les infections par syphilis et chlamydia diagnostiquées à J0DV ne seront pas prises en compte pour le critère principal de jugement).</p> <p>Le critère principal de jugement de l'intervention 2, vaccin Bexsero® ou absence de vaccin, est le premier épisode de gonorrhée déclaré un mois après la deuxième injection, c'est-à-dire à partir de la visite M3_{DV} (les infections à gonocoques diagnostiquées entre J0_{DV} et la visite M3_{DV} ne seront pas prises en compte pour le critère principal de jugement).</p> <p>Dans ces analyses, le suivi du sujet sera censuré au moment de la première IST.</p>
	<p><i>Critère(s) de jugement secondaire(s) :</i></p>	<p>Les critères secondaires suivants seront comparés entre les bras de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La survenue d'un premier épisode de chacune des IST bactériennes ainsi que l'incidence cumulée de chaque IST

		<p>bactérienne (syphilis, chlamydia, gonorrhée et <i>Mycoplasma genitalium</i>) au cours de l'étude. Dans ce cas, la totalité du suivi sera prise en compte.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La survenue d'un nouvel épisode de gonorrhée anale ou urinaire. - La survenue d'un premier épisode symptomatique de gonorrhée ou d'infection à chlamydiae anale ou urinaire. - L'évaluation de l'impact de la doxycycline administrée en PEP sur le microbiote humain : détection à partir du prélèvement de gorge de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) et/ou de <i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la doxycycline et sur le portage fécal d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et l'étude de la composition du microbiote intestinal (étude ancillaire « microbiote intestinal » 30 participants dans le centre de l'Hôpital Saint-Louis). - La tolérance et l'observance de la PEP avec doxycycline. - La sensibilité aux antibiotiques de toutes les souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG), de <i>Chlamydia trachomatis</i> (CT), et l'absence ou la présence de mutations associées à la résistance à la doxycycline dans les échantillons <i>Mycoplasma genitalium</i> (MG) ou <i>Treponema pallidum</i> (TP)-PCR positifs avec ou sans doxycycline en PEP. - Le taux d'IST guéries après traitement avec ou sans PEP. - La composition du résistome et de la clonalité des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> avec ou sans doxycycline. - L'activité bactéricide du sérum contre le méningocoque B et les gonocoques au cours du temps chez les participants vaccinés. - La tolérance du vaccin Bexsero®. - Prévalence et incidence du portage du méningocoque au niveau pharyngé, anal et urinaire. - Le taux d'utilisation du préservatif pour les relations anales, le nombre de partenaires sexuels et le nombre d'actes sexuels au cours du temps. - L'incidence de l'infection par le VIH.
<p>Schéma de l'étude</p>		



Modalités du suivi		Suivi trimestriel
Données et des échantillons collectés	Biothèques	
	Données	ex : Socio-démographique, Clinique, biologique

B – Modalités d'accès à la collection

- 1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**
 - 2- évaluation du projet : **Conseil scientifique**
 - 3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**
- Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**