

Conséquences de la résistance aux antimicrobiens (RAM) résultant de l'utilisation de la doxycycline dans le cadre de la prévention des infections bactériennes transmissibles sexuellement (ITS) : une synthèse de données probantes vivantes.

Veillez noter que ce rapport a été rédigé en anglais et traduit en français. Veuillez consulter le rapport original pour toute divergence ou clarification. (Note that this report was produced in English and has been translated to French. Please refer to the original report for any discrepancies/clarifications)

Citation : Mary-Theresa Usuanlele, Conrad Kabali, Dominik Mertz. Synthèse des données probantes vivantes 24.1. Conséquences de la résistance aux antimicrobiens (RAM) résultant de l'utilisation de la doxycycline dans le cadre de la prévention des infections bactériennes transmissibles sexuellement (ITS) : Une synthèse de données probantes vivantes. Hamilton, McMaster Health Forum, le 28 mars 2024.

CONTEXTE ET FONDEMENT DE CETTE SYNTHÈSE DE DONNÉES PROBANTES

Au cours des 20 dernières années, les taux d'infections bactériennes transmissibles sexuellement (ITS) comme la gonorrhée, la syphilis et la chlamydia ont augmenté régulièrement au Canada, ce qui a eu des répercussions disproportionnées sur certaines communautés et certains groupes, y compris les gais, les bisexuels et d'autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (GBHARSAH) (1–6). Entre 2010 et 2019, il y a eu une augmentation de 33,1 % des cas signalés de chlamydia; les cas signalés de syphilis ont augmenté de 393,1 % et des cas de gonorrhée ont augmenté de 181,7 % (7). Les taux ont diminué pendant la pandémie de COVID-19 en raison d'une moins grande attention et, par conséquent, d'une moindre demande de tests de dépistage, et d'un accès plus limité aux services liés aux infections transmises sexuellement et par le sang (ITSS). En 2021, 104 426 cas de chlamydia ont été signalés dans l'ensemble du Canada, ce qui représente un taux de 273,2 cas par 100 000 habitants. On a signalé 32 192 cas de gonorrhée pour un taux de 84,2 cas par 100 000 habitants et 11 540 cas de syphilis infectieuse pour un taux de 30,2 cas par 100 000 habitants (8). Des stratégies novatrices et efficaces pour enrayer cette tendance à la hausse de l'incidence des ITS sont recherchées de toute urgence. Une stratégie à l'étude est la prophylaxie au moyen de la doxycycline comme stratégie de prévention des ITS (9–11). La résistance aux antimicrobiens (RAM) est un problème de santé publique concomitant au Canada et certaines des communautés et certains des groupes les plus touchés par les ITS supportent également un fardeau disproportionné de RAM, en particulier les ITS présentant une RAM, y compris les GBHARSAH. La gestion de l'utilisation des antibiotiques chez ces populations est un point important à considérer (12).

La prophylaxie avant (doxy-PPrE) et après l'exposition à la doxycycline (doxy-PPE) ont suscité beaucoup d'intérêt en tant que moyens potentiels de prévention des ITS chez les personnes et les communautés qui sont touchées de façon disproportionnée et considérées comme à risque élevé pour les ITS, avec des études cliniques publiées sur les GBHARSAH cisgenres et les femmes transgenres, y compris les personnes vivant avec le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et prenant une prophylaxie préexposition au VIH (VIH-PPrE) (13,14).

La doxycycline, un antibiotique appartenant à la classe des tétracyclines, agit en arrêtant la synthèse des protéines vitales, ce qui, par la suite, tue les bactéries (15). Il s'agit d'un traitement de première ligne

recommandé pour la chlamydia au Canada et aux États-Unis (16,17) et d'une autre option de traitement pour la syphilis au Canada chez les personnes qui ne sont pas enceintes et qui sont allergiques à la pénicilline (18). La doxycycline n'est pas un traitement recommandé pour la gonorrhée et les taux de référence de résistance de la gonorrhée aux tétracyclines sont très élevés au Canada (64,6 % en 2021) (19). L'utilisation de la doxycycline a été associée au développement de la résistance aux antibiotiques tétracyclines et au développement de la résistance à d'autres antibiotiques prévus pour une gamme de bactéries (20–26).

Il n'existe actuellement aucune directive largement acceptée concernant l'utilisation de la doxy-PPrE ou de la doxy-PPE, malgré l'intérêt croissant pour ces interventions auprès des autorités de santé publique, des experts médicaux et des populations touchées. Le département de santé publique de San Francisco et de Seattle et le King County Public Health (27,28) ont publié des recommandations pour la prescription de la doxy-PPE pour des ITS particulières et des populations présentant le risque le plus élevé d'ITS, et l'Australasian Society of HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) a publié des recommandations pour la prescription de la doxy-PPE principalement pour la syphilis (13). En octobre 2023 (29), les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) des États-Unis ont publié un projet de proposition concernant l'utilisation de la doxy-PPE pour la prévention des ITS bactériennes et l'International Antiviral Society – USA Panel recommande que l'utilisation de la doxy-PPE pour la prévention des ITS bactériennes soit examinée au cas par cas (30). L'Agence de sécurité sanitaire du Royaume-Uni (UK Health Security Agency, UKHSA) et la British Association for Sexual Health and HIV ne favorise pas l'utilisation de la doxycycline pour la prophylaxie des ITS.

Compte tenu des données probantes citant que l'utilisation d'antibiotiques est associée à la résistance aux antimicrobiens au niveau des personnes, de la communauté et de la grande population (31,32), une préoccupation majeure concernant la prophylaxie au moyen de la doxycycline est que son utilisation peut favoriser la résistance aux antibiotiques des ITS bactériennes et d'autres organismes, avec des effets disproportionnés pour certaines populations (p. ex., GBHARSAH) (11,33). Dans un examen systématique de 2022, Truong et coll., ont indiqué que l'utilisation de tétracyclines orales pendant deux à 18 semaines peut augmenter la résistance aux antibiotiques dans la flore normale, selon leur analyse des données de petites études prospectives (25). Les déclarations et les recommandations sur la doxy-PPE/doxy-PPrE mettent constamment en évidence l'incidence non encore complètement cernée que ces interventions pourraient avoir sur l'émergence et l'accélération de la résistance antimicrobienne de la chlamydia, de la gonorrhée, de la syphilis et d'autres organismes.

Un examen et une synthèse plus approfondis des données sur les conséquences involontaires de la résistance aux antimicrobiens (RAM) résultant de l'utilisation de la doxycycline dans le cadre de la prévention des ITS bactériennes peuvent aider l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) à répondre aux demandes de renseignements concernant l'utilisation de la doxycycline dans la prophylaxie avant et après l'exposition (doxy-PPrE et oxy-PPE) pour la prévention des ITS bactériennes et à formuler des recommandations concernant l'administration de ce médicament.

L'objectif de cet examen est d'examiner les données probantes actuelles des conséquences de la RAM à la suite de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE dans le cadre de la prévention des ITS bactériennes.

QUESTIONS DE RECHERCHE.

Question principale : Quelles sont les conséquences potentielles de l'utilisation de la doxycycline pour la prophylaxie avant ou après l'exposition (doxy-PPrE et doxy-PPE) à des infections bactériennes transmissibles sexuellement sur la résistance aux antimicrobiens (RAM)?

Questions secondaires :

1. Quelle est l'efficacité de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE dans la prévention des ITS bactériennes à différents niveaux de population de la RAM à la tétracycline et à la doxycycline?
2. Quels changements en ce qui concerne la résistance à la tétracycline et à la doxycycline ont été observés dans le contexte de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE **ou** d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention ou le traitement d'autres infections (p. ex., l'acné, le paludisme)? (Remarque : il est important de préciser la méthode de mesure et de déclaration de la résistance à la tétracycline et à la doxycycline, p. ex., au moyen de la méthode de distribution de la concentration minimale inhibitrice [CMI], la proportion dépassant les seuils de résistance définis, les mutations associées à la résistance ou la sélection des souches.)
3. Que sait-on de l'émergence d'une résistance croisée aux antimicrobiens, y compris la résistance à plusieurs médicaments, dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE **ou** d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention d'autres infections (p. ex., l'acné, le paludisme)?
4. Grâce à des études de modélisation qui tiennent compte de différents niveaux de résistance de base et d'efficacité attendue, quels sont les changements prévus dans la résistance à la tétracycline et à la doxycycline?

MÉTHODES DE RECHERCHE :

Les méthodes décrites ci-dessous ont toutes été définies *a priori* et documentées dans le protocole d'étude.

Revue de la littérature :

Stratégie de recherche :

Une revue de la littérature des études publiées entre 2013 et 2023 a été effectuée le 4 janvier 2024, sur PubMed, Embase, Cochrane via OVID et serveurs de pré-impression (MedRxiv). Les listes de référence des études incluses ont également fait l'objet de recherche pour d'autres études pertinentes, mais aucune d'elles n'a été identifiée. L'Annexe 1 présente la stratégie de recherche détaillée.

Les critères d'admissibilité

Population et compétences : Mondiales. Études incluant toutes les couches de la population (adultes et enfants) – avec des attentes portées sur la documentation publiée sur les principales populations d'intérêt, y compris celles qui ont un fardeau disproportionné des ITS et de la RAM (p. ex., les GBHARSAH et les femmes transgenres, y compris les personnes vivant avec le VIH et les personnes prenant une VIH-PPrE).

Conception des études : Les études admissibles comprennent les essais contrôlés randomisés (ECR), y compris les ECR en grappe, les études de cohortes, les études de cas, les études écologiques et les examens systématiques (publiés ou non, y compris les résumés et les actes de conférence). Les rapports de cas et les séries de cas n'étaient pas admissibles.

Interventions et indicateurs (exposition) : Utilisation prolongée ou récurrente de toutes les doses de doxycycline et pour toute indication qui comprend notamment la doxy-PPE, la doxy-PPrE, la prévention du paludisme, le traitement de l'acné, la suppression de l'infection articulaire prothétique et la prophylaxie de la leptospirose.

Comparateurs et contrôles : classe d'antibiotiques qui ne sont pas des tétracyclines, aucun traitement, médicaments qui ne sont pas des antibiotiques ou la norme de soins.

Résultats escomptés :

- Efficacité de la PPrE et de la PPE pour la gonorrhée, la chlamydia (y compris le lymphogranulome vénérien, LGV) et la syphilis, ventilées par taux de résistance à la tétracycline ou à la doxycycline dans la population;
- Taux de référence et de suivi de la résistance à la tétracycline chez les organismes cibles (*N. gonorrhoeae*);
- Taux de base et de suivi de la résistance à la tétracycline chez les organismes non ciblés [selon les disponibilités : *Neisseria* commensale, *M. genitalium*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, espèces de *Rickettsia*, autres spirochètes (p. ex., *Borrelia burgdorferi*), espèces de *Vibrio*, *Leptospira*, *Yersinia*, *Francisella tularensis*, espèces de *Brucella*, *Bacillus anthracis*, *Plasmodium*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium marinum*, *Chlamydia* et espèces de *Chlamydomphila*, et *S. aureus* résistant à la méthicilline];
- Taux de base et de suivi de la résistance de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et *T. pallidum* à d'autres antimicrobiens (selon les disponibilités : pénicillines, céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones);
- Taux de base et de suivi de la résistance des organismes non ciblés à d'autres antimicrobiens, y compris la résistance de *M. genitalium* à d'autres antimicrobiens (selon les disponibilités : macrolides et fluoroquinolones) et taux de la RAM pour les infections entériques transmises sexuellement (IETS), p. ex., RAM de *Shigella spp.*

RÉSULTATS

Ce que nous avons découvert

Au total, 4 767 études ont été identifiées et importées dans Covidence à partir de recherches effectuées dans les bases de données. Après la suppression de 85 doublons, 4 682 titres et résumés ont été examinés. Les premiers 20 % ont été examinés par deux évaluateurs (MU et CK), un évaluateur (MU) a ensuite examiné les 80 % restants, tandis que le deuxième évaluateur (CK) a examiné toutes les études exclues. Après l'examen préliminaire du titre et de l'abrégé, 125 études ont été extraites et évaluées en vue d'être admissibles à l'étape du texte intégral. Un premier examinateur a examiné l'ensemble des 125 études et le deuxième examinateur a examiné toutes les études exclues. Tous les conflits ont été résolus au moyen de discussions. Les raisons pour lesquelles on a exclu des sources de données probantes à ce stade ont été notées. Après avoir exclu 108 autres études à ce stade, un total de 17 études ont atteint le stade de l'extraction des données. Suivant les directives du protocole d'étude, le premier examinateur a extrait les données pertinentes des 17 études, tandis que le deuxième examinateur a vérifié l'exactitude et l'exhaustivité des données extraites. Voir la Figure 1 pour le diagramme de flux Prisma détaillant le processus de filtrage.

Sur les 17 études, il y a eu deux examens systématiques (25,34), neuf études de huit essais contrôlés randomisés (35-44) – (deux sous-études (39,40) ont été obtenues d'un essai contrôlé randomisé, c'est-à-dire l'essai ANRS IPERGAY), trois études de cohortes observationnelles (45-47), deux études transversales analytiques (48,49) et une étude de modélisation (50).

Sur les 17 études, aucune étude n'a été effectuée pour répondre à la première question de recherche sur l'efficacité de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE pour la prévention des ITS bactériennes à différents niveaux de population de la RAM de tétracycline et de doxycycline. Douze études (25,34,48,49,51,35-38,42,43,45,46) abordaient différents aspects de la deuxième question de recherche sur les changements observés dans la résistance à la tétracycline et à la doxycycline dans le contexte de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE ou autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention ou le traitement d'autres infections (par exemple, l'acné, le paludisme). Trois études (25,46,51) abordaient différents aspects de la troisième question de recherche – que sait-on de l'émergence d'une résistance croisée aux antimicrobiens, y compris la résistance à plusieurs médicaments, dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines dans le cadre de la prévention d'autres infections (p. ex., l'acné, le paludisme)? De plus, une étude (50) abordait certaines parties de la quatrième question de recherche – les résultats dans la modélisation d'études sur l'incidence de la doxycycline et d'autres tétracyclines sur la RAM. Voir le Tableau 1 pour les renseignements sur les études incluses.

Figure 1 : Diagramme de flux Prisma

Études provenant des bases de données ou des registres (n = 4 767)

PubMed (n = 4 049)

Embase (n = 415)

Cochrane (n = 187)

Préimpressions (n = 31)

Non spécifié (n = 85)

Identification

Références retirées (n = 85)
Doublons identifiés manuellement (n = 0)
Doublons identifiés par Covidence (n = 85)

Dépistage

Études examinées (n = 4 682)

Études exclues (n = 4 557)

Études recherchées pour récupération (n = 125)

Études non récupérées (n = 0)

Études évaluées pour l'admissibilité (n = 125)

Études exclues (n = 108)
«=exclusion_reason.reason»
(n = 3)«=reason.number_of_citations»
«=exclusion_reason.reason»
(n = 19)«=reason.number_of_citations»
«=exclusion_reason.reason»
(n = 8)«=reason.number_of_citations»
«=exclusion_reason.reason»
(n = 14)«=reason.number_of_citations»
«=exclusion_reason.reason»

Incluses

Études incluses dans l'examen (n = 17)

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses.

Identification et état de l'étude	Conception	Population Critères d'inclusion	Analyse	Type de traitement et prophylaxie	Comparaison	Conséquences examinées de la RAM
Alkhwaja et coll., 2020, Jordan (51) Étude publiée	Étude transversale	Patients externes ayant de l'acné utilisant des antibiotiques systémiques ou topiques pour le traitement de l'acné.	Tests du khi-carré et t-test.	Antibiotiques. Traitement systémique – doxycycline Traitement topique – clindamycine et érythromycine	Non-utilisateurs	Résistance antibiotique de <i>Cutibacterium acnes</i> aux antibiotiques utilisés
Jo et coll., 2021, États-Unis. (35) Étude publiée	Étude pilote randomisée à centre unique, longitudinale et interventionnelle.	Adultes en santé capables de se conformer à l'administration d'antibiotiques, aux procédures d'échantillonnage du microbiome et au suivi longitudinal après l'ingestion d'antibiotiques pendant une période maximale d'un an. Randomisée en quatre groupes avec au moins trois participants par groupe.	Le test de la somme des grades de Wilcoxon. Paramètre « apparié = T »	Trois classes d'antibiotiques : 1. Doxycycline 20 mg ou doxycycline 100 mg 2. Céphalexine 500 mg 3. Triméthoprim et sulfaméthoxazole Quatre schémas posologiques oraux standard : 1. Doxycycline 20 mg deux fois par jour pendant 56 jours 2. Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 56 jours 3. Céphalexine 500 mg trois fois par jour pendant 14 jours 4. Triméthoprim et sulfaméthoxazole 160/800 mg deux fois par jour pendant 14 jours	Non traités	La sélection, l'expansion et la persistance de souches résistantes aux antibiotiques (principalement les staphylocoques, en particulier <i>S. epidermidis</i> et <i>S. hominis</i>) sur la peau pendant et après l'utilisation d'antibiotiques systémiques.
Kantele et coll., 2022, Finlande (46) Étude publiée	Une étude en deux parties : 1. Étude de cohorte prospective	Histoire du voyage vers les pays à revenu faible ou	Test du khi-carré de Pearson, analyse de régression logistique binaire	Utilisation de la doxycycline	Non-utilisateurs	La partie de l'étude de cohorte prospective a examiné l'incidence de l'utilisation de la doxycycline sur

	2. Examen de la documentation	intermédiaire (PRFI)	de la méthode exacte de Fisher			<ol style="list-style-type: none"> 1. l'acquisition d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (ESBL-PE); 2. co-résistance à la doxycycline dans les isolats d'ESBL-PE contractés en voyage par rapport à l'utilisation de la doxycycline. <p>Dans la partie consacrée à l'examen de la documentation, on a examiné le niveau de résistance à la doxycycline et à la tétracycline sur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. les ESBL-PE; 2. les agents pathogènes dans les selles.
<p>Luetkemeyer et coll., 2023, États-Unis 36,37</p> <p>Publié (36)</p> <p>Non publié - actes de conférence (37)</p>	Essai randomisé ouvert.	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HRSAH) et les femmes transgenres vivant avec le VIH ou sous PPrE avec des antécédents de <i>N. gonorrhoeae</i> , de <i>C. trachomatis</i> , et de syphilis au cours de l'année écoulée.	TTI Test exact de Fisher	200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant la relation sexuelle sans condom	Norme de soins	<p>Effet de l'utilisation de la doxy-PPE sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) de <i>N. gonorrhoeae</i>, de <i>S. aureus</i> et de <i>Neisseria</i> spp.</p> <p>Résistance à la tétracycline de <i>N. gonorrhoeae</i> et de <i>S. aureus</i> isolée au niveau de référence par rapport aux organismes isolés pendant le suivi de l'étude.</p>

		Répartition aléatoirement selon un rapport de 2:1				
Mende et coll., 2016, États-Unis (45) Publié	Étude de cohorte observationnelle.	Personnel en service actif ou bénéficiaires du département de la Défense (DoD), ayant subi des blessures liées au déploiement nécessitant une évacuation médicale par l'entremise du Centre médical régional de Landstuhl (Landstuhl Regional Medical Center) (LRMC)	Chi-square, test exact de Fisher (test Fisher-Freeman-Halton avec Monte Carlo le cas échéant) et le test de Mann-Whitney U.	Exposition à la doxycycline - définie comme la réception de l'antibiotique après l'évacuation médicale et avant le prélèvement de l'isolat	Aucune exposition à la doxycycline	Caractéristiques liées à la résistance à la tétracycline, y compris l'exposition à la doxycycline, dans les isolats de <i>S. aureus</i> .
Nakase et coll., 2022, Japon (49) Publié	Étude de cohorte observationnelle	Patients atteints d'acné	Test exact de Fisher	Utilisation antérieure d'antibiotiques pour l'acné	Aucun traitement précédent	Les répercussions du traitement antimicrobien de l'acné vulgaire sur la résistance antimicrobienne des bactéries cutanées (<i>S. epidermidis</i>).
Reichert et Grad, 2023, USA. (50) Préimpression	Étude de modélisation	Le modèle a caractérisé une population de HARSAH aux États-Unis (N = 10 ⁶) stratifiée en trois groupes	Modèle déterministe de compartimentage transformant le modèle en modèle susceptible-exposé-	Adoption de la doxy-PPE	Aucune adoption	Un modèle mathématique pour étudier les répercussions de la doxy-PPE pour la prévention de la gonorrhée sur la dynamique de

		d'activité sexuelle caractérisés par des taux annuels de changement de partenaire.	infectieux-susceptible (SEIS) R package de Solve pour observer la dynamique projetée de la résistance à la ceftriaxone et à la doxycycline, ainsi que le fardeau de l'infection gonococcique, après la mise en œuvre de la doxy-PPE à $t = 0$.			résistance et le fardeau de l'infection chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH).
Serm Swan et coll., 2023, Thaïlande 48) Publié	Étude transversale	Les patients atteints d'acné vulgaire faciale légère à grave et ayant reçu un médicament au cours des trois mois précédents.	χ^2 et test exact de Fisher	Usage antibiotique (y compris la tétracycline et la doxycycline)	Non utilisé	Prévalence de <i>C. acnes</i> résistant aux antibiotiques et son association avec la sévérité de l'acné en fonction de l'utilisation de traitements antibiotiques topiques et systémiques.
Teles et coll., 2021, États-Unis (38) Publié.	Étude clinique à centre unique, randomisé, à l'insu du laboratoire, parallèle, à deux groupes	Patients atteints de parodontite de stade III et IV Avait reçu un traitement parodontal actif dans l'année précédant l'inscription. Âgé > 25 ans	Pourcentage moyen Test de Mann-Whitney Test de Friedman.	Débridement supra et subgingival effectué à l'aide des microsphères de minocycline.	Débridement effectué sans microsphères de minocycline	Répercussions des microsphères de chlorhydrate de minocycline sur les déplacements des espèces bactériennes orales (par exemple <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Eubacterium saburreum</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Tannerella forsythia</i> et

		<p>En bonne santé générale.</p> <p>Présentait au moins quatre sites avec une PD > 4 mm.</p>				<p><i>Porphyromonas gingivalis</i>) résistantes à la minocycline.</p>
<p>Vanbaelen et coll., 2024, (26)</p> <p>Publié.</p>	<p>Examen systématique avec méta-analyse</p>	<p>Les ECR comparant l'efficacité de la tétracycline PPE à un placebo ou à aucun traitement pour réduire l'incidence des ITS bactériennes et signaler la prévalence de la résistance à la tétracycline chez n'importe quelle espèce bactérienne au début et à la fin de l'étude.</p>	<p>Test de Mann-Whitney pour comparer la distribution CMI de tétracycline des isolats par espèce des deux groupes après la PPE. Un modèle à effet aléatoire a été utilisé pour combiner les résultats de la méta-analyse</p>	<p>Tétracyclines à n'importe quelle dose</p>	<p>Placebo ou aucun traitement</p>	<p>Résistance aux antimicrobiens (RAM) aux tétracyclines chez toutes les espèces bactériennes (<i>N. gonorrhoeae</i>, <i>S. aureus</i> et <i>Neisseria commensale</i>) avec données disponibles</p>
<p>Truong et coll., 2022, Canada (25)</p> <p>Publié</p>	<p>Examen systématique</p>	<p>Les ECR ayant comparé les répercussions des antibiotiques quotidiens de la classe des tétracyclines par voie orale par rapport à un contrôle non-tétracycline sur l'acquisition de la RAM de la classe</p>	<p>Rapport descriptif en raison de la grande variabilité des résultats des études incluses.</p>	<p>Antibiotiques oraux de la classe des tétracyclines</p>	<p>Contrôle non-tétracycline (placebo, pas d'utilisation d'antibiotiques ni d'antibiotiques oraux alternatifs)</p>	<p>Les répercussions des antibiotiques oraux de la classe des tétracyclines sur la RAM dans la flore normale.</p>

		des tétracyclines dans la flore normale chez les adultes.				
Bercot et coll., 2021, France (39) Publié Molina et coll., 2018, France (40) Publié Les deux constituent des sous-études du même ECR	Essai randomisé ouvert.	Le HRSAH asymptomatiques inscrits à la phase ouverte de l'essai IPERGAY de l'ANRS et utilisant une PPrE au VIH Répartition aléatoire selon un rapport de 1:1	TTI Test exact du khi carré ou méthode exacte de Fisher utilisés pour déterminer l'importance des différences de pourcentages, le cas échéant.	Doxycycline 200 mg dans les 24 heures suivant chaque rapport sexuel (avec une limite de 600 mg/semaine)	Aucune prophylaxie	Examiner les isolats <i>Mycoplasma genitalium</i> pour déceler les mutations associées à la résistance aux macrolides, aux fluoroquinolones et aux tétracyclines (doxycycline) . Résistance à la doxycycline de <i>N. gonorrhoeae</i>
Brill et. coll., 2015, Royaume-Uni (42)	Essai clinique randomisé exploratoire de 13 semaines, à simple insu avec placebo et à centre unique.	Patients stables âgés de ≥ 45 ans atteints de MPOC, VEF _{1sec} <80% de toux productive prévisible et chronique. Répartition aléatoire selon un rapport de 1:1:1:1	TTI On a utilisé un modèle linéaire à effets mixtes pour le log(CMI) de plusieurs isolats au sein de chaque individu pour modéliser la résistance aux antibiotiques. Un modèle généralisé à effets mixtes a été utilisé pour analyser la résistance en tant que résultat binaire.	3 régimes antibiotiques pendant 13 semaines 1. Moxifloxacine 400 mg par jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines 2. Doxycycline 100 mg/jour 3. Azithromycine 250 mg 3 fois par semaine	Un comprimé placebo par jour pendant 13 semaines	Résistance aux antimicrobiens dans les bactéries des voies respiratoires dans tous les groupes de traitement. Changements de résistance aux trois antibiotiques testés

Grennan et coll., 2021. Canada (43) Non publié - actes de conférence	Étude pilote contrôlée randomisée et ouverte	HARSAH et femmes transgenres séronégatifs avec antécédents de syphilis Répartition aléatoire selon un rapport de 1:1	T*TI Test exact de Fishers pour comparer les taux d’ITS entre les personnes sous double PrEP et celles sous PrEP contre le VIH uniquement par rapport aux 24 premiers	doxycycline quotidienne immédiate 100 mg pendant 48 semaines	Doxycycline différée à partir de 24 semaines	Résistance à la tétracycline ou à la doxycycline de <i>S. aureus</i>
Stewart et coll., 2023, Kenya 44) Publié	Essai randomisé ouvert	Femmes non enceintes prenant une VIH-PrEP. Répartition aléatoire selon un rapport de 1:1	T*TI	200 mg de doxycycline dans les 24 à 72 heures suivant la relation sexuelle	Norme de soins	Résistance à la doxycycline de <i>N. gonorrhoeae</i>
Molina et coll., 2024, France 41) Publié.	Essai randomisé ouvert	HARSAH traités au moyen d’une VIH-PrEP, atteints d’une ITS bactérienne au cours des 12 mois précédents. Vaccin aléatoire 2:1 à la doxy-PPE ou aucune PPE et 1:1 à 4CMenB ou aucun vaccin.	T*TI	200 mg de doxycycline dans les 24 à 72 heures suivant la relation sexuelle Remarque : Le présent rapport couvre uniquement les groupes de doxy-PPE ou les groupes sans PPE.	Aucune PPE	Résistance à la doxycycline de <i>N. gonorrhoeae</i> et de <i>C. trachomatis</i>

Évaluation des données probantes

Risque de biais :

Un examinateur a évalué le risque de biais pour chaque résultat des études incluses et le deuxième examinateur a vérifié tous les jugements et énoncés à l'appui. L'outil Cochrane sur le risque de biais version 2.0 (RB 2.0) (52) a été utilisé pour évaluer le risque de biais (RB) pour sept ECR (huit études) des huit ECR inclus ou neuf études (voir la figure 2). Dans sept études (36,38–42,44), le RB a été classé comme « préoccupante » et « risque élevé » dans une étude (35). Une évaluation du RB n'a pas été effectuée pour un ECR (43) en raison de l'indisponibilité du texte intégral; les données extraites provenaient d'un compte rendu d'actes de conférence. L'outil ROBINS-E (54) a été utilisé pour l'évaluation du RB dans les trois études d'observation. Le RB a été classé comme « préoccupante » dans une étude (49). Deux études (45,46) ont révélé un risque grave de confusion et, par conséquent, une évaluation plus poussée n'était pas nécessaire. Voir le tableau 2 pour l'évaluation du RB pour les études de cohortes observationnelles. La Liste de vérification de l'évaluation critique de la Joanna Briggs Institute (JBI) pour les études analytiques transversales (55) a servi à évaluer de façon critique les deux études transversales.(48,51). Voir le tableau 3 pour une évaluation critique détaillée des études transversales incluses. On a eu recours à l'outil AMSTAR 2 de l'évaluation de la qualité méthodologique des examens systématiques (56) pour évaluer de façon critique les deux examens systématiques inclus (25,34). On a jugé Vanbaelen et coll. comme étant un examen de qualité extrêmement faible et on a considéré Truong et coll. comme un examen de qualité médiocre. Voir les annexes 2a et 2b pour plus de détails. En raison de la non-disponibilité d'un outil d'évaluation de la qualité établi pour les études de modélisation mathématique, aucune évaluation de la qualité n'a été effectuée pour l'étude de modélisation mathématique (50).

Une méta-analyse des études incluses n'a pas été entreprise en raison de l'absence de comparabilité en termes de conception, de population, d'interventions et de comparateurs dans toutes les études faisant état du même point de fin.

Certitude des données probantes.

À l'aide du système GRADE (57), le premier examinateur a évalué le degré de certitude dans les preuves dans les domaines GRADE du risque d'évaluation de biais, d'incohérence, d'indirectivité, d'imprécision des estimations d'effet et de biais de publication. Le deuxième examinateur a vérifié tous les jugements et toutes les justifications. On a effectué l'évaluation GRADE pour les résultats où plusieurs études originales étaient disponibles et un outil bien établi pour une évaluation du risque de biais était disponible.

On a établi la certitude des données probantes pour les études portant sur la deuxième question de recherche secondaire sur les changements observés dans la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline dans le contexte de la doxy-PPE ou de la doxy-PrEP **ou** d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention ou le traitement d'autres infections, c.-à-d. la sous-question 2a - Changements de la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline pour *N. gonorrhoeae*, observés dans le contexte de l'utilisation de doxycycline prophylactique; sous-question 2b - Taux de référence de la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline pour *M. genitalium* et changements observés dans le contexte de l'utilisation prophylactique de la doxycycline ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline; et sous-question 2c - Changements de la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline observés chez les organismes non ciblés dans le contexte de l'utilisation de la doxycycline.

On a également établi la certitude des données probantes pour des études portant sur la troisième question de recherche secondaire sur ce qui est connu au sujet de l'émergence d'une résistance croisée aux antimicrobiens, y compris la résistance à plusieurs médicaments, dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE ou de la doxy-PrEP ou de d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention d'autres infections, en particulier la sous-question 3b - Incidence de l'utilisation prophylactique de la doxycycline sur les niveaux de résistance à d'autres antimicrobiens pour les organismes non ciblés. Le tableau du résumé des constatations GRADE (tableau 4) est présenté ci-dessous.

Fig 2 : Risque d'évaluation des biais pour les ECR inclus

	Randomisation	Écart par rapport à l'intervention prévue	Résultats manquants	Mesure du résultat	Rapports sélectifs
Bercot et coll., 2021	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert
Brill et coll., 2015	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Luetkemeyer et coll., 2023	Jaune	Jaune	Vert	Vert	Vert
Molina et coll., 2018	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert
Molina et coll., 2024	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert
Stewart et coll., 2023	Jaune	Vert	Vert	Vert	Vert
Jo et coll., 2022	Jaune	Vert	Rouge	Vert	Vert
Tele et coll., 2021	Vert	Jaune	Vert	Vert	Vert

LÉGENDE	
Vert	Faible risque de biais
Jaune	Risque incertain de biais
Rouge	Risque élevé de biais

Tableau 2 : Évaluation du risque de biais pour les études de cohortes observationnelles incluses (outil ROBINS-E) pour le résultat de la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline chez les organismes non ciblés.

Auteur, année Réf.	Confusion	Erreur de mesure de l'exposition	Biais de sélection	Interventions après exposition	Données manquantes	Erreur de mesure des résultats	Rapports sélectifs	Jugement général
Nakase et coll., 2022. (49)	Certaines préoccupations	Faible	Certaines préoccupations	Faible	Certaines préoccupations	Faible	Faible	Certaines préoccupations
Kantele et coll., 2022. ^a (46)	Grave	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Risque élevé
Mende et coll., 2016. ^a (45)	Grave	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Risque élevé

Abréviation : ROBINS-E, Risque de biais dans les études non randomisées—de l'exposition.

^{une} évaluation complémentaire n'était pas nécessaire, le risque de confusion potentielle ayant été jugé grave dans le premier domaine.

Tableau 3 : Les évaluations critiques pour les études analytiques transversales incluses.

Référence	Alkhawaja et. Coll., 2020				Sermswan et. Coll., 2023			
	Oui	Non	Pas clair	Sans objet	Oui	Non	Pas clair	Sans objet
Les critères d'inclusion dans l'échantillon ont-ils été clairement définis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les sujets de l'étude et le contexte étaient-ils décrits en détail?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exposition a-t-elle été mesurée de manière valable et fiable?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des critères objectifs et normalisés ont-ils été utilisés pour mesurer l'affection?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des facteurs de confusion ont-ils été relevés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des stratégies ont-elles été établies pour traiter des facteurs de confusion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les résultats ont-ils été mesurés de façon valable et fiable?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A-t-on utilisé une analyse statistique appropriée?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Évaluation globale	Inclure <input checked="" type="checkbox"/>	Exclure <input type="checkbox"/>	Demander des renseignements supplémentaires <input type="checkbox"/>		Inclure <input checked="" type="checkbox"/>	Exclure <input type="checkbox"/>	Demander des renseignements supplémentaires <input type="checkbox"/>	

Tableau 4 : Résumé GRADE des constatations

Nombre d'études et de conception	Risque de biais	Incohérence	Impersonnelle	Imprécision	Biais de publication	Considérations relatives à la mise à niveau	Qualité
<p>Question : Changements dans la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline de <i>N. gonorrhoeae</i> observés dans le contexte de l'utilisation prophylactique de la doxycycline.</p> <p>Contexte : Personnes prenant la VIH-PrEP et personnes vivant avec le VIH.</p> <p>Référence : Luetkemeyer 2023; Molina 2018; Stewart 2023, Molina 2024</p>							

4 ERC ^a	Aucune limite grave	Limites très graves (-1)	Aucune limite grave	Limites très graves (-1)	Non détecté	Aucune	⊕⊕⊕⊕ Modérée
Question : Taux de référence de résistance à la tétracycline ou à la doxycycline pour <i>M. genitalium</i> et changements observés dans le contexte de l'utilisation prophylactique de la doxycycline ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline. Contexte : Personnes prenant la VIH-PrEP Référence : Bercot, 2021							
1 ERC	Aucune limite grave	Limites graves	Limites graves	Limites très graves (-1)	Non détecté	Aucune	⊕⊕⊕⊕ Modérée
Question : Changements de résistance à la tétracycline ou à la doxycycline observés chez les organismes non ciblés dans le contexte de l'utilisation de la doxycycline. Contexte : Divers ^b Référence : Jo 2021; Teles 2021; Luetkemeyer 2023; Brill 2015 (ERC) et Kantele 2022; Nakase 2022; Mende 2016 (Cohorte)							
4 ERC ^a	Aucune limite grave	Limites très graves (-1)	Limites très graves (-1)	Limites très graves (-1)	Non détecté	Aucune	⊕⊕⊕⊕ ^d Faible
3 Cohortes	Limites très graves ^c	Aucune limite grave	Limites graves	Limites graves	Non détecté	Aucune	⊕⊕⊕⊕ ^e Très faible
Question : Répercussions de l'utilisation prophylactique de la doxycycline sur les niveaux de résistance à d'autres antimicrobiens chez les organismes non ciblés. Contexte : Personnes ayant des antécédents de voyage dans un pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Référence : Kantele 2022							
1 cohorte	Limites très graves	Aucune limite grave	Limites graves	Limites graves	Non détecté	Aucune	⊕⊕⊕⊕ ^e Très faible

^a Une évaluation GRADE n'a pas été effectuée sur certains ECR inclus en raison de la non-disponibilité de textes complets.

^b Les études sont très différentes en termes de conception, de population, d'interventions, de comparateurs et de mesures des résultats, il n'y avait donc pas d'uniformité.

^c Deux études considérées comme présentant un risque de biais très élevé.

^d Le niveau de preuve est faible; de nouvelles preuves influenceront probablement sur les constatations.

^e Le niveau de preuve est très faible, il est donc probable que de nouvelles preuves influenceront sur les constatations.

PRINCIPALES CONSTATATIONS :

Quatre questions de recherche secondaires ont été formulées pour permettre de répondre à la question de recherche principale, à savoir : « Quelles sont les conséquences possibles sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) de l'utilisation de la doxycycline pour la prophylaxie avant ou après l'exposition (doxy-PrEP et doxy-PPE) des infections transmissibles sexuellement bactériennes? »

Question de recherche secondaire 1 :

Quelle est l'efficacité de doxy-PPE et de la doxy-PrEP dans la prévention des IST bactériennes à différents niveaux de population RAM de la tétracycline ou de la doxycycline dans la population?

- a) À différents niveaux de population de *N. gonorrhoea* résistance à la tétracycline ou à la doxycycline, quelle est l'efficacité de la doxy-PPE et de la doxy-PrEP pour sa prévention, désagrégée par sexe, sous-population ou site anatomique d'infection (p. ex. pharynx, urètre, col de l'utérus, rectum)?

Nous n'avons trouvé aucune étude sur cette question de recherche.

Question de recherche secondaire 2 :

Quels changements dans la résistance à la tétracycline et à la doxycycline ont été observés dans le contexte de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la

doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention ou le traitement d'autres infections (p. ex., l'acné, le paludisme)?

- a) Quels changements dans la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline de *N. gonorrhoeae* ont été observés dans le contexte de l'utilisation prophylactique de la doxycycline.

Cinq études, quatre ERC (36,40,41,44) et un examen systématique (34) ont abordé cette question. Toutes les études ont permis de déceler une augmentation de la résistance à la tétracycline de *N. gonorrhoeae* lorsqu'on compare les données de référence aux données de suivi.

La première étude de Luetkemeyer et coll., 2023, a été un essai randomisé ouvert parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HRSAH) et les femmes transgenres vivant avec le VIH ou sous PPrE avec des antécédents de *N. gonorrhoeae*, de *C. trachomatis*, et de syphilis au cours de l'année écoulée. Ils ont essayé de comprendre l'effet de l'utilisation de la doxy-PPE sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) de *N. gonorrhoeae*, de *S. aureus* et de *Neisseria* spp. Les participants ont été randomisés de 2:1 à 200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant un rapport sexuel sans condom ou sans doxycycline et ont été mis en observation pendant 12 mois. Des cultures pour les différents organismes ont été obtenues au début de l'étude - mois 0 (M0) et à la fin de l'étude - mois 12 (M12). Chez les participants atteints de *N. gonorrhoeae*, 17% (44/256) ont obtenu des résultats de sensibilité phénotypique; Mois 0 (M0), la résistance à la tétracycline a été détectée dans 27% (4/15) des isolats de *N. gonorrhoeae*. Après l'inscription, une résistance à la tétracycline a été observée dans 38,5 % (5/13) des isolats du groupe de la doxy-PPE et dans 12,5 % (2/16) des isolats du groupe sans doxy, ce qui n'a révélé aucune différence statistiquement significative dans la résistance à la tétracycline de *N. gonorrhoeae* entre les deux groupes (36). Vanbaelen et coll., 2024 intervalles de confiance calculés (IC) de 0,68 à 27,98 pour cette étude dans leur méta-analyse(34). Les grands IC montrent comment la puissance de l'étude a été limitée par le petit nombre d'isolats (58). Les auteurs ont mis en garde contre le fait que la doxy-PPE pourrait ne pas fournir une protection importante contre la résistance incidente à la tétracycline de *N. gonorrhoea* et ont préconisé la nécessité de surveiller les deux, les effets des gonocoques résistants à la tétracycline sur l'efficacité de la doxy-PPE, ainsi que les répercussions de la doxy-PPE sur la résistance aux gonococques (36,37). De même, Hazra et coll. ont conclu que la capacité de la doxy-PPE à promouvoir la résistance aux tétracyclines et aux autres antibiotiques devrait être évaluée au moyen d'essais sur une population plus large(58).

Dans une étude randomisée ouverte réalisée entre juillet 2015 et janvier 2016, Molina et coll., 2018 visait à évaluer l'efficacité de la prophylaxie post-exposition (PPE) avec la doxycycline dans la réduction de l'incidence des ITS bactériennes chez les HRSAH séronégatifs ou les femmes transgenres qui prenaient la PPrE-VIH. Les participants ont reçu 1:1 pour prendre 200 mg de doxycycline jusqu'à 72 heures après une relation sexuelle sans condom ou sans prophylaxie. En plus du point d'extrémité primaire de l'apparition d'une première ITS (gonorrhée, chlamydia ou syphilis) au cours de la période de suivi, les auteurs ont également évalué la résistance à la doxycycline de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis*. Au moment de l'inscription et tous les deux mois par la suite, les participants ont subi des tests de dépistage de la syphilis, de la chlamydia et de la gonorrhée à l'aide d'écouvillons anaux et de la gorge et d'échantillons de premier jet d'urine. Dans la mesure du possible, on a également testé des cultures pour la gonorrhée et la chlamydia (40).

La résistance à la tétracycline a été définie comme étant une CMI > 1 mg/l et la résistance intermédiaire était une CMI > 0,5 mg/l, mais \leq 1 mg/l. La résistance à la tétracycline a été confirmée par la détection moléculaire par PCR pour tester l'acquisition du gène tetM associé à des niveaux élevés de résistance à la tétracycline et à la mutation Val57Met du gène rpsJ. De plus, ils ont également évalué la surexpression de la pompe d'efflux codée MtrCDE en examinant les mutations du promoteur du gène mtrR ou de la protéine MtrR. Des géotypages et des cultures cellulaires pour déterminer in vitro les CMI de tétracycline ont été effectués sur tous les échantillons de PCR positifs pour *C. trachomatis* provenant de la gorge et des écouvillons anaux (40).

Une culture positive pour la gonorrhée a été obtenue chez 8 participants (2 dans le groupe PPE et 6 dans le groupe sans PPE) de 9 échantillons sur 28 (32 %) cultivés pour la gonorrhée. La résistance à la tétracycline a été détectée dans 4 isolats et la résistance intermédiaire dans 3 isolats de *N. gonorrhoeae*. Tous les isolats du groupe sans PPE étaient totalement résistants. Le gène tetM a été détecté dans l'un des isolats résistants. Toutes les souches résistantes étaient porteuses de la mutation Val57Met dans le gène rpsJ, ainsi que de mutations associées à la surexpression de la pompe d'efflux d'antibiotiques MtrCDE(40).

En raison de la taille très réduite de l'échantillon (quantité limitée d'isolats de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis* disponibles pour les tests de sensibilité aux antibiotiques) et de la courte période de suivi, les auteurs n'ont pas été en mesure d'évaluer l'effet de Doxy-PPE sur la sélection et la diffusion de la résistance aux antibiotiques pour les ITS. Ils ont donc proposé des études qui évalueront l'effet total de cette stratégie sur la sélection de la résistance aux antibiotiques pour les ITS bactériennes et ont indiqué que, jusqu'à ce que de telles données soient disponibles, l'utilisation de la doxycycline comme PPE soit limitée à des fins de recherche. (40). Les auteurs n'ont pas fait de distinction entre les données de référence et les données de suivi, et les données n'ont pas été désagrégées anatomiquement, même si les spécimens ont été obtenus à partir de divers sites anatomiques.

Entre le 5 février 2020 et le 30 octobre 2022, Stewart et coll., 2023 ont mené un essai randomisé ouvert dans le cadre duquel on a comparé la doxycyc-PPE (200 mg doxycycline prise dans les 72 heures suivant les rapports sexuels sans condom) et les normes de soins chez les femmes adultes kényanes non enceintes qui prennent la PPrE-VIH. Les auteurs ont comparé la résistance à la tétracycline de *N. gonorrhoea* et de *C. trachomatis* entre les groupes d'étude, en plus du résultat primaire de toute infection incidente par *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, ou *Treponema pallidum*.

Au total, 449 participants ont été randomisés 1:1 (224 pour le groupe de la doxycycline-PPE et 225 de la norme de soins) et ont été suivis trimestriellement pendant 12 mois. Les tests et le traitement des ITS ont été effectués tous les trimestres.

Des écouvillons endocerviques obtenus de participants positifs pour *N. gonorrhoeae* lors d'une visite de suivi ont été purifiés et l'ADN bactérien a été extrait. Les échantillons d'ADN extraits ont été testés par PCR pour le gène de résistance à la tétracycline (M) des plasmides de type américain et néerlandais. Le gène Tet(M) confère un haut niveau de résistance à la tétracycline *N. gonorrhoeae*. Des spécimens pour des tests de résistance géotypique ont été recueillis lors de 16 visites d'inscription au point de référence. Tous (100%) étaient positifs pour le gène tet(M). C'était également le cas pour les visites de suivi avec tous (100 %) des échantillons d'ADN obtenus au cours de 20 visites du groupe de la doxycycline-PPE et au cours de 12 visites du groupe de la norme des soins étant positifs pour le gène tet(M) (44).

L'essai le plus récent, l'étude ANRS 174 DOXYVAC de Molina et coll., 2024, constitue un essai 2 x 2 factoriel randomisé et ouvert chez les HARSAH prenant la PPrE-VIH pendant plus de 6 mois qui ont eu une ITS bactérienne au cours des 12 derniers mois, sans aucun symptôme d'ITS au moment de l'inscription. Au total, 720 HARSAH ont été randomisés de 2:1 à la doxy-PPE (200 mg dans les 72 heures suivant un rapport sexuel sans condom) ou à l'absence de PPE et à des doses de 1:1 à 2 du vaccin 4CMenB ou à l'absence de vaccin, afin de déterminer la supériorité de la doxy-PPE ou du 4CMenB par rapport à l'absence de doxycycline ou du vaccin. Le temps de suivi médian était de 9 mois (écart interquartile de 6 à 12) avec des visites trimestrielles. Au début et tous les trois mois et lorsqu'ils étaient symptomatiques, les participants ont été testés pour *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et *M. genitalium* par PCR à partir de 3 sites (gorge, anus et urine), tandis que des tests de sérologie ont été effectués pour la syphilis tous les 3 mois (41,59). Il y avait 78 cultures de gonorrhée disponibles pour des tests de sensibilité à la tétracycline. Tous les isolats étaient résistants au point de départ et au suivi. Des 31 isolats du groupe de la doxy-PPE, 11 (36 %) et 5 des 40 (13 %) isolats du groupe non-doxy présentaient une résistance élevée ($p = 0,043$). La résistance a été déterminée à l'aide des points de rupture ruptures E-test et EUCAST 2023 (Résistance : CMI > 0,5 mg/l; résistance à haut niveau : CMI > 8 mg/l) (41).

Dans leur critique systématique, Vanbaelen et. al., 2024 (26), ont cherché des ECR signalant la prévalence de la résistance à la tétracycline chez n'importe quelle espèce bactérienne au début et à la fin de l'essai, et comparer l'efficacité de la tétracycline avec un placebo ou sans thérapie pour réduire l'incidence des ITS bactériennes. Pour *N. gonorrhoea*, ils ont constaté que, peu importe si la résistance était définie comme ≥ 1 ou ≥ 2 mg/l, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la prévalence de la résistance à la tétracycline de *N. gonorrhoeae* entre la tétracycline et les groupes placebo dans l'un des trois essais inclus dans l'étude. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans les estimations regroupées (OU 2,3; IC à 95 % : de 0,9 à 5,9).

Des trois ECR inclus dans l'examen systématique de Vanbaelen, deux (36,40) répondaient aux critères de cet examen et leurs résultats ont été résumés ci-dessus. Le troisième ERC (60) a été exclu puisqu'il se trouvait en dehors de la plage de dates. Cet examen systématique a permis de conclure que les CMI minimales de *N. gonorrhoeae* tétracyclines étaient considérablement plus élevées dans le groupe des minocyclines (CMI médiane de 2 mg/l EI de 1,5 à 2,5 mg/l) que dans le groupe placebo (CMI médiane de 1,5 mg/l, EI de 1 à 2 mg/l; $p = 0,0018$). Alors que 10/44 (22,7%) des isolats du groupe placebo avaient des CMI dans l'intervalle de < 1,5mg/l, aucun des isolats gonococciques du groupe de la minocycline n'avait de CMI inférieure à 1,5 mg/l. Les auteurs ont expliqué que la différence observée dans les deux mesures de résultats [par proportion (≥ 1 ou ≥ 2 mg/l) par rapport à la distribution de CMI] pourrait être due au fait que les changements dans la distribution de CMI fournissent une estimation plus sensible de l'efficacité d'un antibiotique que la proportion d'isolats résistants lorsque la distribution de CMI est dichotomisée en résistants et sensibles (34). Leur étude a conclu que le PPE avec des tétracyclines telles que la minocycline et la doxycycline pouvait être associé à la sélection de la résistance à la tétracycline de *N. gonorrhoeae*.

Aucune résistance à la tétracycline n'a été observée avec *C. trachomatis* dans les trois études ayant fourni de telles données (40,41,44). Dans l'étude Molina 2018, 5 échantillons (21% des 22 écouvillons anaux et 2 écouvillons oraux) de 4 participants (2 dans chaque groupe) ont produit une culture positive pour la chlamydia. Toutes les CMI de tétracycline se situaient dans la plage normale (de 0,12 à 0,25 mg/l) (40). Stewart et coll. ont recueilli au total 76 échantillons d'ADN de *C. trachomatis* pour le test de gènes tet(C); 20 au niveau de référence et 56 au niveau de suivi (25 dans le groupe de la doxy-PPE et 31 dans le groupe

de la norme des soins). La cassette de gène tet(C) a été détectée dans aucun (0%) (44). Enfin, dans l'étude Molina 2024, 4 souches (toutes issues du groupe sans PPE) ont été testées pour la résistance à la tétracycline en culture; aucune résistance n'a été observée. De même, aucune mutation résistante à la tétracycline n'a été détectée dans l'ARNr 16S de 68/126 (54%) des écouvillons positifs de *C. trachomatis* PCR séquencés. Huit séquences provenaient du groupe de l'adoxy-PPE(41)

Le tableau 2 donne des détails sur les études portant sur le taux de référence et le taux de suivi de la résistance à la tétracycline chez les organismes ciblés.

- b) Quels sont les taux de référence de la résistance à la tétracycline et à la doxycycline de *M. genitalium* et quels changements ont été observés dans le contexte de l'utilisation prophylactique de la doxycycline ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline?

Cette question a été abordée par un ECR (39) et un examen systématique (34).

Dans leur étude, Bercot et coll., 2021 ont détecté des mutations in vivo de l'ARNr *M. genitalium* 16S associées à la résistance à la tétracycline dans 2 des 16 échantillons testés (12,5 %), correspondant à un taux global de mutations de l'ARNr *M. genitalium* 16S de 14,3% (2/14; IC à 95 % : de 1,8 à 42,8 %). Il n'y avait pas de données CMI minimales pour confirmer une résistance à la doxycycline.

Les mutations détectées étaient à des positions C1192G, G966T et C967T à l'intérieur ou à proximité du site ciblé de la tétracycline. Toutes ces souches résistantes ont été détectées chez les participants ayant des antécédents d'utilisation de doxycycline. Par conséquent, l'utilisation de la doxycycline peut avoir facilité l'acquisition de ces mutations. Les auteurs ont donc conclu que les mutations possibles associées à la résistance à la tétracycline observées dans leur étude soulèvent des questions importantes pour le dépistage et le traitement de *M. genitalium* chez les individus asymptomatiques, appuyant ainsi les recommandations visant à éviter les tests ou le traitement de l'infection asymptomatique par le *M. genitalium* (39).

L'étude ci-dessus a été incluse dans l'examen systématique de Vanbaelen et coll., 2024. Commentant la résistance à la tétracycline et à la doxycycline de *M. genitalium*, ils ont fait remarquer que l'étude analysait une très petite taille d'échantillon pour les mutations de l'ARNr 16s (n = 11 au niveau de référence et n = 5 au niveau de suivi de 6 mois). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la prévalence de la résistance présumée à la tétracycline entre la tétracycline (1/2) et l'absence de groupes de la tétracycline (0/3) à 6 mois (34). Voir le tableau 3 pour plus de détails.

- c) Quels changements dans la résistance à la tétracycline ou à la doxycycline ont été observés chez les organismes non ciblés dans le contexte de l'utilisation de la doxycycline? En d'autres termes, comment l'utilisation prophylactique de la doxycycline ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline affecte-t-elle les niveaux de résistance à la tétracycline ou à la doxycycline chez les organismes non ciblés?

- Les organismes non ciblés mentionnés dans la littérature de la doxy-PPE ou de la doxy-PrEP comprennent les organismes commensaux suivants : *Neisseria*, *M. genitalium*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*. Parmi les autres

organismes non ciblés qui présentent un intérêt, on compte les espèces de Rickettsia, d'autres spirochètes (p. ex. *Borrelia burgdorferi*), *Leptospira*, les espèces de *Vibrio*, de *Yersinia*, *Francisella tularensis*, les espèces de *Brucella*, *Bacillus anthracis*, les espèces de *Plasmodium*, les espèces de *Mycoplasme*, les espèces de *Chlamydia* et de *Chlamydomphila* et une certaine résistance à la méthicilline *S. aureus*.

Douze études, 5 ECR (35,37,38,42,43), deux examens systématiques (25,34), trois études de cohortes observationnelles (45,46,49) et deux études transversales (48, 51) répondent à cette question. Des douze études ayant abordé cette question, une évaluation GRADE a été effectuée pour quatre ECR (35,36,38,42) et trois études de cohortes observationnelles (45,46,49). En raison de variations du nombre de participants, d'interventions et de comparateurs à l'étude, il y avait des limites très graves d'incohérence, d'indirectité et d'imprécision et, par conséquent, la certitude des données probantes a été jugée faible pour les ECR et très faible pour les études de cohorte.

L'évaluation GRADE n'a pas été effectuée sur un ECR (43) parce qu'il n'y a pas de texte complet disponible, deux examens systématiques (25,34) et deux études transversales (48,51).

- **Essais contrôlés randomisés :**

Trois des ECR (35,37,38) ont été effectués aux États-Unis, un au Royaume-Uni (42) et un au Canada (43). Ils étaient tous très différents en termes de conception, de population, d'interventions, de comparateurs et de résultats.

L'étude de Jo et coll., 2021 a été un ECR pilote ayant examiné l'effet de différentes classes de régimes antibiotiques couramment prescrits pour les troubles dermatologiques sur les altérations à court et à long terme du microbiome cutané. L'un des objectifs de l'étude était d'examiner la sélection, l'expansion et la persistance des souches résistantes aux antibiotiques sur la peau pendant et après l'utilisation systémique des antibiotiques. Des adultes en santé ont été répartis au hasard en 4 groupes comptant au moins 3 participants par groupe. Chaque groupe a reçu l'un des quatre régimes oraux standard (Doxycycline 20 mg deux fois par jour pendant 56 jours, Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 56 jours, Céphalexine 500 mg trois fois par jour pendant 14 jours ou Triméthoprime/sulfaméthoxazole 160/800 mg deux fois par jour pendant 14 jours). Les patients ont été suivis pendant un an. L'analyse des données sur le microbiome de la peau des personnes en bonne santé non traitées, également suivies jusqu'à un an (de courts intervalles de 1 à 2 mois : n = 10; et de longs intervalles de > 1 an : n ≥ 5) a été utilisée à des fins de comparaison. Les écouvillons ont été obtenus à partir de trois sites cutanés (un pli antécubital, un pli rétroauriculaire et l'avant-bras volar) présentant des caractéristiques physiologiques et microbiologiques différentes avant, pendant et après l'utilisation d'antibiotiques (≥ 6 points de temps par participant). La résistance aux antibiotiques a été étudiée en cultivant et en séquençant des isolats bactériens provenant de tampons cutanés pré et post-antibiotiques. Les résultats de cette étude ont démontré que les bactéries résistantes aux antibiotiques sont sélectionnées, se développent et restent sur la peau pendant et après l'utilisation d'antibiotiques systémiques. L'étude a également démontré que les antibiotiques peuvent perturber l'homéostasie du microbiote de la peau et provoquer des altérations importantes du résistome, dont certains peuvent durer près d'un an après l'arrêt des antibiotiques (35). Leurs résultats relatifs à l'émergence et à l'expansion sélective de la résistance à la doxycycline sont énumérés ci-dessous. Les souches résistantes à la doxycycline (principalement des staphylocoques, en particulier *S. epidermidis* et *S. hominis*) ont été

isolées seulement après que les participants ont reçu de la doxycycline, ce qui suggère que l'antibiotique a agi comme une pression sélective pour ces souches résistantes.

- Des écouvillons de peau ont été recueillis et cultivés les jours 0, 14, 56, 112 et 336. Aucune colonie résistante n'a été isolée le jour 0 (préantibiotique). Des souches résistantes ont été isolées aux jours 14, 56, 112 et 336;
- Les gènes tetK ou tetL associés au plasmide, qui codent les pompes d'efflux connues pour conférer une résistance aux tétracyclines, étaient présents dans tous les isolats *S. epidermidis* résistants à la doxycycline (CMI ≥ 2 g/ml[†]);
- De plus, les valeurs CMI des isolats résistants à la doxycycline des sujets de doxy100 étaient plus élevées que celles des sujets de doxy20;
- Peut-être en raison d'une plus longue durée de traitement (56 jours), les sujets de doxy100 ont montré des changements significatifs et persistants dans leur microbiote cutané qui a duré plus de 200 jours, alors que les microbiomes cutanés des sujets d'autres régimes antibiotiques de 14 jours sont revenus à un état de référence après le jour 42;
- Les souches prédominantes résistantes à la doxycycline variaient d'un sujet à l'autre, ce qui correspond aux variations des communautés microbiennes observées dans les sites de peau anatomiquement distincts. Cela suggère fortement que les caractéristiques du site cutané jouent également un rôle dans la sélection par antibiotique;
- Les abondances de gènes tetK et tetL évaluées chez chaque personne et chaque site appuyaient également cette observation dépendante du site.

L'étude de Luetkemeyer et coll., 2023, un essai randomisé ouvert (36,37), visait à examiner l'effet de l'utilisation de la doxy-PPE sur la RAM de *N. gonorrhoeae*, *S. aureus* et *Neisseria* spp chez les (HRSAH) et les femmes transgenres vivant avec le VIH ou sous PPrE avec des antécédents de *N. gonorrhoeae*, de *C. trachomatis*, et de syphilis au cours de l'année écoulée. Les participants ont été randomisés de 2:1 à 200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant le rapport sexuel sans condom et la norme de soins sans doxycycline. Les participants ont été suivis pendant 12 mois.

Au départ, *S. aureus* a été détecté chez 139 des 326 participants du groupe de la doxy-PPE, dont 12 (8,6 %) prenaient la doxy-R. Dans le groupe de la norme des soins, *S. aureus* a été détecté chez 76 des 157 participants, dont 13 (17,1%) étaient prenaient la doxy-R. L'infection du sang à SASM était présente dans 118 des 326 participants du groupe de la doxy-PPE, dont 11 (9,3 %) prenaient la doxy-R, et dans 67 des 157 participants du groupe de la norme des soins, dont 9 (13,4 %) prenaient la doxy-R. L'infection du sang à SASM a été isolée chez 20 participants dans le groupe de la doxy-PPE, 1 (5 %) prenant la doxy-R, et de 9 participants dans le groupe de la norme des soins, 4 (44,4 %) prenant la doxy-R.

Au mois 12 (M12), *S. aureus* a été détecté chez 31 des 111 participants du groupe de la doxy-PPE, dont 5 (16,1 %) prenaient la doxy-R. Dans le groupe de la norme des soins, *S. aureus* a été détecté chez 24 des 51 participants, dont 2 (8,3 %) prenaient la doxy-R. L'infection du sang à SASM était présente chez 29 des 111 participants du groupe de la doxy-PPE, dont 5 (17,2 %) étaient prenaient la doxy-R, et chez 21 des 51 participants du groupe de la norme des soins, dont 1 (4,8 %) prenait la doxy-R. L'infection du sang à SASM a été isolée chez 2 participants dans le groupe de la doxy-PPE, dont 0 (0 %) prenant la doxy-R, et chez 3 participants dans le groupe de la norme des soins, dont 1 (33,3 %) prenant la doxy-R. La seule différence statistiquement significative à 12 mois était le taux plus faible de transport de *S. aureus* dans le

groupe de la doxy-PPE, tandis que la proportion plus élevée de résistance à la doxycycline dans le groupe de la doxy-PPE n'était pas statistiquement significative.

D'après les mêmes données non publiées (37), les auteurs ont également fait état de leurs résultats pour *Neisseria spp* commensal. Au M0, les *Neisseria spp* ont été cultivées chez 86,8% des participants, avec la doxy-R *Neisseria* détectée chez 61,8% d'entre eux (37). Au point de référence, 266/302 (88,1%) étaient porteurs de *Neisseria spp* dont 62,6% (189/302) prenaient la doxy-R dans le groupe de la doxy-PPE contre 129/153 (84,3%) avec la doxy-R dans 60,1% (92/153) dans le groupe sans doxy. Au mois 12, les *Neisseria spp* ont été cultivés à partir de 85,2% (104/122) dans le groupe de la doxy-PPE et 89,3% (50/56) dans le groupe sans doxy ($p = 0,64$); la doxy-R était de 69,7% (85/122) dans le groupe de la doxy-PPE et 44,6% (25/56) dans le groupe sans doxy ($p = 0,017$).

En résumé, les auteurs ont affirmé que la colonisation de *S. aureus* a diminué de 16 % par doxy-PPE sans augmentation significative de la doxy-R *S. aureus*. Au niveau de référence, la plupart des personnes présentaient un *Neisseria* doxy-R proportionnelle, avec une diminution surprenante de la doxy-R *Neisseria spp*. dans le groupe de la norme des soins (37). Les auteurs ont conclu que les petites variations de la doxy-R *S. aureus* et des *Neisseria spp*. ne sont probablement pas cliniquement significatives et qu'elles doivent être vues dans le contexte de la réduction des ITS de > 60 % par la doxy-PPE (37) et ont indiqué que des enquêtes plus poussées et un suivi plus long seront nécessaires pour déterminer comment la doxy-PPE peut-être liée à une sélection importante de la résistance des *Neisseria spp* commensales oropharyngées, des autres IST comme *M. genitalium* et le microbiome intestinal (36)

Dans l'ECR de Teles et coll. (2021), l'utilisation de microsphères de minocycline a entraîné une sélection transitoire d'espèces résistantes à la minocycline dans des échantillons de saliva et de plaques subgingivales. L'étude, une étude clinique à centre unique, randomisée, à l'insu du laboratoire, parallèle et à deux groupes, a examiné les répercussions des microsphères de chlorhydrate de minocycline sur les changements d'espèces bactériennes orales résistantes à la minocycline chez les patients atteints d'une parodontite de stade III et de stade IV. Un groupe avait un débridement supra- et subgingival effectué à l'aide des microsphères de minocycline tandis que le débridement est effectué sans microsphères de minocycline dans l'autre groupe. Les participants ont été suivis pendant 6 mois et suivis cliniquement avec la collecte d'échantillons de salive et de plaques subgingivales au niveau de référence, 1, 3 et 6 mois. Les échantillons de salive et de plaques du groupe d'essai ont indiqué une augmentation initiale du pourcentage moyen d'isolats résistants après un mois, puis une diminution à six mois ($P < 0,05$). Toutefois, le groupe de contrôle n'a indiqué aucun changement.

Dans un essai exploratoire sur des patients stables atteints de MPOC, Brill et coll., 2015 ont comparé trois schémas antibiotiques (moxifloxacine 400 mg par jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines, doxycycline 100 mg/jour et azithromycine 250 mg 3 fois par semaine) contre le placebo (une tablette de placebo par jour) pour 13 semaines afin d'évaluer et de comparer leurs effets sur la charge bactérienne totale de la voie aérienne dans les MPOC stables ainsi que d'évaluer la résistance aux antimicrobiens (changements dans la résistance aux antibiotiques testés) dans les bactéries des voies aériennes dans les groupes de traitement (42). Les auteurs ont observé des augmentations mesurables du degré de résistance aux antibiotiques des isolats dans tous les groupes de traitement. La CMI de référence et la question de savoir si l'isolat pouvait être lié à des infections des voies respiratoires inférieures ont été corrigées, et la doxycycline a été associée à une augmentation du facteur de 3,74 (IC à 95 % : de 1,46 à 9,58, $p = 0,01$) par rapport au placebo. Lorsque des points de rupture CIM étaient disponibles,

on a constaté que les isolats des participants du groupe de la doxycycline étaient plus susceptibles de résister à la doxycycline que ceux des participants du groupe de placebo (OU 5,77 (IC à 95 % : de 1,40 à 23,74, $p = 0,02$)). Les auteurs ont conclu que les fortes augmentations observées de la résistance aux antibiotiques pourraient avoir des conséquences majeures pour les études futures (42).

Bien qu'elle ne soit pas encore publiée et qu'elle ne fasse donc pas encore l'objet d'une critique par les pairs, Grennan et coll., 2021, dans le cadre d'une étude pilote ouverte visant à déterminer les résultats en matière d'ITS des HARSAH ou des femmes transgenres séronégatifs sur la double PrEP contre le VIH/ITS, ont également évalué la résistance aux tétracyclines dans des isolats de *S. aureus* obtenus à partir des narines des participants à l'étude. Les participants ($n = 52$) ont été randomisés de 1:1 pour recevoir de la doxycycline quotidienne immédiate de 100 mg ($n = 26$) pendant 48 semaines, ou de la doxycycline différée à partir de 24 semaines plus tard ($n = 26$). La résistance à la tétracycline a été déterminée par le test desensibilité sur disque antibiotique de Kirby-Bauer. Dans le groupe immédiat, on a observé une résistance à la tétracycline dans 1 des 3 isolats de *S. aureus* à 24 semaines et dans 3 des 6 isolats à 48 semaines, tandis que dans le groupe différé, on a observé une résistance dans 1 des 2 isolats de *S. aureus* à 48 semaines. Bien que les nombres soient faibles, les auteurs ont recommandé de réexaminer cette démonstration du développement de la résistance à la tétracycline chez les organismes commensaux dans des études plus vastes (43).

Examens systématiques

L'examen systématique de Vanbaelen et coll., 2024 incluait également l'étude de Luetkemeyer et coll., 2023, dont les résultats ont été résumés ci-dessus (36). En résumant les résultats, Vanbaelen et coll. ont fait remarquer que la prévalence de la résistance à la tétracycline chez les espèces commensales de *Neisseria* était plus élevée dans le groupe de la PPE de la tétracycline que dans le groupe de placebo dans la seule étude qu'ils ont cernée où cela a été évalué (OU 2,9, IC à 95 % : de 1,5 à 5,4). Et pour *S. aureus*, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la prévalence de la résistance à la tétracycline entre la tétracycline et les groupes placebo dans la seule étude où cette différence a été évaluée (OU 2,1, IC à 95 % : de 0,4 à 12,0) (26).

Truong et al. ont examiné les changements dans les mesures de la résistance aux antimicrobiens (gènes de résistance, COI et/ou susceptibilité) de la base au suivi entre les groupes d'intervention et de comparaison, par espèce bactérienne testée et antibiotique dans leur examen systématique des impacts des antibiotiques de la classe de tétracycline orale sur la résistance aux antimicrobiens dans la flore humaine normale. Les données provenaient principalement de petites études prospectives avec des groupes d'intervention recevant divers types et doses de la classe de tétracycline d'antibiotiques (doxycycline 100 à 200 mg/jour = 5 études; tétracycline 1000mg/jour = 1 étude; oxytétracycline 1000 mg/jour et minocycline 100 mg/jour (dans différents groupes d'intervention) = 1 étude) et ils comparent avec des comparateurs aussi variables (études Placebo = 3; contrôles non antibiotiques = 3 études; combinaison de placebo et d'antibiotiques alternatifs = 1 étude). La période d'intervention variait de 2 à 18 semaines. Dans toutes les études incluses, il a été prouvé que la résistance aux tétracyclines était différente au départ, tant dans le groupe d'intervention que dans le groupe de comparaison. Les résultats des études différaient également, mais la plupart ont signalé un fardeau accru de la résistance à la tétracycline. Les auteurs ont conclu que, d'après des données limitées provenant de petites études prospectives, les tétracyclines orales pendant 2 à 18 semaines peuvent favoriser la résistance à la flore subgingivale, gastro-intestinale et des voies respiratoires supérieures,

malgré des effets légers et temporaires, et ils ont suggéré que la RAM dans les bactéries commensales soit incluse dans les essais prophylactiques des ITS (25).

- **Études de cohortes observationnelles :**

Kantele et coll., 2022 a mené une étude en deux phases, une étude de cohorte prospective et une étude documentaire. Les participants à l'étude comprenaient une cohorte de 412 Finlandais voyageant dans des pays à revenu faible ou moyen. La doxycycline 100 mg par jour a été utilisée comme prophylaxie du paludisme chez les voyageurs. Les auteurs ont évalué les répercussions de l'utilisation de doxycycline sur les taux de diarrhée du voyageur ainsi que ses répercussions sur la résistance à la doxycycline parmi les agents pathogènes des selles. Les quatre ERC examinés dans la partie consacrée à l'examen de la documentation de leur étude ont fait état d'*Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) ou de divers isolats d'*E. coli* présentant des taux de résistance à la doxycycline ou à la tétracycline plus élevés chez les utilisateurs de doxycycline que chez les non-utilisateurs lors de l'évaluation des répercussions de l'utilisation de la doxycycline (46). Dans une autre étude examinée qui comparait les utilisateurs de doxycycline aux utilisateurs de méfloquine, on a trouvé une résistance à la tétracycline dans 77% contre 35% de toutes les souches ETEC et 100% contre 50% de toutes les souches de *Campylobacter* chez les utilisateurs de doxycycline et de méfloquine respectivement. Toutes les études ont été réalisées auprès des militaires américains basés dans différentes régions (46).

Nakase et coll., 2022, dans leur étude auprès de patients atteints d'acné au Japon, ont constaté que la proportion de souches *S. epidermidis* avec les gènes de résistance Tet(M) était beaucoup plus élevée chez les patients ayant utilisé de la tétracycline que chez ceux qui n'ayant pas utilisé d'antimicrobien ($p < 0,05$), laissant entendre que l'utilisation d'antimicrobiens pour le traitement de l'acné peut mener à une prévalence accrue de *S. epidermidis* résistant aux antimicrobiens, ce qui milite en faveur d'une utilisation appropriée des antibiotiques dans le traitement de l'acné. En revanche, aucune différence n'a été observée dans le taux de prévalence des souches avec le gène tet(K) (49). Ils ont aussi corrélé la présence de gènes de résistance à la résistance phénotypique : 44 des 46 (95,7%) des souches au gène tet(M) étaient résistantes à la minocycline, mais sensibles à la doxycycline, alors que 20 des 53 (37,7%) des souches au gène tet(K) étaient résistantes à la doxycycline en utilisant des points de rupture du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), mais sensibles à la minocycline. Toutes les souches sans gènes tet(M) ou tet(K) étaient sensibles à la doxycycline et à la minocycline. L'étude a démontré que l'utilisation de tétracyclines pour le traitement de l'acné a entraîné une augmentation notable de la prévalence de *S. epidermidis* résistant à la minocycline avec des gènes tet(M) et l'acquisition de gènes tet(M) et tet(K) par *S. epidermidis* diffère par les niveaux de résistance aux tétracyclines (49)

Mende, et coll., 2016 ont examiné les répercussions de la prophylaxie antipaludique de la doxycycline sur la résistance à la tétracycline de *S. aureus* chez les militaires blessés et rapatriés aux États-Unis depuis l'Irak ou l'Afghanistan. L'exposition à la doxycycline a été définie comme la réception de l'antibiotique après l'évacuation médicale et avant la collecte des isolats.

Exposition à la doxycycline : Au total, 168 isolats de *S. aureus* ont été analysés. De ce nombre, 92 isolats provenaient de patients exposés à la doxycycline. La doxycycline a été administrée en moyenne 2 jours après la lésion (EI : de 2 à 3 jours) et le rétablissement de l'isolat a eu lieu en moyenne 50 jours (EI : de 2 à 3 jours) après la lésion. Il n'y avait pas de différence significative entre les isolats des patients exposés à la doxycycline et ceux des patients non exposés à la doxycycline en ce qui concerne la résistance à la méthicilline et à la tétracycline et les profils de type de champ pulsé (PFT). Dans l'ensemble, le profil

des gènes tet n'était pas significativement différent entre les patients exposés à la doxycycline et les patients non exposés; cependant, les patients exposés à la doxycycline présentaient une proportion statistiquement plus élevée de gènes tet(M), qui sont associés à la résistance à la tétracycline, que les patients non exposés (P = 0,031).

Résistance à la classe des tétracyclines : Des 168 isolats de *S. aureus* analysés, 45 (27 %) étaient des staphylococcus aureus résistants à la méthicille (SARM) et 38 (23 %) étaient résistants aux antimicrobiens de la classe tétracycline. Parmi les 38 isolats résistants aux tétracyclines (23 %), tous les 38/38 (100 %) étaient résistants à la tétracycline, 25/38 (66 %) résistaient à la doxycycline et 23/38 (61 %) étaient résistants à la minocycline. Parmi les isolats résistants à la tétracycline, les gènes tet(M) et tet(K) constituaient les gènes de résistance à la tétracycline les plus répandus.

Parmi les 25 isolats résistants à la doxycycline, 17 (68 %) provenaient de patients à prophylaxie antipaludique. Il n'y avait pas de différence significative dans la résistance à la tétracycline entre les isolats obtenus de patients ayant reçu une prophylaxie antipaludique et ceux n'ayant pas reçu (45).

- **Études transversales :**

Dans une étude transversale menée auprès de 155 patients atteints d'acné et présentant à certaines cliniques externes de dermatologie en Jordanie, Alkhwaja et coll., 2020 a cherché à évaluer la prévalence et l'acquisition de la résistance aux antibiotiques chez *C. acnes* et d'autres plantes cutanées Gram-positives. Ils ont analysé les profils de résistance aux antibiotiques des isolats cliniques de *C. acnes*, de *S. aureus* et de *S. epidermidis* isolés de la peau en association avec l'utilisation de tout antibiotique (systémique ou topique). Soixante-un (61 %) des patients ont déclaré avoir suivi un traitement antérieur avec des antibiotiques, et trente-neuf (39 %) ne l'ont pas fait. L'antibiotique utilisé par les patients était la doxycycline systémique et la clindamycine topique et l'érythromycine. Trente-sept (37 %) des isolats de *C. acné* étaient résistants à la doxycycline, 36 % étaient résistants à la tétracycline, tandis que 3 % étaient résistants à la minocycline. Parmi les isolats de *S. aureus*, 47 % étaient résistants à la doxycycline, 33 % étaient résistants à la tétracycline tandis que 8 % étaient résistants à la minocycline. Et en ce qui concerne les isolats de *S. epidermidis*, 57% étaient résistants à la doxycycline, 48 % étaient résistants à la tétracycline tandis que 24 % étaient résistants à la minocycline. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans le profil de résistance aux antibiotiques entre les deux groupes (traitement antibiotique par opposition à aucun traitement antibiotique); cependant, un nombre plus élevé d'isolats résistants a été observé dans le groupe de traitement antibiotique (51)

Dans une autre étude transversale, Sermswan et coll., 2023 ont cherché à établir l'association entre la prévalence de la résistance aux antibiotiques et les antécédents de toute utilisation d'antibiotiques par voie orale chez les patients atteints d'acné en Thaïlande. Bien que la doxycycline ait été considérée comme l'antibiotique le plus couramment utilisé, les auteurs ne précisent pas quels antibiotiques ont été utilisés. Des tests de sensibilité aux antibiotiques à triméthoprime ou à sulfaméthoxazole, à la clindamycine, à l'érythromycine, à la tétracycline et à la doxycycline ont été effectués.

Les auteurs n'ont trouvé aucune différence statistique entre la prévalence de la résistance aux antibiotiques, y compris les souches de multirésistance aux médicaments (MRM), et des antécédents d'antibiotiques oraux (p = 0,823) ou topiques (p = 0,464), bien qu'il y ait une forte prévalence de la RAM et du MRM. La résistance à la doxycycline a été observée dans 73 des 143 (51 %) isolats *C. acnes* (48).

Les détails des études portant sur le taux de référence et de suivi de la résistance à la tétracycline chez les organismes non ciblés se trouvent au tableau 4.

- **Résumé :**

En résumé, les données de la sous-question 2c, tout en montrant quelques résultats mitigés, suggèrent des répercussions potentielles importantes sur les profils de résistance de certaines bactéries non ciblées, en raison d'une exposition prolongée aux tétracyclines, p. ex., pour *Staphylococci* spp incluant *S. aureus*, mais aussi de *Neisseria* spp et de *E. coli* incluant ETEC. Certaines études, cependant, n'ont pas suggéré de conséquences importantes sur les profils de résistance aux antibiotiques, notamment les isolats *C. acne*, *S. aureus* et *S. epidermidis*.

Question de recherche secondaire 3 :

Ce que l'on sait de l'émergence d'une résistance croisée aux antimicrobiens, y compris la résistance à plusieurs médicaments, dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention d'autres infections.

- a) Quelles sont les répercussions de l'utilisation de la doxycycline sur la résistance de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* et *T. pallidum* sur la résistance à d'autres antimicrobiens?

Nous n'avons trouvé aucune étude sur cette question de recherche. Toutefois, dans un examen récent portant sur certains sujets de préoccupation concernant l'utilisation généralisée de la doxy-PPE, Kong et coll., 2023 ont rapporté des données additionnelles provenant des données non publiées de Luetkemeyer (37) que nous n'avons pas trouvées ailleurs. Ces données indiquent une certaine acquisition de résistance croisée à d'autres antibiotiques de *N. gonorrhoeae*. Comparativement aux isolats du groupe de la norme des soins, *N. gonorrhoeae* des participants du groupe de la doxy-PPE a apparemment présenté une résistance à un plus grand nombre d'autres antibiotiques. Trois isolats de 20 utilisateurs de la doxy-PPE se sont révélés résistants à l'azithromycine, deux à la ciprofloxacine et un à la benzylpénicilline. Alors que parmi 19 participants au groupe de la norme des soins, seulement deux isolats de *N. gonorrhoeae* ont présenté une résistance supplémentaire à la benzylpénicilline. Bien que la petite taille de l'échantillon rende difficile la conclusion de l'importance statistique, il n'existe aucune preuve de résistance aux deux antibiotiques actuellement utilisés pour traiter la gonorrhée, la ceftriaxone et la céfixime (61).

- b) Quels sont les répercussions de l'utilisation de doxycycline sur les organismes non visés? Comment l'utilisation prophylactique de la doxycycline affecte-t-elle les niveaux de résistance à d'autres antimicrobiens pour les organismes non ciblés (c.-à-d. la résistance croisée)? En ce qui concerne la résistance croisée, nous nous sommes particulièrement intéressés à comprendre les répercussions sur les organismes multirésistants non ciblés, en mettant particulièrement l'accent sur le *M. genitalium* résistant à plusieurs médicaments (MDR) et le MDR résistant à de multiples médicaments (XDR) *Shigella* spp.

Trois études ont permis de répondre à cette question :

L'étude prospective sur les cohortes et les parties de l'étude de Kantele et coll., 2022, portant sur la revue de la littérature, ont examiné les répercussions de l'utilisation de doxycycline sur l'acquisition d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). L'étude de cohorte n'a révélé aucune différence significative dans les taux d'acquisition d'entérobactéries productrices de BLSE entre les utilisateurs de doxycycline et les non-utilisateurs (11/46 (23,9 %) par rapport à 79/366 (21,6 %); $p = 0,719$), et les résultats de la revue de la littérature n'indiquent ni une augmentation ni une diminution du risque de contracter des entérobactéries productrices de BLSE chez les utilisateurs de doxycycline par rapport aux non-utilisateurs (46).

L'incidence de l'utilisation de la doxycycline sur la co-résistance des isolats de BLSE aux autres antimicrobiens n'a pas significativement varié entre les utilisateurs de la doxycycline et les non-utilisateurs (46) : résistance à la ciprofloxacine [8/11 (72,7 %) c. 40/79 (50,6 %); $p = 0,169$]; tobramycine [6/11 (65,5 %) c. 41/79 (51,9 %); $p = 0,869$]; nitrofurantoïne [0/11 (0 %) c. 2/79 (2,5%); $p = 0,594$], et au cotrimoxazole [9/11 (81,8 %) c. 57/79 (72,2 %); $p = 0,497$].

Dans cette étude, la doxycycline ne semble pas améliorer l'acquisition d'entérobactéries productrices de BLSE malgré le taux élevé de co-résistance à la doxycycline parmi les isolats. Les auteurs ont expliqué que cela était probablement dû au niveau élevé (> 80%) taux de résistance de base à la doxycycline parmi les isolats d'entérobactéries productrices de BLSE. La taille de l'échantillon n'était pas assez grande pour détecter ce genre de petite différence, mais elle était suffisante pour détecter une pression sélective dans les taux de co-résistance. L'entérobactérie productrice de BLSE résistante à la doxycycline a été décelée chez 100 % des utilisateurs de doxycycline et chez 82,3 % des non-utilisateurs (46).

Dans l'étude de 2016 de Mende et coll., les auteurs n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative dans le profil de résistance global à d'autres antibiotiques entre les groupes exposés à la doxycycline et les groupes non exposés. Cependant, ils ont observé qu'une proportion significativement plus élevée d'isolats de patients exposés à la doxycycline étaient résistants à la lévofloxacine et à la moxifloxacine que ceux de patients non exposés (25 % c. 10 %; $P = 0,016$) pour les deux antibiotiques (45)

L'un des résultats secondaires de l'examen systématique de Truong et coll., 2022 a été les changements de résistance aux antibiotiques non-tétracyclines (c.-à-d. gènes de résistance, CMI ou susceptibilité) du niveau de référence au suivi entre les groupes d'intervention et de comparaison, par espèce bactérienne testée et antibiotique (25). Les répercussions des tétracyclines orales sur les résultats relatifs à la résistance aux antibiotiques non-tétracyclines ont été évalués dans 3 des 7 études incluses. Dans l'ensemble, les résultats de ces études ont montré que les tétracyclines administrées par voie orale avaient très peu d'effet sur la résistance à la non-tétracycline chez les espèces commensales *E. coli* du système gastro-intestinal et du *propionibacterium (cutibacterium)* obtenues par tampons cutanés. Comparativement à l'absence d'intervention, une étude menée auprès de Volontaires du Corps de la paix a révélé une brève augmentation de divers *E. coli* commensaux et pathogènes résistants dans les isolats de selles après trois semaines de traitement à la doxycycline; suivi d'un retour au niveau de référence deux semaines après le traitement (25).

Voir tableau 5 pour les détails des études de référence et du taux de suivi de la résistance des organismes non ciblés à d'autres antimicrobiens, y compris la résistance de *M. genitalium* à d'autres antimicrobiens.

Question de recherche secondaire 4 :

Grâce à des études de modélisation qui tiennent compte de différents niveaux de résistance de base et d'efficacité attendus, quels sont les changements prévus dans la résistance à la tétracycline et à la doxycycline?

- a) Quels changements dans la résistance à la tétracycline et à la doxycycline pour *N. gonorrhoeae* ont-ils été modélisés dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPrE ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention ou le traitement d'autres infections (p. ex., l'acné, le paludisme)?

Une étude de modélisation de Reichert et Grad, 2023 (50) a abordé cette question. À l'aide d'un modèle mathématique, les auteurs ont examiné les effets de la prophylaxie post-exposition à la doxycycline (doxy-PPE) sur la dynamique de résistance et le fardeau de l'infection chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH).

Le modèle, qui était un modèle à compartiments déterministe, caractérisait la transmission de la gonorrhée dans une population de HARSAH aux États-Unis ($N = 10^6$) stratifiée en trois groupes d'activité sexuelle caractérisés par des taux annuels de changement de partenaire (θ). La résistance à la tétracycline de base utilisée dans le modèle était de 26,8 %, d'après les données sur la prévalence de la résistance à la tétracycline dans la population de HARSAH aux États-Unis, provenant du Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) de 2018. Dans le modèle, les personnes infectées peuvent se rétablir naturellement ou par traitement par monothérapie à la ceftriaxone. Un profil de résistance a été utilisé pour stratifier les infections en fonction de leur résistance à la ceftriaxone, à la doxycycline, ni à l'une ni à l'autre, ou aux deux, et selon qu'elles étaient symptomatiques ou asymptomatiques. Le modèle a été transformé en un modèle susceptible-exposé-infectieux-susceptible (SEIS) en ajoutant un compartiment d'exposition pour étudier la dynamique de donner la doxy-PPE à une proportion de personnes exposées. La doxy-PPE a été introduite à différents niveaux d'absorption, allant de 10 à 75 %, après quoi ils ont comparé la prévalence et la dynamique de résistance sur 20 ans à celles de base (c.-à-d., pas d'introduction à la doxy-PPE).

Il y a eu une baisse initiale de la prévalence et de l'incidence de l'infection par la gonorrhée avec l'absorption de la doxy-PPE.

- Au cours des cinq premières années suivant l'introduction de la doxy-PPE (à $t = 0$), la prévalence de l'infection a été réduite de 62 %. L'ampleur de la réduction de la prévalence a augmenté avec un pourcentage plus élevé d'absorption de la doxy-PPE;
- Le pourcentage de réduction du nombre cumulatif d'infections après 5 ans variait de 19,5 % (avec une absorption de 10 % de la doxy-PPE) à 49,7 % (avec une absorption de 75 %) - tous par rapport à la situation actuelle de la monothérapie de la ceftriaxone pour le traitement de la gonorrhée;
- Il y a eu également une réduction de la résistance à la doxycycline.

À mesure que la prévalence et les taux d'incidence ont continué de diminuer en raison de l'absorption accrue de la doxy-PPE, la résistance à la doxycycline a commencé à augmenter, de sorte qu'en 20 ans, il y a eu une perte totale de l'efficacité clinique de la doxy-PPE.

- Après 20 ans, la réduction en pourcentage des infections cumulatives variait de 13,5 % avec une absorption de 10 % à 14,6 % avec une absorption de 75 % par rapport à aucune utilisation de la doxy-PPE;

- La prévalence de la résistance à la doxycycline a également augmenté de façon constante à un seuil de 87 % pour tous les niveaux d'utilisation de la doxy-PPE évalués, soit de 10 à 75 %;
- Le temps nécessaire pour étendre la résistance à la doxycycline et le temps nécessaire pour que les souches développent une double résistance à la doxycycline et à la ceftriaxone ont également diminué.

Cette tendance a été observée dans tous les scénarios explorés, par exemple lorsque la DOXY-PPE n'a été administrée qu'au groupe d'activité sexuelle le plus élevé, qui comprenait 10 % de la population, et que le reste de la population, soit 90 % de la population, n'a reçu aucune participation.

Voir le tableau 6 pour plus de détails sur cette étude.

- b) Quels changements dans la résistance à la tétracycline et à la doxycycline pour les organismes non ciblés (voir la liste ci-dessus) ont-ils été modélisés dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PrEP ou de l'utilisation de tétracyclines pour la prévention d'autres infections?

Nous n'avons trouvé aucune étude sur cette question de recherche.

- c) Quelles incidences ont- été modélisées sur la durée de vie des antibiotiques pour les organismes ciblés et non ciblés (p. ex. ceftriaxone pour le traitement de *N. gonorrhoeae*) à la suite de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PrEP?

L'étude de modélisation de Reichert et coll. 2023 a également abordé cette question. Ils ont observé que la durée de vie cliniquement utile de la monothérapie par ceftriaxone n'était pas significativement prolongée par l'utilisation de la doxy-PPE.

Le temps nécessaire à la résistance à la ceftriaxone pour atteindre la prévalence de 5 % n'a pas été affecté par l'introduction de la doxy-PPE dans la population ou le degré d'utilisation qui a suivi. Comparativement à la référence, le nombre de traitements de ceftriaxone administrés a diminué de plus de 50 % au cours des cinq premières années d'utilisation élevée de la doxy-PPE (de 50 à 75 %), mais cette réduction a diminué à 17,6 % après 20 ans (50). Le modèle a utilisé une résistance de référence à la tétracycline de 26,8 %, comme il a été mentionné précédemment.

- d) Quelles stratégies de prescription ont été modélisées pour maximiser les résultats en matière de prévention des ITS et minimiser les répercussions de la RAM?

Nous n'avons trouvé aucune étude sur cette question de recherche.

- e) Quels changements ont été modélisés dans l'émergence de la résistance croisée aux antimicrobiens (y compris la résistance à plusieurs médicaments) dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PrEP ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention d'autres infections? (p. ex., acné,

paludisme) sur la résistance des organismes ciblés (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, et *T. pallidum*) à d'autres antimicrobiens et sur des organismes non ciblés.

L'étude de modélisation ci-dessus a également abordé cette question. Ils ont constaté que dans le contexte de la monothérapie de la ceftriaxone, et d'après une résistance de base à la tétracycline de 26,8 %, une plus grande absorption de la doxy-PPE a conduit à une diminution continue des taux de prévalence et d'incidence de la gonorrhée, mais aussi la résistance à la doxycycline a commencé à se propager plus rapidement. Donc, en 20 ans, il y a eu une perte totale de l'efficacité clinique de la doxy-PPE. Le temps nécessaire pour étendre la résistance à la doxycycline et le temps nécessaire pour que les souches développent une double résistance à la doxycycline et à la ceftriaxone ont également diminué.(50).

Voir le tableau 6 pour plus de détails sur cette étude.

CONCLUSION :

Cet examen présente des données probantes fondées sur des études publiées et non publiées portant sur les conséquences possibles de la RAM à la suite de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPRE pour la prévention des ITS bactériennes. En général, les données de référence par rapport aux données de suivi de nombreuses études incluses n'ont révélé aucune différence statistiquement significative dans la prévalence et l'incidence des souches résistantes aux tétracyclines chez les personnes exposées aux tétracyclines par rapport aux personnes non exposées.

La plupart des études portant sur la tendance chez les organismes ciblés (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) et *M. genitalium* (36,37,39–41,43,44) ont étudié les conséquences de l'utilisation de la doxy-PPE pour la prévention des ITS bactériennes. Toutefois, ces études n'ont pas permis de détecter de façon fiable des différences minimales cliniquement pertinentes en raison du petit nombre d'isolats. Par exemple, certaines études ont été conçues pour mener des analyses génomiques et métagénomiques afin d'examiner les effets potentiels des antibiotiques sur les populations microbiennes humaines (35), d'autres ont été entravées par la forte prévalence de la résistance de base (46), et d'autres n'ont pas évalué spécifiquement l'exposition à la doxycycline et à la tétracycline, mais l'exposition à plusieurs antibiotiques, y compris les tétracyclines (48,51). Malgré ces limites, une méta-analyse de 3 ERC a montré que les participants utilisant de la doxycycline ou de la minocycline PPE avaient plus de deux fois plus de chances (OU : 2,30 (IC à 95 % : de 0,89 à 3,35) d'avoir une gonorrhée résistante à la tétracycline que celles du groupe de placebo (26,62). Il est à noter que les souches résistantes étaient souvent plus élevées numériquement chez les individus exposés que chez les individus non exposés - génotypiquement et phénotypiquement. Une étude a suggéré que la distribution des CMI en tant que résultat pourrait être plus sensible que le fait de rapporter des résultats binaires de résistance par rapport à la sensibilité en fonction des points de rupture (26). Une étude de modélisation a prédit un avenir avec une prévalence accrue de *N. gonorrhoeae* résistant à la doxycycline avec la mise en oeuvre de la doxy-PPE dans une population de HARSAH modélisée (50)

Les résultats variaient dans les études portant sur la tendance des organismes non ciblés comme la peau et la flore du tractus gastro-intestinal. De l'absence d'augmentation significative de la résistance à la tétracycline et à la doxycycline entre les données de référence et de suivi ou entre les individus exposés ou non exposés (36,45) à des augmentations légères ou transitoires (38,46) à des augmentations

significatives (42,49). L'utilisation de la tétracycline peut favoriser la RAM dans les bactéries subgingivales, gastro-intestinales et respiratoires supérieures, comme le suggère un examen systématique de sept petites enquêtes prospectives (25).

Il convient peut-être de noter que le modèle d'utilisation de la doxycycline dans les études ayant révélé une augmentation transitoire de la résistance à la tétracycline pendant le traitement, mais qui est retourné à la base ou à proximité de celle-ci après quelques semaines ou mois de traitement, diffère du modèle d'utilisation continue intermittent comme résultats dans la doxy-PPE. Une augmentation pendant et à court terme après le traitement aurait pu être plus pertinente pour les études démontrant des augmentations transitoires.

Toutefois, compte tenu de ces limites dans la littérature, d'abord et avant tout du manque de pouvoir pour détecter les changements pertinents sur le plan clinique de la résistance au fil du temps, la certitude de la preuve était de faible à très faible dans le cas d'une évaluation GRADE, ne fournit donc pas de preuves solides ou claires des conséquences de la résistance aux antimicrobiens de l'utilisation de la doxy-PrEP et de la doxy-PPE pour la prévention des ITS bactériennes. Il est donc probable que de nouveaux éléments de preuve influenceront sur ces constatations.

Remerciements : Cette synthèse des données vivantes a été commandée et financée par le Bureau du dirigeant principal des sciences, Agence de la santé publique du Canada. Les opinions, les résultats et les conclusions sont ceux de l'équipe ayant préparé la synthèse des données probantes et sont indépendants du gouvernement du Canada et de l'Agence de santé publique du Canada. Aucune approbation de la part du gouvernement du Canada ou de l'Agence de la santé publique du Canada n'est prévue ou ne doit être présumée.

Cet examen systématique vivant a été conçu et réalisé par l'étudiante au doctorat Mary-Theresa Usuanlele et par sa superviseure Dominik Mertz, en collaboration avec un réseau d'unités d'appui aux données probantes appuyées par un secrétariat hébergé au McMaster Health Forum

Tableau 2 : Détails sur les études portant sur le taux de référence et le taux de suivi de la résistance à la tétracycline chez les organismes ciblés.

ID ou référence de l'étude	Période de recrutement	Echantillon	Organisme	Intervention	Comparaison	Détermination de la résistance à la tétracycline	Résultats	Principales constatations
Luetkemeyer et col., 2023 36,37	Début mai 2022 Suivi : 12 mois	501 adultes Doxy-PPE (N = 339) Aucune PPE n = 162	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Lieu : Infections génitales Infections oropharyngées Infections anales Les résultats n'ont pas été désagrégés	200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant la relation sexuelle sans condom	Norme de soins (SOC)	Résistance à la tétracycline : CMI $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$ par dilution en gélose	Prévalence la résistance au niveau de référence et à la fin de l'étude	La susceptibilité phénotypique entraîne 17 % (44/256) de <i>N. gonorrhoeae</i> Isolats. Mois 0 (M0) TCN-R = 28,4 %. Après l'inscription, TCN-R = 38,5 %) dans le groupe de la doxy-PPE et 12,5 % dans le groupe sans doxy.
Molina et coll., 2018 (40)	De juillet 2015 à janvier 2016. Suivi :	232 HARSA H traités au moyen d'une VIH-PrEP, atteints d'une ITS bactérienne au cours des 12 mois précédents Doxy-PPE n = 116 Pas de PPE n = 116	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Lieu : Infections génitales Infections oropharyngées Infections anales Les résultats n'ont pas été désagrégés	200 mg de doxycycline dans les 24 à 72 heures suivant la relation sexuelle	Aucune PPE	CMI par E-test. Résistance CMI _{tet} > 1 mg/l Résistance intermédiaire CMI _{tet} > 0,5 mg/l et $\leq 1 \text{ mg/l}$. Détection moléculaire de la résistance à la tétracycline par PCR pour le gène tetM et la mutation Val57M et dans le gène rpsJ. Surexpression de la pompe d'efflux codée MtrCDE	résistance à la tétracycline de <i>N. gonorrhoeae</i>	La résistance détectée dans 4 isolats <i>N. gonorrhoeae</i> , tandis que 3 isolats <i>N. gonorrhoeae</i> présentaient une résistance intermédiaire. La détection moléculaire a détecté le gène tetM dans un isolat résistant. Toutes les souches résistantes ont également transporté la mutation Val57Met

						évaluée par dépistage de mutations dans le promoteur du gène mtrR ou dans la protéine MtrR		dans le gène rpsJ et les mutations associées à la surexpression de la pompe à efflux antibiotique MtrCD E.
Stewart, et coll., 2023 44)	De février 2020 à octobre 2022. Suivi : 12 mois	449 femmes adultes non enceintes prenant une VIH-PrEP Doxy-PPE : n = 224 Aucune doxy : n = 225 groupes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Lieu : Infections génitales	200 mg de doxycycline dans les 24 à 72 heures suivant la relation sexuelle	Aucune PPE	Gène de résistance à la tétracycline tet(M) de <i>N. gonorrhoeae</i> .	résistance à la tétracycline de <i>N. gonorrhoeae</i>	Au niveau de référence : Tous les isolats de <i>N. gonorrhoeae</i> (100 %) provenant de 16 visites d'inscription étaient positifs au gène tet(M). Au suivi : Tous les isolats de <i>N. gonorrhoeae</i> (100%) provenant de 20 visites dans le groupe de la doxy-PPE étaient positifs au gène tet(M). Tous les isolats de <i>N. gonorrhoeae</i> (100%) provenant de 12 visites dans le groupe sans doxy étaient positifs au gène tet(M).
Molina et coll., 2024 41)	Du 19 janvier 2021 au 15 juillet 2022 Suivi :	546 (randomisés); 502 (analysés) HARSAH traités au moyen d'une	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Lieu : Infections génitales	200 mg de doxycycline dans les 24 à 72 heures suivant la	Aucune PPE	CMI par E-test. Résistance CMI > 0,5 mg/l	Résistance à la tétracycline de <i>N. gonorrhoeae</i> et de <i>C. trachomatis</i>	Au niveau de référence : Tous les isolats de <i>N. gonorrhoeae</i> étaient résistants.

	Moyenne de 9 mois (EI : de 6 à 12 mois)	VIH-PrEP, atteints d'une ITS bactérienne dans les 12 mois précédents. Doxy-PPE : n = 302 Pas de PPE n = 170	Gorge Urine	relation sexuelle		résistance de haut niveau : MIC > 8 mg/l		Au suivi : Tous les isolats du groupe de la doxy-PPE du groupe sans PPE présentaient une résistance. 11 des 31 isolats (36 %) du groupe de la doxy-PPE et 5 des 40 du groupe PPE présentaient une résistance de haut niveau (p = 0,043) Aucune résistance à la tétracycline n'a été détectée dans les isolats de <i>C. trachomatis</i> .
Vanbaelen et coll., 2024 (26)	S. O. Suivi : De 1948 à 2023	3 articles répondaient aux critères d'inclusion	Neisseria gonorrhoeae Lieu : Données non désagrégées	Tétracyclines à n'importe quelle dose	Placebo ou aucun traitement	Seuils de résistance à la tétracycline de (≥ 1 ou 2 mg/l) utilisés dans les études incluses afin de permettre une comparaison	Résistance aux antimicrobiens (RAM) aux tétracyclines chez toutes les espèces bactériennes avec données disponibles.	Aucune différence statistiquement significative dans la prévalence de la résistance à la tétracycline de <i>N. gonorrhoeae</i> entre les deux groupes dans l'un des trois essais, que la résistance ait été définie comme ≥ 1 ou ≥ 2 mg/l.

Tableau 3 : Détails des études portant sur les taux de référence de la résistance à la tétracycline et à la doxycycline de *M. genitalium*

ID ou référence de l'étude	Période de recrutement	Échantillon	Organisme	Intervention	Comparaison	Détermination de la résistance à la tétracycline	Résultats	Principales constatations
Vanbaelen et coll., 2024 (26)	S. O. Suivi : De 1948 à 2023	3 articles répondaient aux critères d'inclusion	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Lieu : Données non désagrégées	Tétracyclines à n'importe quelle dose	Placebo ou aucun traitement	Seuils de résistance à la tétracycline de (≥ 1 ou 2 mg/l) utilisés dans les études incluses afin de permettre une comparaison	Résistance aux antimicrobiens (RAM) aux tétracyclines chez toutes les espèces bactériennes avec données disponibles.	À 6 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la prévalence de la résistance présumée à la tétracycline entre la tétracycline (1/2) et l'absence de groupes de la tétracycline (0/3)
Bercot et coll., 2021 (39)	De juillet 2015 à juin 2016 Suivi : Six mois	210 HARSAH asymptomatiques Doxy-PPE n = 107 Pas de PPE n = 103	<i>Mycoplasma genitalium</i> Lieu : Génital, anal et oropharyngé	200 mg de doxycycline dans les 24 heures suivant la relation sexuelle sans condom (avec une limite de 600 mg/semaine)	Aucune prophylaxie	Détection de mutations associées à la doxycycline en amplifiant et en séquençant le gène de l'ARNr 16S de <i>Mycoplasma genitalium</i>	Détection de la mutation de l'ARNr MG 16S associée à la résistance aux tétracyclines (doxycycline).	Nombre d'isolats abritant la mutation de l'ARNr 16S : Au niveau de référence : Groupe de la doxy-PPE : 0 sur 3 Aucun groupe de doxy PPE : 1 sur 8 À 6 mois :

								Groupe de la doxy-PPE : 1 sur 2 Aucun groupe de doxy-PPE : 0 sur 3
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Tableau 4 : Détails des études portant sur les taux de référence de la résistance à la tétracycline et à la doxycycline chez les organismes non ciblés.

ID ou référence de l'étude	Période de recrutement	Échantillon	Organisme	Intervention	Comparaison	Détermination de la résistance à la tétracycline	Principales constatations
Jo et coll., 2021(35)	De novembre 2012 à décembre 2018 Suivi : Jusqu'à 1 an	14 bénévoles en santé Avec un minimum de 3 participants par régime de traitement.	Staphylocoques Lieu : Peau	4 régimes oraux normalisés Doxycycline 20 mg deux fois par jour pendant 56 jours Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 56 jours Céphalexine 500 mg 3 fois par jour pendant 14 jours Triméthoprim et sulfaméthoxazole 160/800 mg deux fois par jour pendant 14 jours Objet : Objet de l'étude (personnes en santé) Résultat : Effet des régimes communs de doxycycline sur l'émergence et	Personnes non traitées	Ajout de 2 µg/ml de doxycycline dans les milieux de culture pour sélectionner la croissance de bactéries résistantes. Mesure CMI pour tous les isolats (CMI ≥ 2 µg/ml) Analyses des gènes conférant une résistance à la doxycycline	Les bactéries provenant de la doxy chez les participants n'ont grandi qu'en présence de la doxycycline, Le <i>S. epidermidis</i> résistant à la doxy a produit un tétK ou un tétL associé à un plasmide. Les souches de <i>S. epidermidis</i> résistantes à la doxy ne sont isolées qu'après l'utilisation de la doxycycline. Les isolats résistants à la

				P'expansion sélective de la résistance à la doxycycline sur Staphylococci			doxycycline des sujets de doxy100 présentaient des valeurs CMI supérieures à celles des sujets Doxy20
Luetkemeyer et col., 2023 36,37	Début mai 2022 Suivi : 12 mois	501 adultes Doxy-PPE (N = 339) Aucune PPE n = 162	<i>S. aureus</i> Lieu : Infections génitales Infections oropharyngées Infections anales Les résultats n'ont pas été désagrégés	200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant la relation sexuelle sans condom	Norme de soins (SOC)	Résistance à la doxycycline (doxy-R) de <i>S aureus</i> définie comme CMI ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ par test-E	AU M0 : 215/483 (45 %) des participants positifs pour <i>S. aureus</i> . 25/215 (12 %) prenaient la doxy-R <i>S. aureus</i> . AU M6 : 11 isolats sur 51 étaient tet-R dans le groupe de la doxycycline et 3 sur 29 dans le groupe de la norme des soins AU M12 : <i>S. aureus</i> dans 28 % du groupe de la doxycycline et 47 % dans le groupe de la norme des soins (P = 0,03). 5 sur 31 (16 %) étaient des tet-R dans le groupe de la doxycycline et 2 sur 28 (8 %) dans le groupe de la norme des soins

Luetkemeyer et coll., 2023 (37)	<p>Début mai 2022</p> <p>Suivi : 12 mois</p>	<p>501 adultes Doxy-PPE (N = 339) Aucune PPE n = 162</p>	<p>SARM Neisseria spp</p> <p>Lieu : Données non désagrégées</p>	<p>200 mg de doxycycline dans les 72 heures suivant la relation sexuelle sans condom</p> <p>Résultat : Prévalence de la résistance au niveau de référence et à la fin de l'étude</p>	Norme de soins (SOC)	<p>Résistance à la doxycycline (doxy-R) de SARM (<i>S. aureus</i>) définie comme CMI ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ par E-test et de Neisseria commensale (doxy-R : CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ par E-test)</p>	<p>M0 - SARM cultivé à partir de 5,9 % des participants. M12 - 1,5 % dans le groupe de la doxy-PPE et 6,5 % dans le groupe sans doxy ($p = 0,077$).</p> <p>M0 - Neisseria spp à partir de 86,8 % avec la doxy-R Neisseria à 61,8 %.</p> <p>M12 - Neisseria spp de 85,2 % dans le groupe de la doxy-PPE et de 89,3 % dans le groupe sans doxy ($p = 0,64$), et doxy-R de 69,7 % et de 44,6 % respectivement ($p = 0,017$).</p>
Grennan et coll., 2021 (43)	<p>Inconnue</p> <p>Suivi : Tous les trois mois pendant un an</p>	<p>52 HARSA H et femmes transgenres séronégatifs qui prennent une VIH-PrEP avec</p>	<p><i>S. aureus</i></p> <p>Lieu : Narines</p>	<p>doxycycline quotidienne immédiate 100 mg pendant 48 semaines</p>	Doxycycline différée à partir de 24 semaines	<p>Résistance à la tétracycline/doxycycline de <i>S. aureus</i> évaluée par le test - de sensibilité sur le disque antibiotique de Kirby-Bauer.</p>	<p>Groupe immédiat : La résistance à la tétracycline a été observée dans 1 des 3 isolats de <i>S. aureus</i> à 24 semaines et dans 3 des 6 isolats à 48 semaines.</p>

		antécédents de syphilis					Groupe différé : La résistance à la tétracycline a été observée dans 1 des 2 isolats à 48 semaines.
Teles et coll., 2021 (38)	De janvier 2008 à mars 2009 Suivi : Six mois	Patients atteints de parodontite de stade III et IV 35 personnes recrutées et randomisées 23 au groupe d'essai et 12 au groupe de contrôle 3 perdues de vue au suivi	Microbiote oral Lieu : Bouche	Débridement supra et subgingival effectué à l'aide des microsphères de minocycline.	Débridement effectué sans microsphères de minocycline	Échantillons cultivés avec ou sans 4 µg/ml de minocycline. Pourcentage de souches résistantes déterminé par comptage des colonies. Taxonomie effectuée par hybridation de l'ADN-ADN en damier	Le pourcentage moyen de microbiotes résistants à 4 µg/ml de minocycline dans le groupe des microsphères de la minocycline a augmenté d'un mois après la période d'administration de l'antibiotique, passant de 4,0 % ± 7,0 % à 17,1 % ± 20 %. Diminué à 12,1 % ± 19,0 % après 6 mois à la suite de l'administration locale initiale d'antibiotiques (3 mois après l'application de microsphères de la minocycline de maintenance), La proportion moyenne

							<p>d'espèces résistantes dans les échantillons de plaques subgingivales est demeurée relativement stable au fil du temps : 2,5 % ± 1,9 %; 3,3 % ± 4,2 %; et 4,1 % ± 4,2 % pour le niveau de référence, 1 mois et 6 mois respectivement dans le groupe de contrôle.</p> <p>Même scénario dans les échantillons de salive.</p>
Brill et coll., 2015	Février 2012 à mai 2013 Suivi : 13 semaines	Patients stables âgés de ≥ 45 ans atteints de bronchite chronique et d'une MPOC confirmée par spirométrie.	Espèces de bactéries associées à l'infection des voies respiratoires inférieures.	Doxycycline 100 mg/jour Moxifloxacine 400 mg par jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines Azithromycine 250 mg 3 fois par semaine	Placebo	MCI contre chacun des antibiotiques par Etest.	Augmentation mesurable du degré de résistance aux antibiotiques des isolats dans les trois groupes antibiotiques. Comparativement au placebo, la doxycycline a été associée à une augmentation de facteur de CMI de 3,74 (IC à 95 % :

							de 1,46 à 9,58, p = 0,01) Pour modéliser le nombre d'isolats résistants, les isolats des patients du groupe de la doxycycline étaient plus susceptibles d'être résistants à la doxycycline que le placebo (OU 5,77 (IC à 95 % : de 1,40 à 23,74, p = 0,02)).
Vanbaelen et coll., 2024 (26)	S. O. Suivi : De 1948 à 2023	3 articles répondaient aux critères d'inclusion	Neisseria sp p <i>S. aureus</i> Lieu : Données non désagrégées	Tétracyclines à n'importe quelle dose	Placebo ou aucun traitement	Seuils de résistance à la tétracycline de (≥ 1 ou 2 mg/l) utilisés dans les études incluses afin de permettre une comparaison	La prévalence de la résistance à la tétracycline chez les espèces commensales de Neisseria était plus élevée dans le groupe de la PPE de la tétracycline que dans le groupe de placebo dans la seule étude qu'ils ont cernée où cela a été évalué (OU 2,9, IC à 95 % : de 1,5 à 5,4). Il n'y avait pas de différence

							statistiquement significative dans la prévalence de la résistance à la tétracycline chez <i>S. aureus</i> entre la tétracycline et les groupes placebo dans la seule étude où cette différence a été évaluée (OU 2,1, IC à 95 % : de 0,4 à 12,0)
Truong et coll., 2022 (25)	De 1940 à 2021	7 études répondaient aux critères d'inclusion	Diverses espèces de flore humaine Lieu : Divers sites anatomiques	Doxycycline 100 - 200 mg/jour = 5 études Tétracycline 1000 mg/jour = 1 étude Oxytétracycline 1000 mg/jour et Minocycline 100 mg/jour (dans différents groupes d'intervention) = 1 étude	Placebo = 3 études Contrôles non antibiotiques = 3 études Combinaison de placebo et d'antibiotiques alternatifs = 1 étude	Émergence de gènes de résistance aux antimicrobiens. Modifications de la CMI Changements dans la sensibilité aux antibiotiques de la classe de tétracycline (p. ex., de sensible à intermédiaire ou résistant)	Preuves de niveaux variables de résistance à la tétracycline au niveau de référence pour les groupes d'intervention et de comparaison. Cinq études suggèrent que l'utilisation orale de tétracycline est associée à un fardeau accru d'isolats résistants à la tétracycline dans la flore normale évaluée.
Kantele et coll., 2022 (46)	De 2009 à 2010	412 voyageurs ayant des	<i>E. coli</i> Les entérobactéri	Doxycycline utilisée pour la prophylaxie du paludisme, 46 (11,2 %)	Doxycycline non-utilisateur	Un point de rupture CMI de > 4 pour la doxycycline et la	Aucune différence significative dans

		antécédents de voyage vers les PRIT). es productrices de BLSE				résistance à la tétracycline Interprété par les lignes directrices de l'EUCAST.	les taux d'acquisition d'entérobactéries productrices de BLSE entre les utilisateurs de doxycycline et les non-utilisateurs (11/46 (23,9 %) c. 79/366 (21,6 %); p = 0,719).
Nakase et coll., 2022 (49)	De 2013 à 2018	Patients atteints d'acné	<i>S. epidermidis</i> Lieu : Peau	Différentes classes d'antibiotiques, y compris les tétracyclines (doxycycline et minocycline)	Non-utilisation	CMI Points de rupture du CLSI et d'EUCAST utilisés pour l'interprétation.	Les données ont montré que la prévalence de <i>S. epidermidis</i> résistant à la minocycline avec le tet(M) a augmenté de façon remarquable en raison de l'utilisation de tétracyclines pour le traitement de l'acné. Les niveaux de résistance aux tétracyclines chez <i>S. epidermidis</i> différent pour l'acquisition de tet(M) et de tet(K). Tet(M) était significativement

							plus élevé chez les patients ayant utilisé des tétracyclines (hôpital, 27,5 %; cliniques, 42,4 %) que chez les patients n'ayant pas utilisé d'antimicrobiens ($p < 0,05$)
Mende, et coll., 2016 (45)	Juin 2009 et janvier 2012	Des militaires blessés et rapatriés partis de l'Irak ou de l'Afghanistan	S. aureus Lieu : aine et narines antérieures	Exposition à la doxycycline - définie comme la réception de l'antibiotique après l'évacuation médicale et avant la collecte des isolats	Non exposé	Filtrage PCR pour les gènes de résistance à la tétracycline [tet(K), tet(L), tet(M) et tet(O)] Sensibilité aux antimicrobiens interprétée selon les critères de l'Institut CLSI	Sur les 38 isolats (23 %) résistants à la classe antimicrobienne de la tétracycline, 100 % étaient résistants à la tétracycline, 66 % à la doxycycline et 61 % à la minocycline. Parmi les isolats résistants à la tétracycline, les gènes tet(M) et tet(K) sont ceux ayant le plus contribué. 17/25 isolats résistants à la doxycycline, 17 (68 %) provenant de patients atteints

							de prophylaxie antipaludique.
Alkhwaja et coll., 2020 (51)	Six mois	Patients atteints d'acné en Jordanie	<i>C. acnes</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	Antibiotiques topiques - Clindamycine - Érythromycine Doxycycline systémique	Aucun antibiotique	Essai de diffusion de disque utilisé pour les tests de sensibilité aux antibiotiques. Zones d'inhibition mesurées en millimètres . Les résultats ont été interprétés comme résistants ou sensibles selon la carte interprétative du diamètre de la zone (selon NCCL, Janvier 2015)	Il n'y avait pas de différence significative dans le profil de résistance aux antibiotiques entre les deux groupes (traitement antibiotique par opposition à aucun traitement antibiotique); cependant, un nombre plus élevé d'isolats résistants a été observé dans le groupe précédemment traité.
Serm Swan et coll., 2023, Thaïlande	De mars 2019 à avril 2020	Participants âgés de 16 ans ou plus et présentant une acné vulgaire faciale légère à sévère.	<i>C. acné</i> Lieu Peau	Usage antibiotique (y compris la tétracycline et la doxycycline) Points de rupture de la CMI selon les lignes directrices de la Clinical and Laboratory Standards Institute et de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	Aucun antibiotique	Concentration minimale inhibitrice (CMI) utilisant la méthode de dilution en gélose	Il n'y avait aucune différence statistique entre la prévalence de la résistance aux antibiotiques, y compris les souches de MRM, et des antécédents d'administration d'antibiotiques par voie orale ($p = 0,823$), d'antibiotiques topiques ($p = 0,464$), de

							rétinoïdes topiques (p = 0,817) et d'utilisation de peroxyde de benzoyle topique (p = 0,750).
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 5 : Détails des études portant sur le taux de référence et le taux de suivi de la résistance des organismes non visés à d'autres antimicrobiens, y compris la résistance de *M. genitalium* à d'autres antimicrobiens (selon les disponibilités : macrolides et fluoroquinolones) et les taux d'IETS RAM, p. ex., *Shigella spp.* RAM

ID ou référence de l'étude	Période de recrutement	Échantillon	Organisme	Intervention	Comparaison	Détermination de la résistance à la tétracycline	Principales constatations
Kantele et coll, 2022 46)	De 2009 à 2010	412 voyageurs ayant des antécédents de voyage vers les PRIT).)	<i>E. coli</i> Les entérobactéries productrices de BLSE	Doxycycline utilisée pour la prophylaxie du paludisme, 46 (11,2 %)	Doxycycline non-utilisateur	Un point de rupture CMI de > 4 pour la doxycycline et la résistance à la tétracycline Interprété selon les lignes directrices de l'EUCAST.	84,4% de toutes les entérobactéries productrices de BLSE co-résistantes à la doxycycline pour les utilisateurs de doxycycline 100% (11/11) par rapport aux non-utilisateurs 82,3 % (65/79). Aucune différence de taux de co-résistance à la ciprofloxacine, à la tobramycine, à la nitrofurantoïne et au co-trimoxazole chez les utilisateurs de doxycycline par rapport aux non-utilisateurs.

Mende et coll., 2016 (45)	De juin 2009 à janvier 2012	168 soldats américains blessés rapatriés par l'entremise du LRMC	<i>S. aureus</i>	Exposition à la doxycycline - définie comme la réception de l'antibiotique après l'évacuation médicale et avant le prélèvement de l'isolat	Aucune exposition à la doxycycline	Panneaux PMIC/ID-106 et PMIC/ID-107, et interprétés selon les lignes directrices de CLSI	Aucune différence statistiquement significative dans le profil global de la résistance aux autres antimicrobiens entre les deux groupes. Une proportion beaucoup plus élevée d'isolats de patients exposés à la doxy par rapport à ceux de patients non exposés étaient résistants à la levofloxacine (25 % c. 10 %; P = 0,016) et à la moxifloxacine (25 % c. 10 %; P = 0,016)
Truong et coll., 2022 (25)	De 1940 à 2021	7 études répondaient aux critères d'inclusion	Diverses espèces de flore humaine Lieu : Divers sites anatomiques	Doxycycline 100 - 200 mg/jour = 5 études Tétracycline 1000 mg/jour = 1 étude Oxytétracycline 1000 mg/jour et Minocycline 100 mg/jour (dans différents groupes d'intervention) = 1 étude	Placebo = 3 études Contrôles non antibiotiques = 3 études Combinaison de placebo et d'antibiotiques alternatifs = 1 étude	Émergence de gènes de résistance aux antimicrobiens. Modifications de la CMI Modifications de la sensibilité aux antibiotiques de la classe tétracycline	Tous les articles ont révélé des preuves de résistance à la tétracycline au niveau de référence pour les groupes d'intervention et de comparaison. 5 études ont révélé un fardeau accru de la résistance à la tétracycline dans la flore normale en association avec l'utilisation du tétracyclo oral

						<p>3 études ont révélé une augmentation relativement faible du pourcentage de la flore sous-gingivale résistante aux tétracyclines pendant 2 semaines de traitement antibiotique.</p> <p>1 étude a révélé une augmentation des sites sous-gingivales avec des isolats Streptococcus sanguis résistants à la tétracycline qui n'a plus été observée à 90 jours.</p> <p>1 étude a constaté une diminution du pourcentage de sites avec des isolats de Porphyromonas gingivalis résistants à la tétracycline, aucun dans le pourcentage de sites abritant des isolats d'Aggregatibacter actinomycetemcomitans résistants à la tétracycline ou de Tannerella forsythia à 12 mois.</p> <p>2 études ont révélé une augmentation en Escherichia coli</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>commensal résistant à la tétracycline dans le tractus gastro-intestinal,</p> <p>1 étude a révélé que le nombre d'isolats d'E. coli commensal et pathogène résistants à la tétracycline est revenu à la base de 2 semaines de prise quotidienne de doxycycline pendant 3 semaines.</p> <p>1 étude n'a observé aucune augmentation de la flore cutanée résistante à la tétracycline dans les groupes ayant pris des tétracyclines quotidiennement pendant 18 semaines, comparativement au groupe de placebo.</p> <p>Une étude qui a été incluse dans leur examen répondait également aux critères de notre examen et les conclusions ont été résumées ci-dessus</p> <p>Les tétracyclines orales ont eu des effets négligeables sur</p>
--	--	--	--	--	--	---

							<p>la résistance à la non-tétracycline chez les espèces de <i>Propionibacterium</i> (<i>cutibacterium</i>) et d'<i>E. coli</i> commensal.</p> <p>Augmentation transitoire des <i>E. coli</i> commensal et des agents pathogènes multirésistants dans les isolats de selles après 3 semaines de doxycycline par rapport à aucune intervention. Retourné à la base 2 semaines après le traitement.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 6 : Détails des études portant sur les changements résultant de la résistance à la tétracycline et à la doxycycline de *N. gonorrhoeae* modélisés dans le contexte de l'utilisation de la doxy-PPE et de la doxy-PPe ou d'autres expositions prolongées ou répétées à la doxycycline, y compris l'utilisation de tétracyclines pour la prévention ou le traitement d'autres infections.

ID ou référence de l'étude	Période de recrutement	Échantillon	Organisme	Intervention	Comparaison	Détermination de la résistance à la tétracycline	Principales constatations
Reichert et Grad, 2023 (50)	Modèle exécuté sur 20 ans	HARSAH cohorte simulée (n = 10 ⁶) stratifiée en 3 groupes d'activité sexuelle	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Lieu : Données non désagrégées	Adoption de la doxy-PPE	Aucune utilisation de doxy-PPE		Réduire le fardeau de l'infection par la gonorrhée avec la doxy-PPE peut constituer une solution utile, quoique temporaire.

						<p>La durée de vie thérapeutique de la ceftriaxone pour le traitement des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> n'a pas été significativement affectée par l'augmentation des niveaux d'absorption de la doxy-PPE ou par une incidence initiale plus élevée de la résistance à la doxycycline; au contraire, ces facteurs ont conduit à une perte plus rapide de l'efficacité de doxy-PPE.</p> <p>L'absorption de la doxy-PPE a conduit à une baisse de la prévalence et des taux d'incidence de la gonorrhée, mais la résistance à la doxycycline s'est aussi propagée plus rapidement. En 20 ans, l'efficacité clinique de la doxy-PPE a été perdue. Le temps nécessaire pour étendre la résistance à la doxycycline et le temps nécessaire pour que les souches développent une double résistance à la doxycycline et à la ceftriaxone ont également diminué.</p>
--	--	--	--	--	--	---

Références :

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2021 - Syphilis [Internet]. ECDC. Stockholm; 2023. Disponible à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2021>
2. King J, McManus H, Kwon A, Grey R, McGregor S. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: Annual surveillance report 2022. 2022(e)ko ;1–52. Disponible à l'adresse : <http://doi.org/10.26190/sx44-5366>
3. Choudhri Y, Miller J, Sandhu J, Leon A, Aho J. Infectious and congenital syphilis in Canada, 2010–2015. Canada Commun Dis Rep. 2018(e)ko ;44(2):43–8.
4. CDC. CDC - Sexually Transmitted Disease (STDs) [Internet]. 2022. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/std/default.htm>
5. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's Sexually Transmitted Diseases Infection Guidelines. Clin Infect Dis. 2022(e)ko ;74(Suppl 2):S89–94.
6. Grant JS, Stafylis C, Celum C, Grennan T, Haire B, Kaldor J, et coll. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections. Clin Infect Dis. 2020(e)ko ;70(6):1247–53.
7. Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur la surveillance des infections transmissibles sexuellement au Canada, 2019. 2019(e)ko ; 1-29. Disponible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/rapport-surveillance-infections-transmissibles-sexuellement-canada-2019.html>
8. Agence de la santé publique du Canada. Chlamydia, gonorrhée et syphilis infectieuse au Canada : 2020 (infographie) [Internet]. Libk. 2023. 2023 [aipatua 2023(e)ko abenduakaren 18a]. Disponible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/chlamydia-gonorrhée-syphilis-infectieuse-canada-2020-infographie.html>
9. Celum C, Luetkemeyer AF. Doxycycline for Sexually Transmitted Infection Prevention: Evolving Evidence and Implementation Perspectives. Sexe Transm Dis. 2021(e)ko ;48(9):620–1.
10. Eisinger RW, Erbeling E, Fauci AS. Refocusing Research on Sexually Transmitted Infections. J Infect Dis. 2020(e)ko ;222(9):1432–4.
11. Williams E, Fairley CK, Williamson D. Novel strategies for prevention and treatment of antimicrobial resistance in sexually-transmitted infections. Curr Opin Infect Dis. 2021(e)ko ;34(6):591–8.
12. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (SCSRA) 2023 Résumé et liens vers le Plan d'action canadien sur la résistance aux antimicrobiens [Internet]. 2023 [aipatua 2023(e)ko abenduakaren 18a]. Disponible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/systeme-canadien-surveillance-resistance-antimicrobiens-2023-resume.html>
13. Cornelisse VJ, Ong JJ, Ryder N, Ooi C, Wong A, Kenchington P, et col. Interim position statement on doxycycline post-exposure prophylaxis (Doxy-PEP) for the prevention of bacterial sexually transmissible infections in Australia and Aotearoa New Zealand - the Australasian Society for HIV,

Viral Hepatitis and Sexual Health Me. *Sex Health*. 2023(e)ko ;20(2):99–104.

14. Dubourg G, Raoult D. The challenges of preexposure prophylaxis for bacterial sexually transmitted infections. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016(e)ko ; 22(9) : 753-6. Accessible à l'adresse : <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.022>
15. Patel RS PM. Hyclate Doxycycline [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [aipatua 2023(e)ko azaroakaren 28a]. Accessible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555888/>
16. Gouvernement du Canada. Guide sur la Chlamydia et LGV : Traitement et sur cette page [Internet]. Agence de la santé publique du Canada. [aipatua 2023(e)ko azaroakaren 28a]. Accessible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/chlamydia-lgv.html>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of CDC STI Treatment Guidelines , 2021 [Internet]. CDC. 2021 [aipatua 2023(e)ko azaroakaren 28a]. or. 325034. Accessible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/wall-chart.pdf>
18. Gouvernement du Canada. Guide sur la Syphilis : Traitement et suivi - Canada.ca [Internet]. Agence de la santé publique du Canada. [aipatua 2023(e)ko azaroakaren 28a]. Accessible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/syphilis/traitement-suivi.html>
19. Sawatzky P, Lefebvre B, Diggle M, Hoang L, Wong J, Patel S, et coll. Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* in Canada, 2021. *Canada Commun Dis Rep*. 2023(e)ko ;49(09):388–97.
20. Cohen SP, McMurry LM, Hooper DC, Wolfson JS, Levy SB. Cross-resistance to fluoroquinolones in multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: Decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989(e)ko ;33(8):1318–25.
21. Gestels Z, Manoharan-Basil SS, Kenyon C. Doxycycline post exposure prophylaxis could select for cross-resistance to other antimicrobials in various pathogens: An in silico analysis. *Int J STD AIDS*. 2023(e)ko ;34(13):962–8.
22. Heimdahl A, Nord CE. Influence of Doxycycline on the Normal Human Flora and Colonization of the Oral Cavity and Colon. *Scand J Infect Dis*. 1983(e)ko ;15(3):293–302.
23. Kenyon C, Gestels Z, Vanbaelen T, Abdellati S, Van Den Bossche D, De Baetselier I, et coll. Doxycycline PEP can induce doxycycline resistance in *Klebsiella pneumoniae* in a *Galleria mellonella* model of PEP. *Front Microbiol*. 2023(e)ko ;14(August):1–8.
24. Moura IB, Grada A, Spittal W, Clark E, Ewin D, Altringham J, et coll. Profiling the Effects of Systemic Antibiotics for Acne, Including the Narrow-Spectrum Antibiotic Sarecycline, on the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2022(e)ko ;13(May).
25. Truong R, Tang V, Grennan T, Tan DHS. A systematic review of the impacts of oral tetracycline class antibiotics on antimicrobial resistance in normal human flora. *JAC-Antimicrobial Resist*. 2022(e)ko ;4(1).

26. Vanbaelen T, Santhini S, Basil M, Kenyon C. 45 years of tetracycline post exposure prophylaxis for STIs and the risk of tetracycline resistance : a systematic review and meta - analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024(e)ko ;1–12. Accessible à l'adresse : [://doi.org/10.1186/s12879-024-09275-3](https://doi.org/10.1186/s12879-024-09275-3)
27. PHSKC. Guidelines , June 2023 Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis (Doxy-PEP) to Prevent Bacterial STIs in Men who Have Sex with Men (MSM) and Transgender Persons who Have Sex with Men [Internet]. 2023 [aipatua 2023(e)ko azaroakaren 30a]. or. 1–5. Accessible à l'adresse : <https://kingcounty.gov/en/legacy/depts/health/communicable-diseases/-/media/depts/health/communicable-diseases/documents/hivstd/DoxyPEP-Guidelines.ashx>
28. Ministère de la Santé publique C& C de SF. prophylaxie pré-exposition (PrEP) [Internet]. [aipatua 2023(e)ko azaroakaren 30a]. Accessible à l'adresse : <https://www.sfcityclinic.org/services/hiv-prevention-care/prep>
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Department of Health and Human Services (HHS). Guidelines for the Use of Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection (STI) Prevention; Request for Comment and Informational Presentation . *Fed Regist.* 2023(e)ko ;88(189):67754–5.
30. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et coll. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama.* 2023(e)ko ;329(1):63–84.
31. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010(e)ko ;340(7756):1120.
32. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014(e)ko ;14(1):1–25.
33. Venkatesan P. Doxycycline PEP pour la prévention des IST. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022(e)ko ;22(11):1545. Accessible à l'adresse : [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00674-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00674-0)
34. Vanbaelen T, Kenyon C. 45 years of tetracycline post exposure prophylaxis for STIs and the risk of tetracycline resistance : a systematic review and meta-analysis. 2023(e)ko ;1–16.
35. Jo JH, Harkins CP, Schwardt NH, Portillo JA, Zimmerman MD, Carter CL, et coll. Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial resistance after systemic antibiotics. *Sci Transl Med.* 2021(e)ko ; 13(625).
36. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et coll. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med.* 2023(e)ko ; 388(14) : 1296-306.
37. Luetkemeyer A, Donnell D, Dombrowski J, Cohen S, Grabow C, Brown C, et coll. Conference Reports for NATAP. 2023(e)ko ;1–8.
38. Teles FRF, Lynch MC, Patel M, Torresyap G, Martin L. Bacterial resistance to minocycline after adjunctive minocycline microspheres during periodontal maintenance: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2021(e)ko ;92(9):1222–31.
39. Berço B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, et coll. 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(e)ko ;73(7):E2127–33.

40. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et coll. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018(e)ko ;18(3):308–17.
41. Molina JM, Bercot B, Assoumou L, Rubenstein E, Algarte-Genin M, Pialoux G, et coll. 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* [Internet]. 2024(e)ko ; Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1016/%0AS1473-3099\(24\)00236-6](https://doi.org/10.1016/%0AS1473-3099(24)00236-6)
42. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, James P, Maddox V, et coll. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2015(e)ko ;70(10):930–8.
43. Grennan T, Hull M, Mohammed S, Tattersall T, Edward J, Gupta A, et coll. Daily doxycycline in MSM on prep for prevention of sexually transmitted infections. In: *Topics in Antiviral Medicine* [Internet]. 2021. ou. 276. Disponible à l'adresse : [https://regroup-production.s3.amazonaws.com/documents/ReviewReference/892991463/DAILY DOXYCYCLINE IN MSM ON PrEP FOR PREVENTION OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS - CROI Conference.pdf?response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA2](https://regroup-production.s3.amazonaws.com/documents/ReviewReference/892991463/DAILY_DOXYCYCLINE_IN_MSM_ON_PrEP_FOR_PREVENTION_OF_SEXUALLY_TRANSMITTED_INFECTIONS_-_CROI_Conference.pdf?response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA2)
44. Stewart J, Oware K, Donnell D, Violette LR, Odoyo J, Soge OO, et coll. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. *N Engl J Med*. 2023(e)ko ;389(25):2331–40.
45. Mende K, Beckius ML, Zera WC, Yu X, Li P, Tribble DR, et coll. Lack of doxycycline antimalarial prophylaxis impact on *Staphylococcus aureus* tetracycline resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016(e)ko ;86(2):211–20. Accessible à l'adresse : <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.014>
46. Kantele A, Mero S, Lääveri T. Doxycycline as an antimalarial: Impact on travellers' diarrhoea and doxycycline resistance among various stool bacteria – Prospective study and literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2022(e)ko ;49(June):1–11.
47. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N. *Propionibacterium acnes* is developing gradual increase in resistance to oral tetracyclines. *J Med Microbiol*. 2017(e)ko ;66(1):8–12.
48. Sermswan P, Sriharat R, Saithong S, Laowansiri M, Amornruk N, Chiewchengchol D, et coll. A cross-sectional study examining the prevalence of antibiotic-resistant *Cutibacterium acnes* isolated from patients with acne in Bangkok, Thailand. *J Dermatol*. 2023(e)ko ;50(8):1008–13.
49. Nakase K, Koizumi J, Fukumoto S, Hayashi N, Noguchi N, Nakaminami H. Increased Prevalence of Minocycline-Resistant *Staphylococcus epidermidis* with tet(M) by Tetracycline Use for Acne Treatment. *Microb Drug Resist*. 2022(e)ko ;28(8):861–6.
50. Reichert E and GYH. Resistance and prevalence implications of doxycycline post-exposure

- prophylaxis for gonorrhoea prevention in men who have sex with men: a modeling study. medRxiv [Internet]. 2023(e)ko ;(Cdc):1–27. Accessible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10168514/pdf/nihpp-2023.04.24.23289033v1.pdf>
51. Alkhawaja E, Hammadi S, Abdelmalek M, Mahasneh N, Alkhawaja B, Abdelmalek SM. Antibiotic resistant *Cutibacterium acnes* among acne patients in Jordan: a cross sectional study. *BMC Dermatol.* 2020(e)ko ;20(1):1–9.
 52. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shephard S, Shrier I, Stewart HJ. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019(e)ko ; 366(14898) : 1-8.
 53. Jean-Michel Molina, Beatrice Bercot, Lambert Assoumou, Algarte-Genin Michele, Emma Rubenstein, Gilles Pialoux, Christine Katlama, Laure Surgers, Cecile Bebear, Nicolas Dupin, Jean-Paul Viard, Juliette Pavie, Claudine Duvivier, Jade Ghosn DC. ANRS 174 DOXYVAC: an open-label randomised trial to prevent STIs in MSM on PrEP [Abstract 119]. In: 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)., argitaratzailea. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Seattle, Washington [Internet]. Seattle, Washington; 2023. Accessible à l'adresse : <https://www.croiconference.org/abstract/anrs-174-doxyvac-an-open-label-randomized-trial-to-prevent-stis-in-msm-on-prep/>
 54. Group RD, Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Silva R, et coll. Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Version 20 June 2023. 2023(e)ko ;(June).
 55. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfecu, R Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K MP-F Checklist for analytical cross sectional studies. *Joanna Briggs Inst Rev Man* [Internet]. 2017(e)ko ; 1-7. Accessible à l'adresse : <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools>.
 56. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D TP, Welch V, Kristjansson E H DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017(e)ko ;21(358):j4008. Accessible à l'adresse : https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php
 57. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et coll. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008(e)ko ; 336(7650) : 924-6. Accessible à l'adresse : <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
 58. Hazra A, McNulty MC, Pyra M, Pagkas-Bather J, Gutierrez JI, Pickett J, et coll. Filling in the Gaps: Updates on Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2024(e)ko ;00(0):1–9. Accessible à l'adresse : <https://doi.org/10.1093/cid/ciae062>
 59. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT04597424, Combined Prevention of Sexually Transmitted Infections (STIs) in Men Who Have Sex With Men and Using Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Emtricitabine (TDF/FTC) for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) (DOXYVAC); 2020 Oct 22 [cited 2024 Jul 05]; [16 pages]. Disponible au lien suivant : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04597424>
 60. Harrison, W. O., Hooper, R. R., Wiesner, P. J., Campbell, A. F., Karney, W. W. R, G. H., Jones, O. G.

et Holmes KK. A Trial of Minocycline Given after Exposure to Prevent Gonorrhea. N Engl J Med [Internet]. 1979(e)ko ;300(1074). Accessible à l'adresse ://pdf.sciencedirectassets.com/272604/1-s2.0-S0163445300X00928/1-s2.0-S0163445379909022/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEO7%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2FwEaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIDXYqwvgyxRW40b38Aye9scwk0nLsjm%2BhnXu8krh54RiAiEAqNBnVe3wIE

61. Kong FYS, Kenyon C, Unemo M. Important considerations regarding the widespread use of doxycycline chemoprophylaxis against sexually transmitted infections. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2023(e)ko ;78(7):1561–8. Accessible à l'adresse : <https://doi.org/10.1093/jac/dkad129>
62. Mårdh O, Plachouras D. Using doxycycline for prophylaxis of bacterial sexually transmitted infections: considerations for the European Union and European Economic Area. Eurosurveillance. 2023(e)ko ;28(46):70–3.

Annexe 1 : Stratégie de recherche détaillée

Résistance aux antimicrobiens (RAM) Conséquences de l'utilisation de la doxycycline pour la prévention des Infections transmissibles sexuellement bactériennes (ITS) : Une synthèse de données probantes vivantes.

Rapport de recherche - 02 FEV 2024-04 JANV 2024

Bases de données

- Medline via PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Embase <https://www.embase.com>
- Allied and Complementary Medicine Database (AMED) <https://www.ebsco.com/products/research-databases/allied-and-complementary-medicine-database-amed>
- Cochrane library via OVID: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/evidencebased-medicine-reviews-ebmr-904> (EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 à août 2023>, Cochrane Central Register of Controlled Trials <Août 2023>, Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 au 6 septembre 2023>, Cochrane Clinical Answers <Août 2023>, Cochrane Methodology Register <3^e trimestre 2012>, Health Technology Assessment <4^e trimestre 2016>, NHS Economic Evaluation Database <1^{er} trimestre 2016>)
- Pré-impressions : <https://www.preprints.org/> y <https://www.medrxiv.org/>

Les études admissibles comprendraient les Essais contrôlés randomisés ECR, y compris les ECR en grappe, les essais publiés et non publiés sous forme d'articles, de résumés ou d'actes de conférence. Des études de cohortes, des études de cas et des études écologiques seraient incluses. Les rapports de cas et les séries de cas ne seraient pas admissibles.

Récupération de base de données

Bases de données	VISITES	DATE
PubMed	4024	02 JANV 2024
Embase	433	03 JANV 2024
Bibliothèque Cochrane EBM via OVID	242	04 JANV 2024
ACMED via EBSCO	en attente	

TOTAL

*Ceci est également inclus dans Pubmed et Embase

.ris fichiers ajoutés -

DoxyPrEP-AMR._Pubmed_4024r_02JAN2024

DoxyPrEP-AMR._Embase_T433r_03JAN2024

DoxyPrEP-AMR._CochraneOVID_242r_04JAN2024

DoxyPrEP-AMR._Preprints_31r_04JAN2024

- **Quelles sont les conséquences potentielles de la résistance aux antimicrobiens (RAM) résultant de l'utilisation de la doxycycline dans le cadre de la prophylaxie avant ou après l'exposition (doxy-PPe et doxy-PPE) à des infections bactériennes transmissibles sexuellement?**

	PubMed	VISITES
N° 1	<p>((("Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept] OR "tetracycline"[MeSH Major Topic] OR "tetracycline resistance"[Title/Abstract] OR "tetracycline"[Supplementary Concept]) AND ("Post-Exposure Prophylaxis"[MeSH Terms] OR "Post-Exposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "postexposure prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[MeSH Major Topic] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Preexposure Prophylaxis"[Title/Abstract])) OR ((("Post-Exposure Prophylaxis"[MeSH Terms] OR "Post-Exposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "postexposure prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[MeSH Major Topic] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Preexposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept] OR "tetracycline"[MeSH Major Topic] OR "tetracycline resistance"[Title/Abstract] OR "tetracycline"[Supplementary Concept]) AND ("bacterial resistanc*" [Title/Abstract] OR "antimicrobial resistanc*" [Title/Abstract] OR "antibiotic resistanc*" [Title/Abstract])) OR ((("Post-Exposure Prophylaxis"[MeSH Terms] OR "Post-Exposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "postexposure prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[MeSH Major Topic] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Preexposure Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept] OR "tetracycline"[MeSH Major Topic] OR "tetracycline resistance"[Title/Abstract] OR "tetracycline"[Supplementary Concept]) AND "Sexually Transmitted"[Title/Abstract]) OR ((("Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept]) AND ("sexually transmitted diseases"[MeSH Terms] OR "Sexually Transmitted"[Title/Abstract] OR "STDs"[Title/Abstract])) OR ((("drug resistance, bacterial"[MeSH Major Topic] OR "drug resistance, microbial"[MeSH Major Topic] OR "bacterial</p>	4 024

	<p>resistan*"[Title/Abstract] OR "antimicrobial resistanc*"[Title/Abstract] OR "antibiotic resistanc*"[Title/Abstract]) AND ("Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept])) OR (((("Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept] OR "tetracycline"[MeSH Major Topic] OR "tetracycline resistance"[Title/Abstract] OR "tetracycline"[Supplementary Concept]) AND ("bacterial resistanc*"[Title/Abstract] OR "antimicrobial resistanc*"[Title/Abstract] OR "antibiotic resistanc*"[Title/Abstract] OR ("anti infective agents"[MeSH Major Topic] OR "anti infective agents"[Supplementary Concept])) AND ("sexually transmitted diseases"[MeSH Terms] OR "Sexually Transmitted"[Title/Abstract] OR "STDs"[Title/Abstract])) OR (("drug resistance, bacterial"[MeSH Major Topic] OR "drug resistance, microbial"[MeSH Major Topic] OR "bacterial resistanc*"[Title/Abstract] OR "antimicrobial resistanc*"[Title/Abstract] OR "antibiotic resistanc*"[Title/Abstract] OR "long-term antibiotic"[Title/Abstract]) AND ("Doxycycline"[MeSH Major Topic] OR "Doxycycline"[Title/Abstract] OR "Doxycycline"[Supplementary Concept]))) AND (y_10[Filter])</p>	
EMBASE		
	<p>('doxycycline'/exp OR doxycycline OR 'tetracycline'/exp OR 'tetracycline') AND ('post exposure prophylaxis'/exp OR 'post exposure prophylaxis' OR 'pre-exposure prophylaxis'/exp OR 'pre-exposure prophylaxis') OR ('doxycycline'/exp OR doxycycline OR 'tetracycline'/exp OR 'tetracycline') AND 'antibiotic resistance'/exp OR 'antibiotic resistance') AND ('sexually transmitted disease'/exp OR 'sexually transmitted disease') OR ('post exposure prophylaxis'/exp OR 'post exposure prophylaxis' OR 'pre-exposure prophylaxis'/exp OR 'pre-exposure prophylaxis') AND ('antibiotic resistance'/exp OR 'antibiotic resistance') AND ('sexually transmitted disease'/exp OR 'sexually transmitted disease') AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	520
Bibliothèque Cochrane EBM via OVID		
	<p>(doxycycline.xml. or doxycycline.ti. or doxycycline.ab. or doxycycline.hw.) OR tetracyclines.xml. or tetracyclines.ti. or tetracyclines.ab. or tetracyclines.hw.) AND Post-Exposure Prophylaxis.xml. or Post-Exposure Prophylaxis.ti. or Post-Exposure Prophylaxis.ab. or Post-Exposure Prophylaxis.hw.) OR Pre-Exposure Prophylaxis.xml. or Pre-Exposure Prophylaxis.ti. or Pre-Exposure Prophylaxis.ab. or Pre-Exposure Prophylaxis.hw.) OR (doxycycline.xml. or doxycycline.ti. or doxycycline.ab. or doxycycline.hw.) OR tetracyclines.xml. or tetracyclines.ti. or tetracyclines.ab. or tetracyclines.hw.) OR Post-Exposure Prophylaxis.xml. or Post-Exposure Prophylaxis.ti. or Post-Exposure Prophylaxis.ab. or Post-Exposure Prophylaxis.hw.) OR Pre-Exposure Prophylaxis.xml. or Pre-Exposure Prophylaxis.ti. or Pre-Exposure Prophylaxis.ab. or Pre-Exposure Prophylaxis.hw.) AND bacterial resistance.xml. or bacterial resistance.ti. or bacterial resistance.ab. or bacterial resistance.hw.) OR antimicrobial resistance.xml. or antimicrobial</p>	242

	<p>resistance.ti. or antimicrobial resistance.ab. or antimicrobial resistance.hw.) OR (doxycline.xm. or doxycline.ti. or doxycline.ab. or doxycline.hw.) OR tetracyclines.xm. or tetracyclines.ti. or tetracyclines.ab. or tetracyclines.hw.) AND Post-Exposure Prophylaxis.xm. or Post-Exposure Prophylaxis.ti. or Post- Exposure Prophylaxis.ab. or Post-Exposure Prophylaxis.hw.) OR Pre-Exposure Prophylaxis.xm. or Pre-Exposure Prophylaxis.ti. or Pre-Exposure Prophylaxis.ab. or Pre-Exposure Prophylaxis.hw.) AND sexually transmitted diseases.xm. or sexually transmitted diseases.ti. or sexually transmitted diseases.ab. or sexually transmitted diseases.hw) OR (doxycline.xm. or doxycline.ti. or doxycline.ab. or doxycline.hw.) AND sexually transmitted diseases.xm. or sexually transmitted diseases.ti. or sexually transmitted diseases.ab. or sexually transmitted diseases.hw)</p>	
MedRxiv et préimpressions		
	<p>term ("Doxycline" OR "tetracycline") AND "sexually transmitted diseases" OR term ("Doxycline" OR "tetracycline") AND ("bacterial resistance" OR "antimicrobial resistance" OR "antibiotic resistance") OR term ("Post-Exposure Prophylaxis" OR "Pre-Exposure Prophylaxis") AND "sexually transmitted diseases" AND <i>publié entre le « 1er janvier 2013 et le 4 janvier 2024 »</i></p>	31

	ACMED par EBSCO	
	PENDIENTE	

ANNEXE 2 a

Résultats de AMSTAR 2 pour Vanbaelen et coll., 2024

Nom de l'article : Vanbaelen et coll., 2024

Vanbaelen et coll., 2024 est un examen de qualité extrêmement faible

1. Les questions de recherche et les critères d'inclusion pour l'examen incluait-ils les composantes de PICO?
- Oui
 - Oui
 - Oui
 - Oui
 - Oui
 - Oui

2. Le rapport de l'examen contenait-il une déclaration explicite selon laquelle les méthodes d'examen ont été établies avant la tenue de l'examen et le rapport justifiait-il des écarts importants par rapport au protocole? Non

3. Les auteurs de l'examen ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude à inclure dans l'examen? Oui
Oui

4. Les auteurs de l'examen ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive? Oui partiel
Oui
Oui
Oui

Oui

5. Les auteurs de l'examen ont-ils effectué la sélection de l'étude en double? Oui
Oui

6. Les auteurs de l'examen ont-ils procédé à l'extraction de données en double? Oui
Oui

7. Les auteurs de l'examen ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions? Non

8. Les auteurs de l'examen ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée? Oui
Oui

9. Les auteurs de l'examen ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de partialité (RB) dans les études individuelles qui ont été incluses dans l'examen? ECR Oui

NRSI

Oui
Oui
Oui
Oui

10. Les auteurs de l'examen ont-ils fait rapport sur les sources de financement pour les études incluses dans l'examen? Non

11. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de l'examen ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour combiner les résultats statistiques?
ECR Oui

NRSI Oui
Oui
Oui

12. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de l'examen ont-ils évalué les répercussions potentielles du RB dans des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse de données probantes? Non

13. Les auteurs de l'examen ont-ils tenu compte du RB dans les études individuelles lorsqu'ils interprétaient ou discutaient des résultats de l'examen? Oui
Oui
Oui

14. Les auteurs de l'examen ont-ils fourni une explication satisfaisante de toute hétérogénéité observée dans les résultats de l'examen et ont-ils discuté de cette hétérogénéité? Non

15. S'ils ont effectué une synthèse quantitative, les auteurs de l'examen ont-ils mené une enquête adéquate sur le biais de publication (faible biais d'étude) et discuté de son incidence probable sur les résultats de l'examen? Non

16. Les auteurs de l'examen ont-ils signalé des sources potentielles de conflit d'intérêts, y compris des fonds qu'ils ont reçus pour mener l'examen? Oui
Oui

Annexe 2b

Résultats de AMSTAR 2 pour **Truong et coll., 2022**

Nom de l'article : Truong et coll., 2022

Truong et coll., 2022 est un examen de mauvaise qualité

1. Les questions de recherche et les critères d'inclusion pour l'examen incluait-ils les composantes de PICO? Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui

2. Le rapport de l'examen contenait-il une déclaration explicite selon laquelle les méthodes d'examen ont été établies avant la tenue de l'examen et le rapport justifiait-il des écarts importants par rapport au protocole? OuiOuiOuiOuiOuiOuiOui

3. Les auteurs de l'examen ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude à inclure dans l'examen? Oui
Oui

4. Les auteurs de l'examen ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive? Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui

Oui

5. Les auteurs de l'examen ont-ils effectué la sélection de l'étude en double? Oui
Oui

6. Les auteurs de l'examen ont-ils procédé à l'extraction de données en double? Oui
Oui

7. Les auteurs de l'examen ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions? Non

8. Les auteurs de l'examen ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée? Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui
Oui

9. Les auteurs de l'examen ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de partialité (RB) dans les études individuelles qui ont été incluses dans l'examen?

ECR

Oui

NRSI

Oui
Oui
Oui
Oui

10. Les auteurs de l'examen ont-ils fait rapport sur les sources de financement pour les études incluses dans l'examen?

Non

11. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de l'examen ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour combiner les résultats statistiques?

ECR

0

NRSI

12. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de l'examen ont-ils évalué les répercussions potentielles du RB dans des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse de données probantes?

0

13. Les auteurs de l'examen ont-ils tenu compte du RB dans les études individuelles lorsqu'ils interprétaient ou discutaient des résultats de l'examen?

Oui
Oui
Oui

14. Les auteurs de l'examen ont-ils fourni une explication satisfaisante de toute hétérogénéité observée dans les résultats de l'examen et ont-ils discuté de cette hétérogénéité?

Oui
Oui

15. S'ils ont effectué une synthèse quantitative, les auteurs de l'examen ont-ils mené une enquête adéquate sur le biais de publication (faible biais d'étude) et discuté de son incidence probable sur les résultats de l'examen?

0

16. Les auteurs de l'examen ont-ils signalé des sources potentielles de conflit d'intérêts, y compris des fonds qu'ils ont reçus pour mener l'examen? Oui

Oui