

GUIDE ET NORMES

Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme

Annexes complémentaires



Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme

Annexes complémentaires

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport *Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme*.
Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport *Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme*, aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A	Stratégie de recherche de l'information scientifique.....	1
ANNEXE B	Sélection des documents (diagrammes de flux).....	14
ANNEXE C	Liste des documents exclus et raisons d'exclusion.....	16
ANNEXE D	Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	20
ANNEXE E	Caractéristiques des études sélectionnées.....	24
ANNEXE F	Résultats des études sélectionnées.....	48
ANNEXE G	Recommandations issues des guides de pratiques cliniques sélectionnés concernant la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme.....	64
ANNEXE H	Recommandations issues des monographies et des ouvrages ou sites spécialisés concernant l'usage de la doxycycline lors de l'allaitement	67
ANNEXE I	Résultats de l'appréciation de la preuve scientifique.....	68
ANNEXE J	Traitement des commentaires des lecteurs externes.....	78
ANNEXE K	Source des photographies incluses dans l'outil d'aide à la décision relatif à la PPE	86
ANNEXE L	Sondage en ligne proposé aux futurs utilisateurs potentiels des outils de transfert des connaissances relatifs à la PPE	87
RÉFÉRENCES.....		104

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux pour les questions de recherche 1 et 2.....	14
Figure B-2	Diagramme de flux pour la question de recherche 3.....	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau C-1	Liste des documents exclus à la lecture complète pour les questions d'évaluation 1 et 2, et raisons d'exclusion.....	16
Tableau C-2	Liste des documents exclus à la lecture complète pour la question d'évaluation 3, et raisons d'exclusion.....	17
Tableau D-1	Résultats de l'évaluation de la qualité des revues systématiques à l'aide de la grille R-AMSTAR	20
Tableau D-2	Résultats de l'évaluation de la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire à l'aide de l'outil CASP-ECR	21
Tableau D-3	Résultats de l'évaluation de la qualité des études de cohorte et des études cas-témoins à l'aide de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de Santé Publique du Canada	22
Tableau D-4	Résultats de l'évaluation de la qualité des études descriptives à l'aide de l'outil d'évaluation critique d'une étude descriptive de l'Agence de Santé Publique du Canada	23

Tableau E.1.	Caractéristiques des essais comparatifs à répartition aléatoire relatifs à l'efficacité et à l'innocuité des antibiotiques étudiés pour la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme.....	24
Tableau E.2.	Caractéristiques de la méta-analyse de Warshafsky (2010) relative à l'prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme	29
Tableau E.3.	Caractéristiques des revues systématiques de Cross (2016) et de Meaney-Delman (2016) relatives à l'usage de la doxycycline chez l'enfant ou la femme enceinte	31
Tableau E.4.	Caractéristiques des études primaires sur les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans	34
Tableau E.5.	Caractéristiques des études primaires sur les effets indésirables de la doxycycline chez l'enfant exposé <i>in utero</i>	39
Tableau F.1.	Résultats d'efficacité des essais comparatifs à répartition aléatoire relatifs à la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme	48
Tableau F.2.	Résultats de la méta-analyse de Warshafsky relative à l'efficacité de la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme	52
Tableau F.3.	Résultats d'innocuité des essais comparatifs à répartition aléatoire relatifs à la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme	53
Tableau F.4.	Résultats des études primaires sur les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans	54
Tableau F.5.	Résultats des études primaires sur les effets indésirables de la doxycycline chez l'enfant exposé <i>in utero</i>	58
Tableau I-1.	Appréciation de la preuve concernant l'efficacité de la doxycycline 200 mg en prise unique pour la PPE	68
Tableau I-2.	Appréciation de la preuve concernant l'efficacité de l'amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours pour la PPE	69
Tableau I-3.	Appréciation de la preuve concernant l'efficacité de la pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours pour la PPE	70
Tableau I-4.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur l'apparition d'une coloration au niveau des dents définitives chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans	71
Tableau I-5.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la teinte des dents définitives chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans	72
Tableau I-6.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue d'une hypoplasie de l'émail des dents définitives chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans	73
Tableau I-7.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue de malformations congénitales majeurs tous types confondus chez l'enfant exposé <i>in utero</i> au cours du 1 ^{er} trimestre de grossesse	74
Tableau I-8.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue de malformations congénitales majeurs tous types confondus chez l'enfant exposé <i>in utero</i> quel que soit le moment de la grossesse	75

Tableau I-9.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue de malformations congénitales spécifiques chez l'enfant exposé <i>in utero</i> au cours du 1 ^{er} trimestre de la grossesse.....	76
Tableau I-10.	Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue d'avortements spontanés	77
Tableau J-1.	Réponses des lecteurs externes aux questions du guide de révision adressé par l'INESSS	78
Tableau J-2.	Traitement des commentaires des lecteurs externes relatifs au rapport de l'INESSS sur la <i>Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme</i>	80

ANNEXE A - Stratégie de recherche de l'information scientifique

Bases de données

- Recherche systématique pour l'ensemble des travaux sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Lyme incluant les questions 1, 2 et 3 sur la PPE

Base de données : PubMed (NLM)	
Date de la recherche : mai 2018	
Limites : anglais, français	
#1	Lyme Disease[mh] OR Lyme Neuroborreliosis[mh] OR Borrelia Burgdorferi[mh]
#2	"b. burgdorferi infection"[tiab] OR borrelia[tiab] OR borreliae[tiab] OR borreliosis[tiab] OR lyme[tiab] OR "lyme's disease"[tiab] OR lymes disease[tiab] OR neuroborreliosis[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Area Under Curve[mh] OR Clinical Laboratory Techniques[mh] OR Decision Making[mh] OR Diagnosis[mh:noexp] OR Diagnosis, differential[mh] OR Diagnostic Errors[mh] OR Diagnostic Techniques and Procedures[mh] OR Double Blind Method[mh] OR Single Blind Method[mh] OR False Negative Reactions[mh] OR False Positive Reactions[mh] OR Likelihood Functions[mh] OR Logistic Models[mh] OR Mass Screening[mh] OR Observer Variation[mh] OR Pathology[mh] OR Predictive Value of Tests[mh] OR Random Allocation[mh] OR Reference Standards[mh] OR Reference Values[mh] OR Reproducibility of Results[mh] OR ROC Curve[mh] OR Sensitivity and Specificity[mh] OR Severity of Illness Index[mh]
#5	accurac*[tiab] OR (clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR compar*[tiab] OR correlation[tiab] OR correlated[tiab] OR (criter*[tiab] AND (bias[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR curve[tiab] OR curves[tiab] OR decision making[tiab] OR detect*[tiab] OR diagnos*[tiab] OR differential*[tiab] OR distinguish*[tiab] OR enhancement[tiab] OR expectation bias[tiab] OR identif*[tiab] OR indeterminate result*[tiab] OR (index[tiab] AND (test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR likelihood ratio*[tiab] OR logistic model*[tiab] OR logistic regression[tiab] OR logistical regression[tiab] OR false negative*[tiab] OR false positive*[tiab] OR (false[tiab] AND reaction*[tiab]) OR gold standard*[tiab] OR misdiagnos*[tiab] OR monitoring[tiab] OR negative rate*[tiab] OR (observer[tiab] AND (bias[tiab] OR variat*[tiab])) OR (performance[tiab] AND (aid[tiab] OR aids[tiab] OR score*[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab] OR tool*[tiab])) OR predict*[tiab] OR positive rate*[tiab] OR ((post-test[tiab] OR posttest[tiab] OR pre-test[tiab] OR pretest[tiab]) AND probabilit*[tiab]) OR random*[tiab] OR (receiver operat*[tiab] AND (characteristic*[tiab] OR curve[tiab])) OR (reference[tiab] AND (test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR reference standard*[tiab] OR reference value*[tiab] OR reliab*[tiab] OR reproducibility[tiab] OR reproductivity[tiab] OR roc-curve[tiab] OR "roc"[tiab] OR "rocs"[tiab] OR "sroc"[tiab] OR "srocs"[tiab] OR screen*[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR specificity[tiab] OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND blind*[tiab]) OR test outcome[tiab] OR true negative*[tiab] OR true positive*[tiab] OR (validat*[tiab] AND (bias[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR (verificat* AND bias[tiab])
#6	clinical feature*[tiab] OR sign[tiab] OR signs[tiab] OR symptom*[tiab]
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7
#9	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as Topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Clinical Protocols[mh]
#10	guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[tj] AND practice*[ti]) OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence synthesis[tiab] OR evidence syntheses[tiab] OR research evidence*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR best evidence[tiab] OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR standard*[ti] OR standard of care[tiab] OR standards of care[tiab] OR standard care*[tiab] OR gold

	standard*[tiab] OR practice standard*[tiab]
#11	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Review Literature as Topic[mh] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#12	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab]
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#8 AND #13
#15	Choice Behavior[mh] OR Community Participation[mh] OR Decision Making[mh] OR Patient Acceptance of Health Care[mh] OR Patient-Centered Care[mh] OR Policy Making[mh] OR Public Opinion[mh]
#16	#3 AND #15
#17	bereaved[ti] OR brother*[ti] OR carer[ti] OR carers[ti] OR carer's[ti] OR caring[ti] OR care giver*[ti] OR caregiver*[ti] OR caregiving[ti] OR child*[ti] OR client*[ti] OR consumer*[ti] OR couple*[ti] OR customer*[ti] OR famil*[ti] OR friend[ti] OR friends[ti] OR husband*[ti] OR individual[ti] OR individuals OR inpatient*[ti] OR outpatient*[ti] OR parent*[ti] OR partner*[ti] OR partners[ti] OR patient*[ti] OR people*[ti] OR person*[ti] OR relative*[ti] OR respondent*[ti] OR sibling*[ti] OR sister*[ti] OR spous*[ti] OR support person*[ti] OR user*[ti] OR wife[ti] OR wives[ti]
#18	clinician*[ti] OR doctor[ti] OR health personnel[ti] OR health care provider*[ti] OR healthcare provider*[ti] OR healthcare worker*[ti] OR physician*[ti] OR practitioner*[ti] OR primary care provider*[ti]
#19	accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belie*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceive*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR priorit*[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR willing*[ti] OR wish*[ti]
#20	activation[ti] OR advisor[ti] OR advisors[ti] OR awareness[ti] OR behavior*[ti] OR behaviour*[ti] OR centered[ti] OR consent*[ti] OR consultation[ti] OR desire*[ti] OR experiences[ti] OR expertise[ti] OR focus*[ti] OR hope*[ti] OR issue*[ti] OR need[ti] OR partnership*[ti] OR perceiv*[ti] OR point of view[ti] OR representative*[ti]
#21	#3 AND (#17 OR #18) AND (#19 OR #20)
#22	patient acceptance[tiab] OR patient's acceptance[tiab] OR patients acceptance[tiab] OR patient activation[tiab] OR patient's activation[tiab] OR patients activation[tiab] OR patient adherence[tiab] OR patient's adherence[tiab] OR patients adherence[tiab] OR patient adoption[tiab] OR patient advisor[tiab] OR patient advisors[tiab] OR patient attitude*[tiab] OR patient's attitude*[tiab] OR patients attitude*[tiab] OR patient awareness[tiab] OR patient's awareness[tiab] OR patients awareness[tiab] OR patient belie*[tiab] OR patients belie*[tiab] OR patient's belie*[tiab] OR patient centered[tiab] OR patient centred[tiab] OR patient choice*[tiab] OR patient's choice*[tiab] OR patients choice*[tiab] OR patient collaboration[tiab] OR patient's collaboration[tiab] OR patient compliance*[tiab] OR patient's compliance*[tiab] OR patients compliance*[tiab] OR patient consent*[tiab] OR patient's consent*[tiab] OR patients consent*[tiab] OR patient decision*[tiab] OR patient's decision*[tiab] OR patients decision*[tiab] OR patient desire*[tiab] OR patient's desire*[tiab] OR patients desire*[tiab] OR patient empowerment[tiab] OR patient's empowerment[tiab] OR patient engagement*[tiab] OR patient's engagement*[tiab] OR patient expectation*[tiab] OR patient's expectation*[tiab] OR patients expectation*[tiab] OR patient experience[tiab] OR patient experiences[tiab] OR patient's experience*[tiab] OR patients experience*[tiab] OR patient expertise[tiab] OR patient's expertise[tiab] OR patient focus*[tiab] OR patient's hope*[tiab] OR patients hope*[tiab] OR patient hope*[tiab] OR patient input*[tiab] OR patient's input*[tiab] OR patient involve*[tiab] OR patient's involve*[tiab] OR patients involve*[tiab] OR patient's issue*[tiab] OR patients issue*[tiab] OR patient issue*[tiab] OR patient need[tiab] OR patient needs[tiab] OR patient's needs[tiab] OR patients needs[tiab] OR patient opinion*[tiab] OR patient's opinion*[tiab] OR patients opinion*[tiab] OR patient participation[tiab] OR patient's

	participation[tiab] OR patients participation[tiab] OR patient partnership*[tiab] OR patient perception*[tiab] OR patients perception*[tiab] OR patient's perception*[tiab] OR patient perceiv*[tiab] OR patients perceiv*[tiab] OR patient perspective*[tiab] OR patient's perspective*[tiab] OR patients perspective*[tiab] OR patient's point of view[tiab] OR patient preference*[tiab] OR patient's preference*[tiab] OR patients preference*[tiab] OR patient preferred[tiab] OR patient prefers[tiab] OR patient priorities*[tiab] OR patient reported[tiab] OR patients reported[tiab] OR patient representative*[tiab] OR patient satisfaction[tiab] OR patient's satisfaction[tiab] OR patients satisfaction[tiab] OR patient's unmet need*[tiab] OR patients unmet need*[tiab] OR patient value*[tiab] OR patient's value*[tiab] OR patients value*[tiab] OR patient view*[tiab] OR patient's view*[tiab] OR patients view*[tiab] OR patient voice*[tiab] OR patient's voice*[tiab] OR patients voice*[tiab] OR patient willing*[tiab] OR patients willing*[tiab] OR patient wish*[tiab] OR patient's wish*[tiab] OR patients wish*[tiab]
#23	user acceptance[tiab] OR user's acceptance[tiab] OR users acceptance[tiab] OR user adherence[tiab] OR users adherence[tiab] OR user adoption[tiab] OR user attitude*[tiab] OR user's attitude*[tiab] OR users attitude*[tiab] OR user awareness[tiab] OR user's awareness[tiab] OR users awareness[tiab] OR user collaboration[tiab] OR user compliance*[tiab] OR user's compliance*[tiab] OR users compliance*[tiab] OR user consent*[tiab] OR user decision*[tiab] OR user's decision*[tiab] OR user desire*[tiab] OR users desire*[tiab] OR user empowerment[tiab] OR user engagement*[tiab] OR user's engagement*[tiab] OR user experience*[tiab] OR user's experience*[tiab] OR users experience*[tiab] OR user expertise*[tiab] OR user expectation*[tiab] OR user's expectation*[tiab] OR users expectation*[tiab] OR user focus*[tiab] OR users focus*[tiab] OR user input*[tiab] OR user's input*[tiab] OR users input*[tiab] OR user involvement[tiab] OR users involvement[tiab] OR user issue*[tiab] OR user need*[tiab] OR user's need*[tiab] OR users need*[tiab] OR user opinion*[tiab] OR user's opinion*[tiab] OR users opinion*[tiab] OR user participation[tiab] OR user's participation[tiab] OR users participation[tiab] OR user perceiv*[tiab] OR user perception*[tiab] OR users perception*[tiab] OR user's perception*[tiab] OR user perspective*[tiab] OR user's perspective*[tiab] OR users perspective*[tiab] OR user preference*[tiab] OR user's preference*[tiab] OR users preference*[tiab] OR user satisfaction[tiab] OR user's satisfaction[tiab] OR users satisfaction[tiab] OR user value*[tiab] OR users value*[tiab] OR user view*[tiab] OR user's view*[tiab] OR users view*[tiab] OR user voice*[tiab] OR user's voice*[tiab] OR users voice*[tiab]
#24	individual acceptance[tiab] OR individual's acceptance[tiab] OR individual activation[tiab] OR individual adherence[tiab] OR individual attitude*[tiab] OR individual's attitude*[tiab] OR individual choice*[tiab] OR individual's choice*[tiab] OR individual compliance*[tiab] OR individual consent*[tiab] OR individual decision*[tiab] OR individual's decision*[tiab] OR individual desire*[tiab] OR individual's desire*[tiab] OR individuals desire*[tiab] OR individual engagement*[tiab] OR individual's engagement*[tiab] OR individual experience*[tiab] OR individual expectation*[tiab] OR individual's expectation*[tiab] OR individual's experience*[tiab] OR individuals experience*[tiab] OR individual expertise[tiab] OR individual focus*[tiab] OR individual input*[tiab] OR individual involve*[tiab] OR individual issue*[tiab] OR individual need[tiab] OR individual needs[tiab] OR individual's need*[tiab] OR individuals need*[tiab] OR individual opinion*[tiab] OR individual participation[tiab] OR individual's participation[tiab] OR individual perception*[tiab] OR individuals perception*[tiab] OR individual's perception*[tiab] OR individual perceiv*[tiab] OR individuals perceiv*[tiab] OR individual perspective*[tiab] OR individual's perspective*[tiab] OR individuals perspective*[tiab] OR individual preference*[tiab] OR individual's preference*[tiab] OR individual preference*[tiab] OR individual satisfaction[tiab] OR individual value*[tiab] OR individual's value*[tiab] OR individuals value*[tiab] OR individual view[tiab] OR individual views[tiab] OR individual's view*[tiab] OR individual voice*[tiab] OR individual wish*[tiab]
#25	people's belie*[tiab] OR people experience*[tiab] OR people's experience*[tiab] OR people participation[tiab] OR people's participation[tiab] OR people perception[tiab] OR people's perception*[tiab] OR people's perspective*[tiab] OR people's preference*[tiab] OR people's satisfaction[tiab] OR people's view*[tiab] OR person's belie*[tiab] OR person experience*[tiab] OR person's experience*[tiab] OR persons experience*[tiab] OR person perception*[tiab] OR person's perception*[tiab] OR person perspective*[tiab] OR person's perspective*[tiab] OR person view*[tiab] OR person's view*[tiab]
#26	consumer decision*[tiab] OR consumer's decision*[tiab] OR consumers decision*[tiab] OR consumer engagement*[tiab] OR consumer involvement[tiab] OR consumer's involvement[tiab] OR consumer participation[tiab] OR consumer's participation[tiab] OR consumer perception*[tiab] OR consumer's perception*[tiab] OR consumers perception*[tiab] OR consumer perspective*[tiab] OR consumer's perspective*[tiab] OR consumers perspective*[tiab] OR consumer preference*[tiab] OR consumer's preference*[tiab] OR consumers preference*[tiab] OR consumer satisfaction[tiab] OR consumer's satisfaction[tiab] OR consumer satisfaction[tiab]
#27	customer participation[tiab] OR customer perspective*[tiab] OR customer's perspective*[tiab] OR customer preference*[tiab] OR customer satisfaction[tiab] OR customer's satisfaction[tiab] OR customer

	satisfaction[tiab]
#28	client engagement*[tiab] OR client input*[tiab] OR client involvement[tiab] OR client's involvement[tiab] OR client perspective*[tiab] OR client's perspective*[tiab] OR clients perspective*[tiab] OR client preference*[tiab] OR client's preference*[tiab] OR clients preference*[tiab] OR client perception*[tiab] OR clients perception*[tiab] OR client participation[tiab] OR client's participation[tiab] OR clients participation[tiab] OR client satisfaction[tiab] OR client's satisfaction[tiab] OR client satisfaction[tiab] client value*[tiab] OR client's value*[tiab] OR clients value*[tiab]
#29	participant attitude*[tiab] OR participant engagement*[tiab] OR participant experience*[tiab] OR participant's experience*[tiab] OR participants experience*[tiab] OR participant involve*[tiab] OR participant perception*[tiab] OR participant's perception*[tiab] OR participant perceiv*[tiab] OR participants perceiv*[tiab] OR participant perspective*[tiab] OR participant's perspective*[tiab] OR participants perspective*[tiab] OR participant preference*[tiab] OR participant's preference*[tiab] OR participant value*[tiab] OR participant reported[tiab] OR participant satisfaction[tiab] OR participants value*[tiab] OR participant view*[tiab] OR participants view*[tiab] OR (participant*[tiab] AND treatment preference*[tiab])
#30	women's attitude*[tiab] OR women's belie*[tiab] OR women's choice*[tiab] OR women's decision*[tiab] OR women's experience*[tiab] OR women's need*[tiab] OR women's participat*[tiab] OR women's perception*[tiab] OR women's perspective*[tiab] OR women's preference*[tiab] OR women's satisfaction[tiab] OR women's view*[tiab]
#31	men's attitude*[tiab] OR men's belie*[tiab] OR men's choice*[tiab] OR men's decision*[tiab] OR men's experience*[tiab] OR men's need*[tiab] OR men's participat*[tiab] OR men's perception*[tiab] OR men's perspective*[tiab] OR men's preference*[tiab] OR men's satisfaction[tiab] OR men's view*[tiab]
#32	children's choice*[tiab] OR children's decision*[tiab] OR child experience*[tiab] OR child's experience*[tiab] OR children's experience*[tiab] OR child involvement[tiab] OR children's involvement[tiab] OR child perspective*[tiab] OR child's perspective*[tiab] OR children's perspective*[tiab] OR child perception*[tiab] OR child's perception*[tiab] OR children's perception*[tiab] OR children's preference*[tiab] OR child's view*[tiab] OR children's view*[tiab] OR children's voice*[tiab]
#33	action research*[tiab] OR care preference*[tiab] OR eliciting preference[tiab] OR focus group*[tiab] OR healthcare preference*[tiab] OR intervention decision*[tiab] OR intervention preference*[tiab] OR intervention satisfaction[tiab] OR interview*[tiab] OR lived experience*[tiab] OR participator*[tiab] OR patient centered care[tiab] OR preference elicitation[tiab] OR preferred intervention*[tiab] OR preferred therap*[tiab] OR preferred treatment*[tiab] OR questionnaire*[tiab] OR shared decision*[tiab] OR shared discussion*[tiab] OR treatment decision*[tiab] OR treatment of choice[tiab] OR treatment preference*[tiab] OR treatment satisfaction[tiab] OR therapy decision*[tiab] OR therapy preference*[tiab] OR therapy satisfaction[tiab] OR values clarification*[tiab]
#34	#3 AND (#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33)
#35	academi*[ti] OR agenc*[ti] OR decision maker*[ti] OR decisionmaker*[ti] OR employer*[ti] OR government*[ti] OR institution[ti] OR institutions[ti] OR manager*[ti] OR payer*[ti] OR policy maker*[ti] OR policymaker*[ti] OR provider*[ti] OR stakeholder*[ti] OR stake holder*[ti] OR supplier*[ti]
#36	citizen*[ti] OR communit*[ti] OR people*[ti] OR person*[ti] OR population*[ti] OR public*[ti]
#37	accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belief*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceiv*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR willing*[ti] OR wish*[ti]
#38	#3 AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #20)
#39	stakeholder consultation[tiab] OR stakeholder engagement*[tiab] OR stakeholder involve*[tiab] OR stakeholder involve*[tiab] OR stakeholder participation[tiab] OR stakeholder participation[tiab] OR stakeholders participation[tiab] OR stakeholder partner*[tiab] OR stakeholder perception*[tiab] OR stakeholder perspective*[tiab] OR stakeholder's perspective*[tiab] OR stakeholders perspective*[tiab] OR stakeholder preference*[tiab] OR stakeholders preferences[tiab] OR stakeholder value*[tiab] OR stakeholders value*[tiab] OR stakeholder view*[tiab]
#40	citizen engagement*[tiab] OR citizen expectation*[tiab] OR citizen involvement[tiab] OR citizen

	participation[tiab] OR citizen's participation[tiab] OR citizen perception*[tiab] OR citizen perspective*[tiab] OR citizen's perspective*[tiab] OR citizen preference*[tiab]
#41	public choice*[tiab] OR public consultation[tiab] OR public decision*[tiab] OR public empowerment[tiab] OR public engagement*[tiab] OR public expectation*[tiab] OR public's expectation*[tiab] OR public input*[tiab] OR public involvement[tiab] OR public's involvement[tiab] OR public need*[tiab] OR public opinion*[tw] OR public's opinion*[tw] OR public participation[tiab] OR public's participation[tiab] OR public perception*[tiab] OR public perspective*[tiab] OR public's perspective*[tiab] OR public preference*[tiab] OR public's preference*[tiab] OR public preferred[tiab] OR public prefers[tiab] OR public value*[tiab] OR public's value*[tiab] OR public view*[tiab] OR public's view*[tiab] OR views perception*[tiab]
#42	community-based participat*[tiab] OR community consultation[tiab] OR community decision*[tiab] OR community empowerment[tiab] OR community engagement*[tiab] OR community expectation*[tiab] OR community input*[tiab] OR community involvement[tiab] OR community need[tiab] OR community needs[tiab] OR community opinion*[tiab] OR community participation[tiab] OR community partners*[tiab] OR community perception*[tiab] OR community perspective*[tiab] OR community preference*[tiab] OR community value*[tiab] OR community view*[tiab] OR participator*[tw]
#43	#3 AND (#39 OR #40 OR #41 OR #42)
#44	activities of daily living[tiab] OR activity of daily living[tiab] OR daily activit*[tiab] OR mood problem*[tiab] OR psychologice*[tiab] OR quality of life[tiab] OR qol[tiab] OR return to work[tiab] OR work abilit*[tiab] OR working capabilit*[tiab]
#45	mixed-method*[tiab] OR socio-cognitive factor*[tiab]
#46	coping[ti] OR health policy[ti] OR intervention acceptability[ti] OR risk perception[ti] OR attitude to health[ti] OR self-concept[ti] OR risk factor*[ti] OR health knowledge[ti] OR self efficacy[ti] OR health risk*[ti] OR health care delivery[ti] OR doctor patient relation*[ti] OR physician patient relation*[ti] OR clinician patient relation*[ti] OR practitioner patient relation*[ti]
#47	#3 AND (#44 OR #45 OR #46)
#48	#16 OR #21 OR #34 OR #38 OR #43 OR #47
#49	Budgets[mh] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR Decision Theory[mh] OR ec[sh] OR Economics[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR Markov Chains[mh] OR Models, Economic[mh] OR Models, Organizational[majr] OR Models, Theoretical[majr] OR Monte Carlo Method[mh] OR Quality-Adjusted Life Years[mh] OR Sickness Impact Profile[mh] OR Value of Life[mh]
#50	afford*[tw] OR budget*[tw] OR charge[tw] OR charges[tw] OR cheap*[tw] OR ((clinical[tw] OR critical[tw] OR patient[tw]) AND (path[tw] OR paths[tw] OR pathway*[tw])) OR copayment*[tw] OR co-payment*[tw] OR ((decision[tw] OR econom*[tw]) AND (tree*[tw] OR analys*[tw] OR model[tw])) OR discount*[tw] OR economic*[tw] OR (expenditure*[tw] NOT energy[tw]) OR expens*[tw] OR ((federal*[tw] OR state*[tw] OR public*[tw] OR government*[tw]) AND funded) OR fee[tw] OR fees[tw] OR financ*[tw] OR income*[tw] OR ((increas*[tw] OR improv*[tw] OR more[tw]) AND access*[tw]) OR markov*[tw] OR monte carlo[tw] OR payment*[tw] OR pharmacoeconomic*[tw] OR pharmaco-economic*[tw] OR price*[tw] OR pricing*[tw] OR reimburs*[tw] OR (valu*[tw] AND (money[tw] OR monetary[tw])) OR willingness to pay[tw]
#51	cost*[tw] OR cost*[ti] OR (cost*[tiab] AND (effective*[tiab] OR utilit*[tiab] OR benefit*[tiab] OR minimi*[tiab] OR unit*[tiab] OR estimat*[tiab] OR variable*[tiab]))
#52	health utility*[tiab] OR utility score*[tiab] OR disutilit*[tiab] OR utility value*[tiab] OR (quality[tiab] AND (wellbeing[tiab] OR well being[tiab])) OR sickness impact profile[tiab] OR disability adjusted life[tiab]
#53	daly*[tiab] OR euroqol*[tiab] OR eq5d*[tiab] OR eq 5*[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab] OR hql*[tiab] OR hqol*[tiab] OR h qol*[tiab] OR hrqol*[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR hyl[tiab] OR hyls[tiab] OR qal*[tiab] OR qtime*[tiab] OR qwb*[tiab] OR qol*[tiab]
#54	discrete choice*[tiab] OR rosser[tiab] OR standard gamble*[tiab] OR time tradeoff[tiab] OR time trade off[tiab] OR tto[tiab]
#55	sf36*[tiab] OR sf 36*[tiab] OR short form 36*[tiab] OR shortform 36*[tiab] OR shortform36*[tiab]
#56	sf20*[tiab] OR sf 20*[tiab] OR short form 20*[tiab] OR shortform 20*[tiab] OR shortform20*[tiab]
#57	sf12*[tiab] OR sf 12*[tiab] OR short form 12*[tiab] OR shortform 12*[tiab] OR shortform12*[tiab]
#58	sf8*[tiab] OR sf 8*[tiab] OR short form 8*[tiab] OR shortform 8*[tiab] OR shortform8*[tiab]

#59	sf6*[tiab] OR sf 6*[tiab] OR short form 6*[tiab] OR shortform 6*[tiab] OR shortform6*[tiab]
#60	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59
#61	#3 AND #60
#62	Abnormalities, Drug Induced[mh] OR Adverse Drug Reaction Reporting Systems[mh] OR Antibiotic Prophylaxis[mh] OR Drug Hypersensitivity[mh] OR Drug Monitoring[mh] OR Drug Toxicity[mh] OR Poisoning[mh] OR Product Surveillance, Postmarketing[mh] OR Substance-Related Disorders[mh] OR Adverse Effects[sh] OR Drug Effects[sh] OR Poisoning[sh] OR Toxicity[sh] OR Therapeutic use[sh] OR Therapy[sh]
#63	(adverse*[tiab] OR harm*[tiab] OR injurious[tiab] OR negative[tiab] OR positive[tiab] OR serious[tiab] OR sever*[tiab] OR toxic*[tiab] OR undesirable[tiab] OR unintended[tiab]) AND (condition*[tiab] OR consequence*[tiab] OR effect[tiab] OR event[tiab] OR events[tiab] OR outcome*[tiab] OR reaction*[tiab] OR result*[tiab]) OR (side[tiab] AND effect[tiab])
#64	adr[tiab] OR adrs[tiab] OR complication*[tiab] OR contraindication*[tiab] OR intoxication[tiab] OR poisoning[tiab] OR noxious[tiab] OR prophylaxis[tiab] OR toxicity[tiab]
#65	adequate*[tiab] OR ameliorat*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR approach*[tiab] OR appropriat*[tiab] OR attenuat*[tiab] OR avoid*[tiab] OR benefi*[tiab] OR best[tiab] OR better[tiab] OR choice[tiab] OR compar*[tiab] OR decreas*[tiab] OR effective*[tiab] OR effects[tiab] OR efficacious[tiab] OR efficacy[tiab] OR efficien*[tiab] OR eliminat*[tiab] OR encourag*[tiab] OR enhanc*[tiab] OR evidence[tiab] OR facilitat*[tiab] OR gain*[tiab] OR good[tiab] OR great*[tiab] OR improv*[tiab] OR increas*[tiab] OR innocui*[tiab] OR innocuous*[tiab] OR intervention*[tiab] OR manag*[tiab] OR placebo*[tiab] OR positive[tiab] OR potential*[tiab] OR preferable[tiab] OR prevent*[tiab] OR promis*[tiab] OR protect*[tiab] OR reasonable[tiab] OR reduc*[tiab] OR reliab*[tiab] OR recommend*[tiab] OR safe*[tiab] OR strateg*[tiab] OR success*[tiab] OR therap*[tiab] OR tolera*[tiab] OR treatment*[tiab] OR useful*[tiab] OR warrant*[tiab]
#66	#62 OR #63 OR #64 OR #65
#67	#3 AND #66

Base de données : EBM Reviews (Ovid)

Date de la recherche : mai 2018

Limites : anglais, français

1	("b. burgdorferi infection" OR borrelia OR borreliae OR borreliosis OR lyme OR "lyme's disease" OR lymes disease OR neuroborreliosis).mp.
---	---

Base de données : Embase (Ovid)

Date de la recherche : mai 2018

Limites : anglais, français

1	Lyme Disease/ OR Lyme Neuroborreliosis/ OR Borrelia Burgdorferi/
2	("b. burgdorferi infection" OR borrelia OR borreliae OR borreliosis OR lyme OR "lyme's disease" OR lymes disease OR neuroborreliosis).ti,ab.
3	1 OR 2
4	Area Under the Curve/ OR Decision Making/ OR Diagnosis/ OR Diagnostic Error/ OR Diagnostic Procedure/ OR Differential Diagnosis/ OR Double Blind Procedure/ OR False Negative Result/ OR False Positive Result/ OR Laboratory Test/ OR Mass Screening/ OR Observer Variation/ OR Pathology/ OR Predictive Value/ OR Randomization/ OR Reference Value/ OR Reproducibility/ OR Receiver Operating Characteristic/ OR "Sensitivity and Specificity"/ OR "Severity of Illness Index"/ OR Single Blind Procedure/ OR Standard/ OR Statistical Model/
5	((ability ADJ5 predict*) OR accurac* OR (clinical ADJ3 trial) OR compar* OR correlation OR correlated OR (criter* ADJ (bias OR standard* OR test OR testing OR tests)) OR curve or curves OR decision making OR detect* OR diagnos* OR differential* OR distinguish* OR enhancement OR expectation bias OR identif* OR indeterminate result* OR (index ADJ (test OR testing OR tests)) OR likelihood ratio* OR logistic model* OR logistic regression OR logistical regression OR false negative* OR false positive* OR (false ADJ reaction*) OR gold standard* OR misdiagnos* OR monitoring OR negative rate* OR (observer ADJ2 (bias OR variat*)) OR (performance ADJ3 (aid OR aids OR score* OR standard* OR test OR testing OR tests OR tool*)) OR

	predict* OR positive rate* OR ((post-test OR posttest OR pre-test OR pretest) ADJ probabilit*) OR random* OR (receiver operat* ADJ (characteristic* OR curve)) OR (reference ADJ (test OR testing OR tests)) OR reference standard* OR reference value* OR reliab* OR reproducibility OR reproductivity OR roc-curve OR "roc" OR "rocs" OR "sroc" OR "srocs" OR screen* OR sensitivit* OR specificity OR ((single OR double OR triple) ADJ blind*) OR test outcome OR true negative* OR true positive* OR (validat* ADJ (bias or standard* OR test OR testing OR tests)) OR (verificat* ADJ bias)).ti,ab.
6	(clinical feature* OR sign OR signs OR symptom*).ti,ab.
7	4 OR 5 OR 6
8	3 AND 7
9	Exp Practice Guideline/ OR Health Care Planning/ OR Algorithm/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/
10	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR standard of care OR standards of care OR standard care* OR gold standard* OR practice standard*).ti,ab. OR standard*.ti.
11	meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/
12	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR umbrella review* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti,ab. OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab.)
13	9 OR 10 OR 11 OR 12
14	8 AND 13
15	Community Participation/ OR Decision Making/ OR Family Decision Making/ OR Exp Patient Attitude/ OR Patient Decision Making/ OR Patient-Reported Outcome/ OR Policy Making/ OR Public Opinion/ OR Shared Decision Making/
16	3 AND 4
17	(client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*).ti.
18	(clinician* OR doctor OR health personnel OR health care provider* OR healthcare provider* OR healthcare worker* OR physician* OR practitioner* OR primary care provider*).ti.
19	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti.
20	(activation OR advisor OR advisors OR awareness OR behavior* OR behaviour* OR centered OR consent* OR consultation OR desire* OR experiences OR expertise OR focus* OR hope* OR issue* OR need OR partnership* OR perceiv* OR point of view OR representative*).ti.
21	3 AND (17 OR 18) AND (19 OR 20)
22	(children OR client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR men OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user* OR women).ti,ab.
23	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv*

	OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
24	3 AND (22 ADJ 23)
25	(action research* OR focus group* OR interview* OR lived experience* OR ((patient centered) ADJ2 care) OR ((prefer* OR decision* OR satisf* OR choice) ADJ2 (care OR healthcare OR elicit* OR intervention* OR treatment* OR therap*)) OR (share* ADJ2 (decision* OR discussion*)) OR participator* OR questionnaire* OR values clarification*).ti,ab.
26	3 AND 25
27	(carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*).ti,ab.
28	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
29	3 AND (27 ADJ3 28)
30	(bereaved OR brother* OR child* OR couple* OR famil* OR friend OR friends OR husband* OR parent* OR partner OR partners OR relative* OR sibling* OR sister* OR spous* OR wife OR wives).ti.
31	3 AND 27 AND 28 AND 30
32	(academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ti.
33	(citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ti.
34	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti.
35	3 AND (32 OR 33) AND 34
36	(academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ab.
37	(citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ab.
38	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ab.
39	3 AND ((36 OR 37) ADJ3 38)
40	participator*.tw.
41	3 AND 40
42	((daily ADJ2 activit*) OR mood problem* OR psycholog* OR quality of life OR qol OR return to work OR work abilit* OR working capabilit*).ti,ab.
43	(mixed-method* OR socio-cognitive factor*).ti,ab.
44	(coping OR health policy OR intervention acceptability OR risk perception OR attitude to health OR self-concept OR risk factor* OR health knowledge OR self efficacy OR health risk* OR health care delivery OR

	doctor patient relation* OR physician patient relation* OR clinician patient relation* OR practitioner patient relation*).ti.
45	3 AND (42 OR 43 OR 44)
46	16 OR 21 OR 24 OR 26 OR 29 OR 31 OR 35 OR 39 OR 41 OR 45
47	Budget/ OR Cost/ OR Decision Theory/ OR Decision Tree/ OR *Economics/ OR exp Economic Aspect/ OR exp Economic Evaluation/ OR *Economics, Medical/ OR *Economics, Pharmaceutical/ OR Funding/ OR exp Health Care Cost/ OR exp Health Economics/ OR Markov Chain/ OR Monte Carlo Method/ OR Nonbiological Model/ OR Quality Adjusted Life Year/ OR "Quality of Life Index"/ OR Short Form 12/ OR Short Form 20/ OR Short Form 36/ OR Short Form 8/ OR Sickness Impact Profile/ OR Socioeconomics/ OR Statistical Model/ OR Stochastic Model/ OR *Theoretical Model/
48	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR econom* model* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmaco?economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 (money OR monetary)) OR "willingness to pay").tw,hw,sh.
49	(disability adjusted life OR (quality ADJ2 (wellbeing OR well being)) OR sickness impact profile).ti,ab.
50	(daly* OR euroqol* OR eq5d* OR eq 5* OR hql* OR hqol* OR h qol* OR hrqol* OR hr qol* OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR qal* OR qol* OR qtime* OR qwb*).ti,ab.
51	(discrete choice* OR disutilit* OR health utility* OR health* year* equivalent* OR hye OR hyes OR rosser OR utility score* OR utility value*).ti,ab.
52	(standard gamble* OR time tradeoff OR time trade off OR tto).ti,ab.
53	(sf36* OR sf 36* OR short form 36* OR shortform 36* OR shortform36*).ti,ab.
54	(sf20 OR sf 20 OR short form 20 OR shortform 20 OR shortform20).ti,ab.
55	(sf12* OR sf 12* OR short form 12* OR shortform 12* OR shortform12*).ti,ab.
56	(sf8* OR sf 8* OR short form 8* OR shortform 8* OR shortform8*).ti,ab.
57	(sf6* OR sf 6* OR short form 6* OR shortform 6* OR shortform6*).ti,ab.
58	47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57
59	3 AND 58
60	Antibiotic Prophylaxis/ OR Drug Dependence/ OR Drug Hypersensitivity/ OR Drug Induced Malformation/ OR Drug Monitoring/ OR Drug Surveillance Program/ OR Drug Toxicity/ OR Intoxication/ OR Postmarketing Surveillance/ OR (Adverse Drug Reaction OR Drug Therapy OR Drug Toxicity OR Side Effect OR Therapy).fs.
61	((((adverse* OR harm* OR injurious OR negative OR positive OR serious OR sever* OR toxic* OR undesirable OR unintended) ADJ2 (condition* OR consequence* OR effect OR event OR events OR outcome* OR reaction* OR result*)) OR (side ADJ3 effect)).ti,ab.
62	(adr OR adrs OR complication* OR contraindication* OR intoxication OR poisoning OR noxious OR prophylaxis OR toxicity).ti,ab.
63	(adequate* OR ameliorat* OR antibiotic* OR approach* OR appropriat* OR attenuat* OR avoid* OR benefi* OR best OR better OR choice OR compar* OR decreas* OR effective* OR effects OR efficacious OR efficacy OR efficien* OR eliminat* OR encourag* OR enhanc* OR evidence OR facilitat* OR gain* OR good OR great* OR improv* OR increas* OR innocui* OR innocuous* OR intervention* OR manag* OR placebo* OR positive OR potential* OR preferable OR prevent* OR promis* OR protect* OR reasonable OR reduc* OR reliab* OR recommend* OR safe* OR strateg* OR success* OR therap* OR tolera* OR treatment* OR useful* OR warrant*).ti,ab.
64	60 OR 61 OR 62 OR 63
65	3 AND 64

- **Question de recherche 4**

Base de données : PubMed (NLM)	
Date de la recherche : août 2018	
Limites : anglais-français	
#1	Doxycycline[majr]
#2	doxycycline[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Child[majr] OR Infant[majr] OR Pediatrics[majr]
#5	babies[tiab] OR baby[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR congenital*[tiab] OR (day care*[tiab] NOT adult*[tiab]) OR girl*[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR kindergarden*[tiab] OR kindergarden*[tiab] OR minors*[tiab] OR neo-nat*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born*[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR paediatric*[tiab] OR peadiatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR perinat*[tiab] OR prematur*[tiab] OR pre-pubesc*[tiab] OR prepubesc*[tiab] OR pre-term*[tiab] OR preterm*[tiab] OR preschool*[tiab] OR pubescen*[tiab] OR school*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under*age*[tiab] OR youth*[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	Pregnancy[mh]
#8	in utero exposure[tiab] OR in utero[tiab] OR prenatal exposure[tiab] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR teratogenicity[tiab] OR malformation[tiab]
#9	#7 OR #8
#10	Breast Feeding[mh]
#11	breastfeeding[tiab] OR breast feeding[tiab] OR lactation[tiab] OR lactating women[tiab]
#12	#10 OR #11
#13	adverse effects[sh]
#14	adverse effect*[tiab] OR adverse event*[tiab] OR adverse outcome*[tiab] OR adverse reaction*[tiab] OR harmful effect*[tiab] OR harmful event*[tiab] OR harmful outcome*[tiab] OR harmful reaction*[tiab] OR harms[tiab] OR safe*[tiab] OR side effect*[tiab] OR serious effect*[tiab] OR serious event*[tiab] OR serious outcome*[tiab] OR serious reaction*[tiab] OR tolerability [tiab] OR toxic event*[tiab] OR toxic outcome*[tiab] OR toxic reaction*[tiab] OR toxicity[tiab] OR undesirable effect*[tiab] OR undesirable event*[tiab] OR undesirable outcome*[tiab] OR undesirable reaction*[tiab] OR risk[tiab] OR risks[tiab]
#15	#13 OR #14
#16	#6 OR #9 OR #12
#17	#1 AND #15 AND #16
#18	Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])
#19	#17 NOT #18

Base de données : EBM Reviews (Ovid)	
Date de la recherche : août 2018	
Limites : anglais-français	
1	doxycycline.ti,ab.
2	(babies OR baby OR baby* OR boy OR boys OR child* OR congenital* OR (day care* NOT adult*) OR girl* OR infan* OR juvenil* OR kid OR kids OR kindergarden* OR kindergarden* OR minors* OR neo-nat* OR neonat* OR new-born* OR newborn* OR NICU OR paediatric* OR peadiatric* OR pediatric* OR perinat* OR prematur* OR pre-pubesc* OR prepubesc* OR pre-term* OR preterm* OR preschool* OR pubescen* OR school* OR toddler* OR under*age* OR youth*).mp.

3	(in utero exposure OR in utero OR prenatal exposure OR pregnancy OR pregnant OR teratogenicity OR malformation).mp.
4	(breastfeeding OR breast feeding OR lactation OR lactating women).mp.
5	(adverse effect* OR adverse event* OR adverse outcome* OR adverse reaction* OR harmful effect* OR harmful event* OR harmful outcome* OR harmful reaction* OR harms OR safe* OR side effect* OR serious effect* OR serious event* OR serious outcome* OR serious reaction* OR tolerability OR toxic event* OR toxic outcome* OR toxic reaction* OR toxicity OR undesirable effect* OR undesirable event* OR undesirable outcome* OR undesirable reaction* OR risk OR risks).mp.
6	2 OR 3 OR 4
7	1 AND 5 AND 6

Base de données : Embase (Ovid)	
Date de la recherche : août 2018	
Limites : anglais-français	
1	*Doxycycline/
2	doxycycline.ti,ab.
3	1 OR 2
4	*Child/ OR *Infant/ OR *Pediatrics/
5	(babies OR baby OR baby* OR boy OR boys OR child* OR congenital* OR (day care* NOT adult*) OR girl* OR infan* OR juvenil* OR kid OR kids OR kindergarten* OR kindergarden* OR minors* OR neo-nat* OR neonat* OR new-born* OR newborn* OR NICU OR paediatric* OR peadiatric* OR pediatric* OR perinat* OR prematur* OR pre-pubesc* OR prepubesc* OR pre-term* OR preterm* OR preschool* OR pubescen* OR school* OR toddler* OR under*age* OR youth*).ti,ab.
6	4 OR 5
7	Pregnancy/
8	(in utero exposure OR in utero OR prenatal exposure OR pregnancy OR pregnant OR teratogenicity OR malformation).ti,ab.
9	7 OR 8
10	Breast Feeding/
11	(breastfeeding OR breast feeding OR lactation OR lactating women).ti,ab.
12	10 OR 11
13	adverse drug reaction.fs.
14	(adverse effect* OR adverse event* OR adverse outcome* OR adverse reaction* OR harmful effect* OR harmful event* OR harmful outcome* OR harmful reaction* OR harms OR safe* OR side effect* OR serious effect* OR serious event* OR serious outcome* OR serious reaction* OR tolerability OR toxic event* OR toxic outcome* OR toxic reaction* OR toxicity OR undesirable effect* OR undesirable event* OR undesirable outcome* OR undesirable reaction* OR risk OR risks).ti,ab.
15	13 OR 14
16	6 OR 9 OR 12
17	1 AND 15 AND 16
18	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/))
19	17 NOT 18

Autres sources

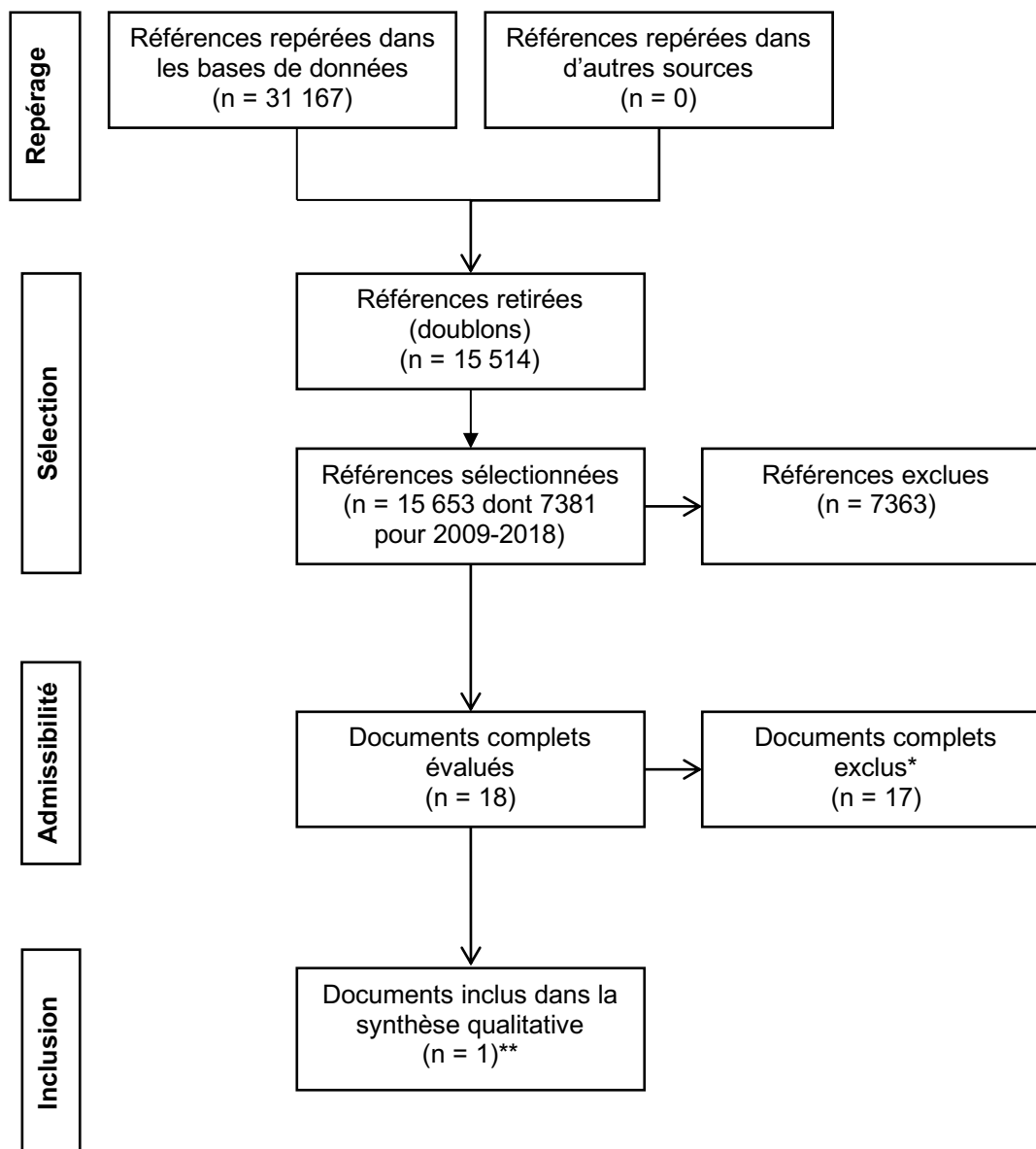
Sources	Requête
AAP (American Academy of Pediatrics) www.aap.org	Lyme OR borreliosis OR doxycycline
ACMTS/CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) www.cadth.ca	Lyme OR borreliosis
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) www.ahrq.gov	Lyme OR borreliosis
AMMI Canada (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease) www.ammi.ca	Lyme OR borreliosis
ASM (American Society for Microbiology) www.asm.org	Lyme OR borreliosis
ASPC (Agence de santé publique Canada) www.phac-aspc.gc.ca	Lyme OR borreliosis
Campbell collaboration	Lyme OR borreliosis
ClinicalTrials.gov www.clinicaltrials.gov	Lyme OR borreliosis
Cochrane Library www.cochranelibrary.com	Lyme OR borreliosis
CDC (Center for disease control and prevention) www.cdc.gov	Lyme OR borreliosis
EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) www.eunethta.eu	Lyme OR borreliosis
FDA (U.S. Food and Drug Administration) www.fda.gov	doxycycline
GIN (Guidelines International Network) www.g-i-n.net	Lyme OR borreliosis
Google https://www.google.com	(prophylaxis OR prevention) and (Lyme or borreliosis)
Google scholar https://scholar.google.fr	(prophylaxis OR prevention) and (Lyme or borreliosis)
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) http://www.inahta.org	Lyme OR borreliosis
HAS (Haute autorité de santé, France) www.has-sante.fr	Lyme OU borrélioze
HCSP (Haut conseil de la santé publique, France) https://www.hcsp.fr	Lyme
HHS (U.S. Department of Health and Human Services) https://www.hhs.gov	Lyme OR borreliosis
HTAi (Health Technology Assessment international-Alberta) www.htai.org	Lyme OR borreliosis
IDSA (Infectious Diseases Society of America) www.idsociety.org	Lyme OR borreliosis
KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) https://kce.fgov.be/	Lyme OR borreliosis
INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) www.inesss.qc.ca	Lyme

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) www.inspq.qc.ca	Lyme
Ministry of health of New-Zealand https://www.govt.nz/browse/health-system/	Lyme OR borreliosis
MSAC (Medical services advisory committee) www.msac.gov.au	Lyme OR borreliosis
NGC (National Guideline Clearinghouse) www.guideline.gov	Lyme OR borreliosis
NHMRC (National Health and Medical Research Council of Australian government)	Lyme OR borreliosis
NHS (National Health Services) www.nhs.uk/pages/home.aspx	Lyme OR borreliosis
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) www.nice.org.uk	Lyme OR borreliosis
Santé Canada www.hc-sc.gc.ca	Lyme OR doxycycline
Santé publique France https://www.santepubliquefrance.fr	Lyme
SCP (Société Canadienne de Pédiatrie) www.cps.ca	Lyme OR borreliosis
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) www.sign.ac.uk	Lyme OR borreliosis
USPSTF https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations	Lyme OR borreliosis
WHO/OMS (Organisation mondiale de la santé) www.who.int	Lyme OR borreliosis OR doxycycline

ANNEXE B - Sélection des documents (diagrammes de flux)

Tableaux exhaustifs des résultats

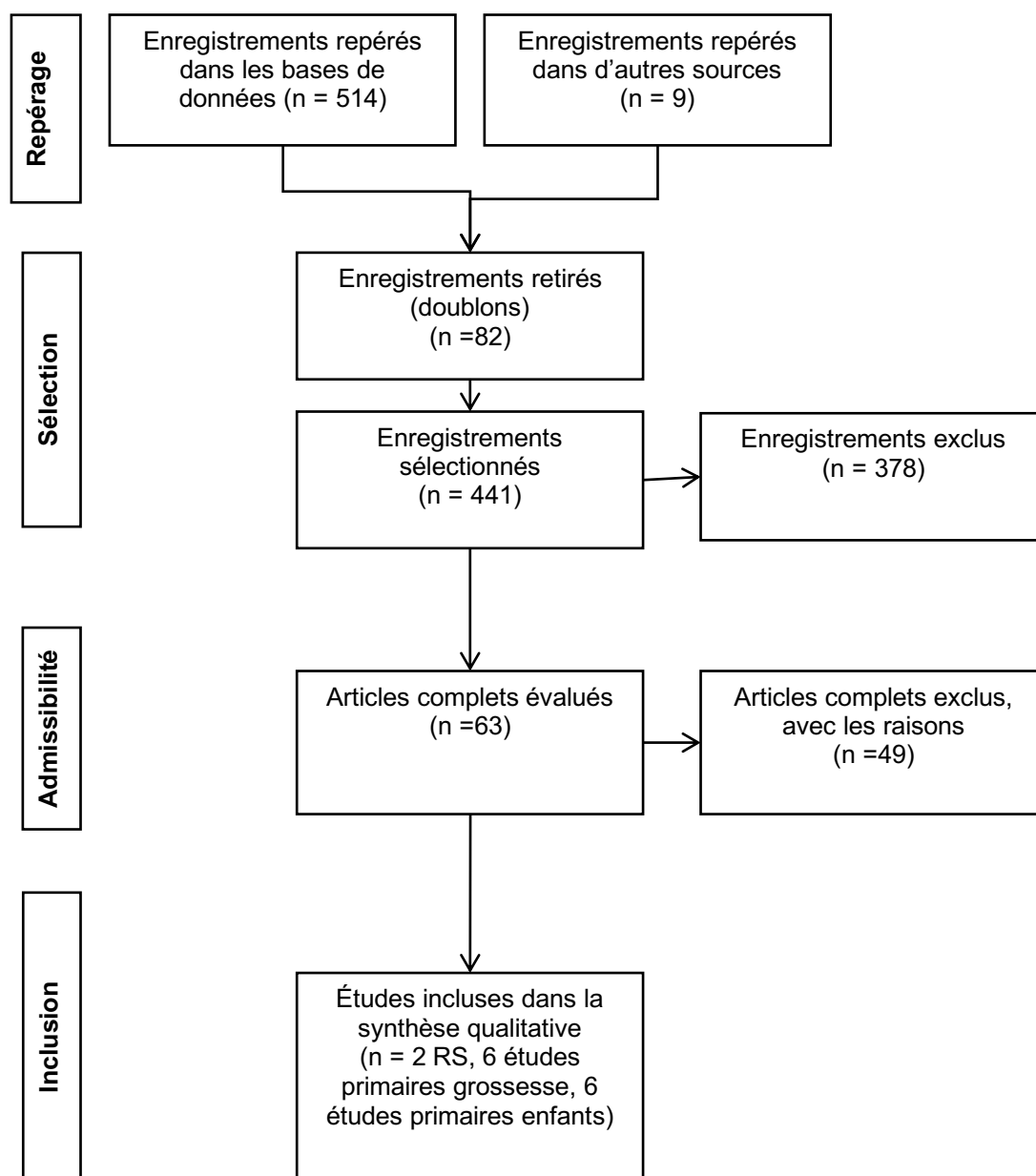
Figure B-1 Diagramme de flux pour les questions de recherche 1 et 2



* Liste complète des documents exclus avec les raisons d'exclusion disponible à l'annexe C

** Une revue systématique [Warshafsky *et al.*, 2010] ayant permis de repérer 4 ECRA

Figure B-2 Diagramme de flux pour la question de recherche 3



ANNEXE C - Liste des documents exclus et raisons d'exclusion

Tableau C-1 Liste des documents exclus à la lecture complète pour les questions d'évaluation 1 et 2, et raisons d'exclusion

Titre et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)		Raison d'exclusion
1	Tick bites: monitor closely, without routine antibiotic prophylaxis [Aberer, 2009]	Type de publication (revue non systématique)
2	Warning sign erythema migrans: After tick bite a timely antibiotic therapy can prevent severe Lyme disease progressions [Anonymous, 2017]	Langue (allemand)
3	Corrections: Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial [Anonymous, 2018]	Intervention (non disponible au Canada)
4	Lyme disease: Part II. Management and prevention [Bhate et Schwartz, 2011]	Type de publication (revue non systématique)
5	Lyme disease [Feder, 2014]	Type de publication (lettre à l'éditeur)
6	Prevention and prophylaxis of tick bites and tick-borne related diseases [Garcia-Alvarez et al., 2013]	Type de publication (revue non systématique)
7	Prevention of Tick-Borne Illness [Gutierrez et Decker, 2012]	Type de publication (revue non systématique)
8	Treatment and prevention of Lyme disease [Hansmann, 2009]	Type de publication (revue non systématique)
9	Efficacy of Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Lyme Disease After Tick Bite [Lascher et Goldmann, 2016]	Type de publication (revue non systématique)
10	Prevention of Lyme borreliosis after tick bite: Topical azithromycin disappoints in prevention [Leinmuller, 2017]	Article non accessible
11	Methods to Prevent Tick Bites and Lyme Disease [Ogden et al., 2015]	Type de publication (revue non systématique)
12	Prevention of tick-borne diseases [Piesman et Beard, 2012]	Type de publication (revue non systématique)
13	Tick bites: monitor closely, without routine antibiotic prophylaxis [2015]	Type de publication (revue non systématique)
14	Scutal Index and its role in guiding prophylaxis for Lyme disease following tick bite [Pritt, 2018]	Type de publication (lettre à l'éditeur)
15	Prevention of tick-borne diseases: an overview [Rahlenbeck et al., 2016]	Type de publication (revue non systématique)
16	Prophylaxis with topical azithromycin against Lyme borreliosis [Shapiro et Wormser, 2017]	Type de publication (lettre à l'éditeur)
17	Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial [Schwameis et al., 2017]	Intervention (non disponible au Canada)

Tableau C-2 Liste des documents exclus à la lecture complète pour la question d'évaluation 3, et raisons d'exclusion

Titre et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)		Raison d'exclusion
1	Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting [Abdulah <i>et al.</i> , 2015]	Paramètre évalué (aucun effet indésirable rapporté)
2	Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico [Alvarez-Hernandez <i>et al.</i> , 2015]	Paramètre évalué (aucun effet indésirable rapporté)
3	Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment [Angelakis <i>et al.</i> , 2014]	Population (adulte)
4	Cutaneous side effects of doxycycline: a pediatric case series [Bayhan <i>et al.</i> , 2017]	Population ((âge > 8 ans)
5	QUESTION 1: Teething issues: can doxycycline be safely used in young children? [Boast <i>et al.</i> , 2016]	Type de publication (revue non systématique)
6	Study design and rationale to assess Doxycycline Efficacy in preventing coronary Artery Lesions in children with Kawasaki disease (DEAL trial) - A phase II clinical trial [Bratincsak <i>et al.</i> , 2018]	Type de publication (protocole d'étude)
7	Doxycycline in respiratory tract infections. Report of a retrospective study in Spain during the winter 1972-1973 [Casado, 1975]	Paramètre évalué (effet indésirable non rapporté selon l'âge)
8	Pediatric Ocular Acne Rosacea: Long-Term Treatment With Systemic Antibiotics [Cetinkaya et Akova, 2006]	Population (âge > 8 ans)
9	Randomized Controlled Trial of Azithromycin versus Doxycycline or Chloramphenicol for Treatment of Uncomplicated Pediatric Scrub Typhus [Chanta et Phloenchaiwanit, 2015]	Population/intervention (les moins de 8 ans ont été traités par chloramphénicol)
10	Malaria: prevention in travellers [Croft, 2010]	Population (pas de données pertinentes pour les populations d'intérêt)
11	Update on SENLAT syndrome: scalp eschar and neck lymph adenopathy after a tick bite [Foissac <i>et al.</i> , 2013]	Type de publication (revue non systématique)
12	Feasibility of minocycline and doxycycline use as potential vasculostatic therapy for brain vascular malformations: pilot study of adverse events and tolerance [Frenzel <i>et al.</i> , 2008]	Population (âge > 8 ans)
13	The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment [Gaillard <i>et al.</i> , 2017]	Type de publication (revue non systématique)
14	Childhood brucellosis in north-western Greece: A retrospective analysis [Galanakis <i>et al.</i> , 1996]	Intervention (tétracycline associée à la streptomycine)
15	Clinical profile and outcome of children with scrub typhus from Chennai, South India [Ganesh <i>et al.</i> , 2018]	Paramètre évalué (aucun effet indésirable rapporté)
16	Antibiotics for leptospirosis [Guidugli <i>et al.</i> , 2009]	Article non accessible
17	Dosage and effectiveness of intrapleural doxycycline for pediatric postcardiotomy pleural effusions [Hoff <i>et al.</i> , 2007]	Intervention (doxycycline administrée en intrapleurale, effet indésirable associé à la voie d'administration)
18	Safety of empiric outpatient treatment of suspected tick-borne infection in the pediatric emergency department [Kane et Arnold, 2014]	Type de publication (lettre à l'éditeur) et paramètre évalué (aucun effet indésirable rapporté)
19	Doxycycline-induced hemorrhagic esophagitis: a pediatric case [Kato <i>et</i>	Population (âge > 8 ans)

Titre et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)		Raison d'exclusion
	<i>al.</i> , 1988]	
20	Medication-induced esophagitis in children [Kato <i>et al.</i> , 1990]	Population (âge > 8 ans)
21	Doxycycline: Are its 'side-effects' a contra-indication to its use? [King <i>et al.</i> , 2007]	Type de publication (revue non systématique)
22	Antibiotics in pregnancy: Toxicity and teratogenicity [Knothe et Dette, 1985]	Type de publication (éditorial)
23	Roxithromycin treatment of scrub typhus (tsutsugamushi disease) in children [Lee <i>et al.</i> , 2003]	Paramètre évalué (effets indésirables non rapportés selon l'âge)
24	Metronidazole: alternative treatment for ocular and cutaneous rosacea in the pediatric population [Leoni <i>et al.</i> , 2011]	Population (âge > 8 ans)
25	Optimizing antimicrobial therapy in children [Long, 2016]	Type de publication (revue non systématique)
26	A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis [Lubani <i>et al.</i> , 1989]	Paramètre évalué (effets indésirables non rapportés selon l'âge)
27	Gastrointestinal medications in pregnancy [Mahadevan, 2007]	Type de publication (revue non systématique)
28	Excretion of antimicrobials used to treat methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infections during lactation: safety in breastfeeding infants [Mitrano <i>et al.</i> , 2009]	Type de publication (revue non systématique)
29	Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study [Molgaard-Nielsen et Hviid, 2012]	Intervention (doxycycline ou tétracycline, sans distinction)
30	OK432 versus doxycycline for treatment of macrocystic lymphatic malformations [Motz <i>et al.</i> , 2014]	Intervention (sclérothérapie à la doxycycline)
31	Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania [Mwengee <i>et al.</i> , 2006]	Paramètre évalué (effets indésirables non rapportés selon l'âge)
32	Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks [Nahum <i>et al.</i> , 2006]	Date de publication (existence de revues systématiques plus récentes sur le sujet)
33	Antimalarial drugs in pregnancy: a review [Nosten <i>et al.</i> , 2006]	Type de publication (revue non systématique)
34	Pediatric chest pain induced by tetracycline ingestion [Palmer <i>et al.</i> , 1999]	Population (âge > 8 ans)
35	Photo-onycholysis caused by an unusual beach game activity: a pediatric case of a side effect caused by doxycycline [Pazzaglia <i>et al.</i> , 2014]	Population (âge > 8 ans)
36	Mediterranean Spotted Fever in Children: Study of a Portuguese Endemic Region [Peixoto <i>et al.</i> , 2018]	Paramètre évalué (aucun EI observé)
37	Doxycycline in the management of sexually transmitted infections [Peyriere <i>et al.</i> , 2018]	Type de publication
38	Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients [Purvis et Edwards, 2000]	Hors sujet
39	Cholera in pregnant women: the 2012 epidemic at the reference center at the Donka National Hospital in Conakry [Sako <i>et al.</i> , 2016]	Hors sujet
40	The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation	Hors sujet/type de publication

Titre et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)		Raison d'exclusion
	tetracyclines [Sloan et Scheinfeld, 2008]	
41	Notes from the Field: Community-Based Prevention of Rocky Mountain Spotted Fever - Sonora, Mexico, 2016 [Straily <i>et al.</i> , 2016]	Hors sujet/type de publication
42	Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas [Tickell-Painter <i>et al.</i> , 2017]	Population (pas de données pertinentes pour les populations d'intérêt)
43	Macrofilaricidal activity after doxycycline only treatment of <i>Onchocerca volvulus</i> in an area of Loa loa co-endemicity: a randomized controlled trial [Turner <i>et al.</i> , 2010]	Population (âge > 8 ans)
44	Doxycycline in children's respiratory tract infections [Valkeakari, 1970]	Paramètre évalué (pas d'évaluation des effets dentaires)
45	Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight [Yang <i>et al.</i> , 2011]	Intervention (absence de résultats concernant spécifiquement la doxycycline)
46	Alternatives for malaria prophylaxis during the first trimester of pregnancy: our personal view [Hellgren et Rombo, 2010]	Type de publication (revue non systématique)
47	Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review [Smith et Leyden, 2005]	Population (pas de données spécifiques pour les populations d'intérêt)
48	Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study [Crider <i>et al.</i> , 2009]	Interventions (pas de résultats concernant spécifiquement la doxycycline)
49	A Review of Antibiotic Use in Pregnancy [Bookstaver <i>et al.</i> , 2015]	Type de publication (revue non systématique)

ANNEXE D - Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau D-1 Résultats de l'évaluation de la qualité des revues systématiques à l'aide de la grille R-AMSTAR

	[Cross <i>et al.</i> , 2016]		[Meaney-Delman <i>et al.</i> , 2013]		[Warshafsky <i>et al.</i> , 2010]	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
Éléments R-AMSTAR						
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3	3	3	3	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	2	2	3	1	4	3
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	2	3	2	2	3	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	2	2	3	3	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	2	1	1	3	3
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	1	1	2	1	3	3
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	1	2	1	3	3
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	1	1	1	2	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	2	2	n/a	n/a	3	2
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1	1	n/a	n/a	1	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	2	3	2	3	3
<i>Total</i>	19	20	19	15	31	29
Pourcentage moyen	54 %		47 %		68 %	

n/a : non applicable

Tableau D-2 Résultats de l'évaluation de la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire à l'aide de l'outil CASP-ECR

		[Agre et Schwartz, 1993]		[Costello et al., 1989]		[Nadelman et al., 2001]		[Shapiro et al., 1992]	
Évaluateur		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie ?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	oui	oui	oui	NSP	oui	oui	oui	oui
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	non	NSP	non	non	NSP	NSP	non	non
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	NSP	NSP	NSP	NSP	oui	oui	NSP	NSP
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
Évaluation de la qualité méthodologique		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

NSP : ne sais pas

Tableau D-3 Résultats de l'évaluation de la qualité des études de cohorte et des études cas-témoins à l'aide de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de Santé Publique du Canada

	[Cooper <i>et al.</i> , 2009]		[Czeizel et Rockenbauer, 1997]		[Lochary <i>et al.</i> , 1998]		[Muanda <i>et al.</i> , 2017b]		[Muanda <i>et al.</i> , 2017a]		[Todd <i>et al.</i> , 2015]		[Volovitz <i>et al.</i> , 2007]	
Évaluateur	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Critères														
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	forte	forte	forte	forte	faible	faible	forte	forte	forte	forte	modérée	modérée	modérée	modérée
3. Justesse de contrôle du biais de sélection	forte	forte	faible	faible	faible	faible	forte	forte	forte	forte	forte	forte	faible	forte
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	forte	forte	modérée	modérée	modérée	modérée	modérée	modérée	modérée	modérée	forte	forte	forte	forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	forte	forte	modérée	modérée	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte des données	forte	forte	modérée	modérée	forte	forte	forte	forte	forte	forte	modérée	modérée	modérée	modérée
7. Justesse de la conservation du suivi	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	forte	modérée	modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	forte	forte	modérée	modérée	faible	faible	modérée	modérée	modérée	modérée	modérée	modérée	forte	forte
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	forte	forte	modérée	modérée	faible	faible	modérée	modérée	forte	forte	forte	forte	modérée	modérée
10. Justesse de la conduite éthique	forte	forte	faible	faible	faible	faible	forte	forte	forte	forte	forte	forte	faible	faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	forte	forte	modérée	modérée	faible	faible	forte	forte	forte	forte	forte	forte	modérée	modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	forte	forte	forte	forte	faible	faible	forte	forte	forte	forte	forte	forte	faible	faible
Conclusion globale	Élevée		Moyenne		Faible		Moyenne		Moyenne		Élevée		Moyenne	

Tableau D-4 Résultats de l'évaluation de la qualité des études descriptives à l'aide de l'outil d'évaluation critique d'une étude descriptive de l'Agence de Santé Publique du Canada

Critères	[Forti et Benincori, 1969]	[Poloczek, 1975]	[Poyhonen <i>et al.</i> , 2017]
B1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	faible	faible	modérée
B2. Sources et méthodes de collecte de données	faible	faible	modérée
B3. Instruments de collecte de données	modérée	modérée	modérée
B4. Éthique	faible	faible	forte
B5. Statistique	faible	faible	modérée
Conclusion globale	Faible	Faible	Moyenne

Résultats de l'évaluation de la qualité des guides de pratique clinique :

Consulter le document d'annexes complémentaires au rapport intitulé *Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés [INESSS, 2019]*

ANNEXE E - Caractéristiques des études sélectionnées

Tableau E.1. Caractéristiques des essais comparatifs à répartition aléatoire relatifs à l'efficacité et à l'innocuité des antibiotiques étudiés pour la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Auteur, année		Agre et Schwartz [1993]
Titre		<i>The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease.</i>
Objectif		Déterminer si un traitement antibiotique précoce (dans les 3 jours suivant la piqûre de tique) est efficace pour prévenir la ML.
Méthode		- Devis : ECRA en double insu contre placebo. - Répartition aléatoire : tir à pile ou face enregistré à l'avance sur des cartes qui ont été subséquemment mélangées puis tirées à l'aveugle par une tierce personne.
Population	Nombre participants inclus	184 participants inclus, mais 179 finalement retenus (4 participants ont été exclus car ils présentaient une maladie intercurrente qui nécessitaient un traitement antibiotique et un 5 ^e a été exclu car a refusé la ponction veineuse au suivi) : 89 dans le groupe pénicilline ou tétracycline, et 90 dans le groupe placebo.
	Critères inclusion	Participants de 3 à 19 ans avec piqûre par tique <i>I. scapularis</i> survenue dans les 72h précédant l'inclusion dans l'étude.
	Critères exclusion	Pas décrits spécifiquement ; toutefois, les participants initialement inclus qui avaient une maladie intercurrente requérant un traitement par antibiotique ont été écartés de l'étude.
	Caractéristiques participants inclus	voir tableau de résultats à l'annexe F
Intervention		- Si âge < 9 ans : 250 mg de pénicilline en sirop, QID pendant 10 jours - Si âge ≥ 9 ans : 250 mg de tétracycline en capsule, QID pendant 10 jours
Comparateur		Placebo : - Si âge < 9 ans : sirop aromatisé et coloré, ressemblant au sirop de pénicilline - Si âge ≥ 9 ans : capsule contenant de l'amidon, ressemblant à la capsule de tétracycline
Paramètres cliniques (outcomes)	Principal	Pas de paramètre principal ou secondaire défini.
	Secondaires	Les résultats rapportés sont : EM, autres symptômes cliniques, manifestations tardives de la ML, titre en anticorps contre <i>B. burgdorferi</i> mesuré par immunofluorescence après 6 semaines.
	Autres résultats rapportés	
Milieu de dispensation des soins		1 cabinet pédiatrique privé, comté de Westchester, état de new York.
Durée du suivi		1 à 3 ans.
Calcul de la taille d'échantillon		Non disponible.
Type d'analyses statistiques		Test exact de Fisher unilatéral pour déterminer la significativité intragroupe de l'augmentation des titres en anticorps. Pas de comparaisons intergroupes.
Conclusion générale des auteurs		Considérant la faible fréquence de la maladie, l'absence de ML de stade II, l'incapacité à prouver l'efficacité d'un traitement antibiotique précoce, les auteurs suggèrent de ne pas utiliser d'antibiotiques prophylactiques lors de piqûres de tiques à pattes noires. A la place, ils recommandent que les parents vérifient de façon quotidienne leurs enfants afin de repérer d'éventuelles tiques accrochées à leur peau, et de les enlever le cas échéant. Ils ajoutent qu'en zone d'endémie, compte tenu des limites associées aux tests sérologiques, il peut être prudent de traiter les patients qui développent une symptomatologie suspecte tels que des symptômes fébriles d'allure virale, mais que la maladie de Lyme précoce se traite très bien, et qu'il n'est donc pas nécessaire de se précipiter pour traiter des enfants asymptomatiques chez lesquels une tique à pattes noire est trouvée accrochée.
Financement de l'étude		Non rapporté.
Conflits d'intérêt		Non rapporté.
Qualité méthodologique (sur CASP-ECR)		Moyenne (décote liée au fait que tous les patients admis à l'essai n'ont pas été pris en compte à la fin, et à l'absence d'information sur la comparabilité des groupes à l'inclusion).

Auteur (année)		Costello et ses collaborateurs [1989]
Titre		<i>A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease.</i>
Objectif		Évaluer le rapport bénéfice/risque de la pénicilline par rapport au placebo pour prévenir la ML après une piqûre de tique <i>I. scapularis</i> en région endémique.
Méthode		- Devis : ECRA en double insu contre placebo. - Répartition aléatoire : la publication originale n'indique pas si une répartition aléatoire des participants entre les groupes a été réalisée, mais ce point a été confirmé par les auteurs de l'étude auprès de Warshafsky et al. [2010]. Aucun détail n'est fourni concernant la méthode adoptée.
Population	Nombre participants inclus	68, mais 56 analysés (12 participants ont été exclus de l'analyse car ils n'ont pas terminé l'étude) : 27 dans le groupe pénicilline et 29 dans le groupe placebo.
	Critères inclusion	Participants de 5 ans et plus avec piqûre par tique <i>I. scapularis</i> survenue dans les 72h précédentes.
	Critères exclusion	- Piqûre de tique de plus de 72h - Prise d'antibiotiques par voie orale au moment du recrutement - Grossesse - Âge < 5 ans - Allergique aux pénicillines - Présentant déjà des symptômes de ML
	Caractéristiques participants inclus	voir tableau de résultats à l'annexe F
Intervention		Phénoxyéthylpénicilline : 1 comprimé de 250 mg QID pendant 10 jours.
Comparateur		Placebo : 1 comprimé de 333 mg de lactose QID pendant 10 jours.
Paramètres cliniques (outcomes)	Principal	Pas de distinction entre paramètre principal et secondaire.
	Secondaires	Les résultats rapportés sont : symptômes de ML (incluant EM, myalgie, syndrome d'allure grippal, maux de tête, paralysie de Bell, myocardite, épanchement articulaire), séroconversion pendant l'étude, effets secondaires, proportion de tiques porteuses de <i>B. burgdorferi</i> .
	Autres résultats rapportés	
Milieu de dispensation des soins		Cabinet de médecins affilié avec le Middlesex Memorial Hospital, Connecticut.
Durée du suivi		6 à 12 mois.
Calcul de la taille de l'échantillon		Non disponible.
Type d'analyses statistiques		Non disponible.
Conclusion générale des auteurs		Étude trop petite pour répondre à la question de savoir si l'prophylaxie post-exposition est une pratique à recommander. La décision de traiter relève du jugement clinique au cas par cas. Les observations faites dans l'étude suggèrent que le risque d'acquérir la maladie de Lyme à partir d'une piqûre de tique est plus faible que celui attendu au regard du taux d'infestation des tiques, et qu'il n'est probablement pas beaucoup plus grand que le risque d'effets indésirables liés aux antibiotiques.
Financement de l'étude		MacNeil Consumer Products (via American Academy of Family Practice) et National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.
Conflits d'intérêt		Non rapportés.
Qualité méthodologique (sur CASP-ECR)		Moyenne (décote liée au fait que tous les patients admis à l'essai n'ont pas été pris en compte à la fin, et à l'absence d'information sur la comparabilité des groupes à l'inclusion).
Auteur (année)		Nadelman et ses collaborateurs [2001]
Titre		<i>Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after Ixodes scapularis tick bite.</i>
Objectif		Évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une prise unique de doxycycline 200 mg en prévention de la maladie de Lyme après une piqûre par <i>I. scapularis</i> .
Méthode		- Devis : ECRA en double insu contre placebo. - Répartition aléatoire : liste de randomisation maintenant un ratio 1 : 1 entre les 2 groupes.
Population	Nombre	506 participants répartis de façon aléatoire entre les groupes, mais 482 analysés (24

	participants inclus	participants ont été exclus secondairement car piqués par une autre tique que <i>I. scapularis</i> ou par une tique non identifiée ou d'espèce inconnue) : 235 dans le groupe doxycycline et 247 dans le groupe placebo.
	Critères inclusion	Participants de 12 ans et plus, piqués par une tique <i>I. scapularis</i> et l'ayant retirée dans les 72h précédentes.
	Critères exclusion	- Signes cliniques de la maladie de Lyme au moment de l'inclusion - Prise d'antibiotiques pour lesquels <i>B. burgdorferi</i> est sensible (traitement en cours ou venant de se terminer) - Grossesse ou allaitement - Vaccination contre la maladie de Lyme - Absence de soumission de la tique ayant piqué au personnel de l'étude
	Caractéristiques participants inclus	- Participants ayant complété les 3 visites de suivi : 209 groupe doxycycline (88,9 %), 222 groupe placebo (89,9 %) - Participants ayant complété 2 visites : 223 groupe doxycycline (94,9 %), 226 groupe placebo (91,5 %) - Participants ayant une visite additionnelle non programmée : 9 groupe doxycycline (3,8 %), 6 groupe placebo (2,4 %) <i>(voir aussi tableau de résultats à l'annexe F)</i>
Intervention		Doxycycline : 2 capsules de 100 mg administrées en une prise unique.
Comparateur		Placebo : 2 capsules contenant du lactose, administrées en une prise unique.
Paramètres cliniques (outcomes)	Principal	Érythème migrant au site de piqûre (selon le stade de la tique et le niveau d'engorgement).
	Secondaires	- Érythème migrant ailleurs qu'au site de piqûre; - Infection par <i>B. burgdorferi</i>¹ confirmée par des résultats de laboratoire en l'absence d'érythème migrant. La séroconversion était définie le passage d'un test ELISA négatif à un test ELISA positif ou équivoque, associé à la présence de bandes IgM en immunobuvardage.
	Autres résultats rapportés	Syndrome aigu d'allure virale sans érythème migrant, séroconversion asymptomatique, épisodes fébriles, piqûres de tiques subséquentes, effets indésirables.
Milieu de dispensation des soins		2 hôpitaux : le Westchester Medical Centre (461 des 506 participants (91,1 %)) ou un hôpital communautaire proche (45 des 506 participants (8,9 %)), comté de Westchester, état de New York.
Durée du suivi		6 semaines.
Calcul de la taille de l'échantillon		Pour un risque α de 0,05 et une puissance de 80 % en test unilatéral, les auteurs ont estimé que le 129 participants devaient être inclus dans chaque groupe afin de mettre en évidence une réduction de la fréquence de la maladie de Lyme de 4 points (passage d'une fréquence de 5 % à de 1 %).
Type d'analyses statistiques		- Analyse du paramètre clinique principal sur la population des 482 patients piqués par <i>I. scapularis</i>; analyse des effets indésirables sur les 309 patients pour qui l'information était disponible. - Test exact de Fisher bilatéral ou test du Khi-carré bilatéral pour les variables catégoriques. Analyse finale du paramètre clinique principal également bilatéral. Test t de Student pour les variables continues (SAS, version 6.12). Seuil de significativité statistique fixé à 0,0475 compte tenu de la réalisation d'une analyse intermédiaire en 1992. Efficacité de la prophylaxie calculée comme suit : $(1 - (\text{risque d'infection chez les participants traités par doxycycline} / \text{risque chez les participants ayant reçu placebo}) \times 100 \%)$. Intervalle de confiance à 95 % calculé en utilisant la méthode basée sur le test.
Conclusion générale des auteurs		Une prise unique de 200 mg de doxycycline administrée dans les 72 heures suivant une piqûre par la tique <i>I. scapularis</i> peut prévenir le développement de la maladie de Lyme. Les tiques ont été identifiées par un entomologiste médical. Les patients et les cliniciens peuvent avoir de la difficulté à distinguer <i>I. scapularis</i> d'autres tiques ou arthropodes, voire de débris et de croûtes. L'efficacité de la doxycycline pour prévenir d'autres infections transmises par <i>I. scapularis</i> (ex. la babésiose ou l'ehrlichiose granulocytaire humaine) est inconnue et ne devrait pas être supposée. On ne devrait pas non plus supposer que

¹ Les auteurs ne précisent pas s'il s'agit de *B. burgdorferi sensu stricto* ou *sensu lato*. On peut toutefois déduire qu'il s'agit de *B. burgdorferi sensu stricto* car les tests approuvés par la FDA pour le diagnostic *in vitro* de la ML sont conçus pour détecter une réponse immunitaire aux antigènes de *B. burgdorferi sensu stricto*, seul organisme établi en Nord-Amérique responsable de la ML (Johnson, 2011)

		d'autres agents antimicrobiens sont efficaces pour le traitement de la maladie de Lyme (ex. amoxicilline) ou que d'autres schémas d'administration de la doxycycline (ex. 100 mg deux fois par jour) aurait la même efficacité pour la prophylaxie de court terme.
Financement de l'étude		Tick-Borne Diseases Institute of New York State et for Centers Disease Control and Prevention.
Conflits d'intérêt		Non rapportés.
Qualité méthodologique (sur CASP-ECR)		Moyenne (décote liée au fait que tous les patients admis à l'essai n'ont pas été pris en compte à la fin).
Auteur (année)		Shapiro et ses collaborateurs [Shapiro et al., 1992]
Titre		<i>A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites.</i>
Objectif		Évaluer le risque d'infection après une piqûre de tique à pattes noires et déterminer si l'prophylaxie post-exposition est efficace pour réduire ce risque.
Méthode		- Devis : ECRA en double insu contre placebo. - Répartition aléatoire : utilisation d'un tableau de nombres aléatoires.
Population	Nombre participants inclus	387 participants répartis de façon aléatoire entre les groupes (357 inclus une fois et 15 inclus deux fois car piqués une 2 ^e fois au cours de l'étude) : 205 dans le groupe amoxicilline, et 182 dans le groupe placebo. Analyse sur 365 participants car exclusion de 7 participants qui avaient des anticorps IgG contre <i>B. burgdorferi</i> au moment du recrutement et 18 participants ont abandonné l'étude.
	Critères inclusion	Enfants ou adultes avec piqûre de tique <i>I. scapularis</i> survenue dans les 72h précédentes.
	Critères exclusion	- Tique d'une autre espèce que <i>I. scapularis</i> - Allergie aux pénicillines - Grossesse - Prise d'antibiotique - Avoir été piqué par une tique à pattes noires dans les 6 semaines précédant l'inclusion (exclues car peuvent avoir déjà été infectées par <i>B. burgdorferi</i>)
	Caractéristiques participants inclus	voir tableau de résultats à l'annexe F
Intervention		Amoxicilline : 250 mg en capsule (ou suspension liquide pour les enfants, mais dosage non précisé), TID pendant 10 jours.
Comparateur		Placebo : 1 capsule contenant du lactose (ou suspension liquide sans amoxicilline pour les enfants), TID pendant 10 jours.
Paramètres cliniques (outcomes)	Principal	Pas de distinction entre paramètre principal et secondaire.
	Secondaires	Résultats rapportés : infection symptomatique par <i>B. burgdorferi</i> , définie par la présence d'un EM au site de piqûre (avec ou sans EM secondaire) ou par des symptômes précoces (ex. paralysie de Bell) ou tardifs (ex. arthrite) avec séroconversion, observance, effets indésirables, proportion de tiques infestées par <i>B. burgdorferi</i> .
	Autres résultats rapportés	
Milieu de dispensation des soins		Médecins (nombre n.d.) référant leurs patients à un site unique à Madison, Connecticut.
Durée du suivi		6 à 12 mois.
Calcul de la taille de l'échantillon		Non disponible.
Type d'analyses statistiques		Analyse ayant exclus les 7 participants qui avaient des anticorps IgG contre <i>B. burgdorferi</i> au moment du recrutement et les 18 participants ayant abandonné l'étude. Test exact de Fisher bilatéral. Efficacité calculé comme suit : $(1 - (\text{risque d'infection chez les participants traités par amoxicilline}) / (\text{risque chez les participants ayant reçu le placebo})) \times 100 \%$.
Conclusion générale des auteurs		Prévenir les piqûres de tiques par les répulsifs appropriés et par des vêtements de protection peuvent constituer des moyens efficaces pour prévenir la ML. Il est particulièrement important de détecter et enlever les tiques dès que possible, étant donné que la transmission de <i>B. burgdorferi</i> est peu probable si la tique à pattes noires est enlevée dans les 48 heures qui suivent la fixation. Les personnes piquées par une tiques à pattes noires sont souvent inquiets au sujet de la ML, aussi médecins devraient-ils discuter avec eux des risques et des bénéfices de l'prophylaxie. Les patients devraient recevoir la

	consigne d'observer attentivement si un EM se développe au site de piqûre (car celui-ci peut être traité). Étant donné que l'infection asymptomatique chez une personne avec piqûre de tique reconnue est rare et que le risque de séquelle tardive est faible, les tests sérologiques chez de telles personnes ne sont pas indiqués en routine. Considérant le faible risque de ML après une piqûre de tique connue, le risque encore plus faible de séquelles graves tardives, le coût, les effets indésirables potentiels et l'incertitude concernant l'efficacité des agents antimicrobiens prophylactiques, les auteurs estiment que la prophylaxie post-exposition n'est pas indiquée en routine.
Financement de l'étude	National Institutes of Health.
Conflits d'intérêt	Non rapportés.
Qualité méthodologique (sur CASP-ECR)	Moyenne (décote liée au fait que tous les patients admis à l'essai n'ont pas été pris en compte à la fin, et à l'absence d'information sur la comparabilité des groupes à l'inclusion).

Tableau E.2. Caractéristiques de la méta-analyse de Warshafsky (2010) relative à la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Auteur (année)	Warshafsky et ses collaborateurs [2010]
Titre	<i>Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis.</i>
Objectif	Mettre à jour la méta-analyse sur l'prophylaxie de la maladie de Lyme réalisée par les mêmes auteurs en 1996 [Warshafsky <i>et al.</i> , 1996] afin d'obtenir une estimation plus précise de l'effet de cette prophylaxie.
Nombres d'études incluses et devis	4 ECRA en double insu contre placebo [Nadelman <i>et al.</i> , 2001; Shapiro, 2001; Agre et Schwartz, 1993; Costello <i>et al.</i> , 1989].
Critères d'inclusion	Études dont les participants ont été inclus dans les 72 heures suivant une piqûre par <i>I. scapulaires</i> , n'avaient pas de preuve clinique de la ML à l'inclusion, et ont reçu de façon aléatoire un placebo ou une prophylaxie.
Critères exclusion	Études ne remplissant pas les critères d'inclusion.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Recherche dans les banques MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials entre le 1 ^{er} janvier 1995 et le 1 ^{er} avril 2009 avec les mots clés « (<i>Lyme or borreliosis</i>) et (<i>prophylaxis or prevention</i>) », sans restriction de langage. La recherche réalisée par les auteurs en 1996 avait couvert la période de 1983 à 1995. Recherche des essais non publiés dans metaRegister of Controlled Trials et dans le registre NIH en utilisant les mots « Lyme disease ».
Nombre total de participants	1145 participants inclus au total, mais analyse des données finales sur 1082 participants : 543 dans le groupe prophylaxie et 539 dans le groupe placebo.
Population	<i>Voir le détail des caractéristiques des populations incluses dans les 4 ECRA dans les tableaux de résultats à l'annexe D.</i>
Intervention	Prophylaxie administrée après une piqûre par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures (<i>voir le détail des interventions étudiées dans les tableaux des caractéristiques des études à l'annexe F</i>).
Comparateur	Placebo.
Paramètres cliniques (outcomes)	Survenue d'un « événement défavorable » défini par le développement d'un EM au site de piqûre ou par une manifestation clinique objective compatible avec une ML extracutanée précoce (ex. paralysie du 7 ^e nerf crânien) ou tardive (ex. arthrite) confirmée par séroconversion. Les paramètres cliniques tels que les syndromes aigus d'allure virale sans EM n'ont pas été inclus dans cette définition des « événements défavorables ».
Type d'analyse des données	Synthèse quantitative des données. Utilisation de l'analyse stratifiée exacte du logiciel StatXact (version 3.0.2) pour : - réaliser les estimations du maximum de vraisemblance conditionnelle (conditional maximum likelihood estimates (CMLE)) du RC et de l'IC à 95 % de chaque étude; - calculer les estimations du maximum de vraisemblance conditionnelle du RC groupé et de son IC 95 %; - réaliser un test d'homogénéité exact afin d'observer la cohérence entre les résultats des 4 études (une valeur de $p > 0,1$ était utilisée pour définir l'homogénéité). Le risque global d'infection dans le groupe prophylaxie et dans le groupe placebo été calculé en divisant la somme des « événements défavorables » par le nombre total de participants dans chaque groupe. Les IC 95 % de ces risques ont été calculés avec StatXact en utilisant une méthode binomiale exacte. Le NST pour prévenir un cas de maladie de Lyme a été calculé en utilisant la formule : $NST = 1 / (\text{risque de base} \times (1 - RR))$, le risque de base correspondant au risque global d'infection dans le groupe placebo. Le RR a lui-même été calculé en utilisant la formule du RC : $RR = RC / ((1 - \text{risque de base}) + (\text{risque de base} \times RC))$. L'estimation de l'IC à 95 % pour le NST a été calculée en utilisant l'IC à 95 % du RC.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	- La méta-analyse a regroupé des essais réalisés chez l'enfant et l'adulte. Toutefois, selon les auteurs, la présentation de la maladie est la même chez l'enfant et l'adulte, donc les résultats ne devraient pas être affectés de manière substantielle; - La méta-analyse a regroupé 3 essais qui ont porté sur l'administration d'un antibiotique pendant 10 jours, et 1 essai sur l'administration d'une prise unique de doxycycline. Les auteurs estiment cependant que l'utilisation universelle de ces schémas posologiques prophylactiques dans un délai court après une piqûre par <i>I. scapulaires</i> (lorsque la charge bactérienne est extrêmement faible) est plus important que les différences existantes entre ces schémas en termes de types d'antibiotiques et de durées d'administration. Ils ajoutent que les 4 antibiotiques

	étudiés dans les ECRA inclus dans la méta-analyse sont efficaces pour le traitement de l'EM et que leur application topique s'est par ailleurs révélée efficace pour prévenir la ML chez la souris.
Conclusion générale des auteurs	La méta-analyse apporte des preuves que l'prophylaxie joue un rôle dans la prévention de la ML après une piqûre par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures, dans une zone d'endémie. La RRR dans les zones hautement endémiques serait de 91 % (IC 95 % : 42 à 100 %), et le NST de 49 (IC 95 % : 45 à 106). Ce NST pourrait être réduit à 11 (IC 95 % 10 à 25) si l'prophylaxie était donnée uniquement aux individus piqués par une tique manifestement engorgée. Les données de plusieurs études suggèrent que la prophylaxie n'est pas nécessaire chez la majorité des personnes piquées par une tique, même en région hautement endémique, compte tenu notamment du fait que le risque de développer la ML est négligeable si la tique s'est nourrie pendant moins de 36 heures. Dans les régions où le risque de contracter la ML est plus faible, le rapport risque/bénéfice de l'prophylaxie n'est pas le même, le NST étant alors majoré. Bien que les résultats de la méta-analyse supportent le rôle de l'prophylaxie chez les personnes piquées par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures dans les zones hautement endémiques, les cliniciens peuvent éprouver des difficultés à distinguer <i>I. scapularis</i> des autres types de tiques. De plus, les patients n'apportent pas toujours la tique à leur clinicien, ce qui limite l'applicabilité des résultats de la méta-analyse. Les résultats sont applicables aux régions des États-Unis hautement endémiques pour la ML, où plus de 20 % des tiques sont infestées par <i>B. burgdorferi</i>. Compte tenu de son efficacité démontrée, la doxycycline devrait être utilisée chez les personnes de 8 ans et plus non allergiques, mais pas chez la femme enceinte ou allaitante. Chez le jeune enfant et chez la femme enceinte, une prophylaxie de 10 jours par amoxicilline est potentiellement efficace, bien que le bénéfice précis n'ait pas été établi. Même si une prophylaxie est administrée, il est important que les personnes piquées surveillent l'apparition d'un EM au site de piqûre étant donné la prophylaxie ne prévient pas 100 % des cas. Dans tous les cas, il est important de souligner que le pronostic de la ML est excellent, en particulier en cas de traitement précoce. Des recherches complémentaires devraient être menées notamment pour investiguer l'efficacité d'une prophylaxie de courte durée par pénicilline ou amoxicilline, ainsi que la corrélation entre l'efficacité de la prophylaxie et la durée d'attachement de la tique. L'efficacité de la doxycycline ou de la pénicilline pour prévenir les coinfections par la babésiose ou l'anaplasmose granulocytaire humaine n'est pas connue et ne devrait pas être présumée.
Financement de l'étude	Interne.
Conflits d'intérêts	Aucun rapporté par les auteurs.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Moyenne (décote liée notamment à l'absence d'évaluation du biais de publication et à l'absence de recherche de la littérature grise).

Tableau E.3. Caractéristiques des revues systématiques de Cross (2016) et de Meaney-Delman (2016) relatives à l'usage de la doxycycline chez l'enfant ou la femme enceinte

Auteur (année)	Cross (2016)
Titre	<i>Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation?</i>
Objectif	Critically summarize the published literature on the therapeutic benefits of doxycycline, delineate the reasons for its limited usage in vulnerable populations and identify clinically relevant gaps for the evaluation of doxycycline in pregnancy and childhood.
Nombres d'études incluses et devis	140 articles related to pregnancy and children
Critères d'inclusion	All studies relating to the use of doxycycline and pregnancy and children, with a focus on side-effects, including hepatotoxicity or teeth or teratogenicity in the fetus or infant.
Critères exclusion	Unpublished literature; abstracts were not considered if a full article was not obtainable. Issues related to cost effectiveness, cost benefit, cost minimization, cost utility were not addressed.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Articles were identified through electronic resources by scanning library index catalogs and reference lists of relevant articles. Searches were performed using PubMed, SciELO, Research Gate, Google Scholar and Google. Electronic databases were searched using 'doxycycline' alone or in combination with additional words such as 'hepatotoxicity' OR 'pregnancy' OR 'children' OR 'teeth' OR 'side-effects' and results were reviewed manually. No date limitations exist for inclusion/exclusion in this review.
Nombre total de participants	Exposure to tetracycline with adverse effect 1053, without adverse effect 527 Exposure to doxycycline with adverse effect 57, without adverse effect 2049
Population	Pregnant women and children under 8 years old
Intervention	Exposure to doxycycline
Comparateur	Exposure to tetracycline
Paramètres cliniques (outcomes)	The primary outcomes of the analysis related to all relevant adverse effects for tetracycline versus doxycycline in the literature and included as primary outcomes: irreversible tooth-staining, bone growth inhibition and teratogenicity; whereas secondary outcome measures included hepatotoxicity and nephrotoxicity relating to doxycycline
Type d'analyse des données	Statistical analysis used the two sample z-test for comparisons of proportions to show differences between treatment groups, exposure status and adverse events (AEs) where amenable, and p-values and risk differences (95% CI) reported, using Stata version 14.0.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Study selection bias is likely because of the limitations of electronic searches of old literature relating to the pre-digital era of tetracycline discovery and the use of reference lists to identify articles, the exclusion of unobtainable studies, and a pronounced under-representation of modern and systematic studies.
Conclusion générale des auteurs	This review collated the evidence that: (i) no teratogenicity during pregnancy; (ii) no permanent tooth-staining in pregnancy and in children under 8 years old; (iii) no hepatotoxicity and (iv) no permanent inhibitory bone growth effects occur because of doxycycline use.
Financement de l'étude	This study was part of the Wellcome Trust Mahidol University Oxford Tropical Medicine Research Programme funded by the Wellcome Trust of Great Britain.
Conflits d'intérêts	The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Moyenne
Auteur (année)	Meaney-Delman (2013)
Titre	Prophylaxis and Treatment of Anthrax in Pregnant Women: A Systematic Review of Antibiotics

Objectif	To review the safety and pharmacokinetics of antibiotics recommended for anthrax post-exposure prophylaxis and treatment in pregnant women.
Nombres d'études incluses et devis	112 articles included in the review, including 5 articles on the safety of doxycycline in pregnancy
Critères d'inclusion	For inclusion, articles needed to: 1) contain peer-reviewed primary data related to the use of antibiotics recommended by CDC (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, doxycycline, amoxicillin, penicillin, ampicillin, linezolid, clindamycin, meropenem, doripenem, rifampin, chloramphenicol, vancomycin) for anthrax prophylaxis and treatment, and 2) describe safety during pregnancy (restricted to articles with 5 or more cases) or contain pharmacokinetic data during pregnancy (no restriction on the number of cases)
Critères exclusion	Unpublished reports, abstracts, duplicate reports, policy guidelines and review articles were excluded from the review because they did not contain primary data. Articles describing treatment of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and premature rupture of membranes were excluded due to the late antibiotic exposure and the confounding factors contributed by these conditions. Similarly, studies related to the treatment of syphilis were excluded because syphilis-related adverse neonatal outcomes would complicate study interpretation.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	A search strategy was developed in conjunction with an expert CDC librarian. Articles were identified through the PUBMED database from inception until December 2012 by searching the keywords ("pregnancy" and [generic antibiotic name]), and limited to articles published in English in humans. Hand search was conducted using REPRORISK and TERIS, electronic resources that summarize the safety of medications during pregnancy, and references from antibiotic review articles. For each antibiotic, a review of the Food and Drug Administration Pregnancy Category ratings was conducted (a description of these ratings is available at http://accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda). Hand searches were performed for the references included in the specific antibiotic sections of the textbook, Briggs' Drugs in Pregnancy and Lactation, a commonly cited practical reference obstetricians use when evaluating medication risks in pregnancy.
Nombre total de participants	2164 pregnant women exposed to doxycycline
Population	All pregnant women exposed to any dose of the drug of interest
Intervention	14 antibiotics most recently recommended by CDC for anthrax prophylaxis and treatment : ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, doxycycline, amoxicillin, penicillin, ampicillin, linezolid, clindamycin, meropenem, doripenem, rifampin, chloramphenicol, or vancomycin
Comparateur	Information non rapportée
Paramètres cliniques (outcomes)	Congenital anomalies, neonatal complications, pharmacokinetic parameters in pregnancy
Type d'analyse des données	Narrative synthesis
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	- Data are from uncontrolled studies with mostly observational data, which may actually overestimate the risks due to publication bias. - The antibiotics regimen was not restricted by dose or timing of exposure, which may lead to less accuracy when looking at specific neonatal outcomes. - The systematic search was not conducted by antibiotic class; this limits the generalizability of the results to other antibiotics in the same class. - Searches limited to PUBMED and to articles published in English, which means there may be additional data that could be included in the safety and pharmacokinetic analysis of these drugs in pregnancy.
Conclusion générale des auteurs	(for doxycycline) In studies of prenatal doxycycline use, no neonates demonstrated dental staining or growth delays and no maternal hepatic toxicity was reported among mothers, suggesting that these risks are likely to be low. Although not consistently demonstrated, this review does raise the question of the potential risk for orofacial clefts with the use of doxycycline. However, it is difficult to disentangle the effects of antibiotic treatment from the effects of the underlying infection; maternal febrile illness has been associated with orofacial clefts CL+/-CP as well as with other congenital abnormalities. Infections, such as influenza-like illness, have also been reported in association with congenital anomalies.¹⁴⁵ Based on the low birth prevalence of orofacial clefts (11/10,000 livebirths), and the potential confounder

	of maternal febrile illness, the absolute risk of orofacial clefting with doxycycline exposure is likely to be low.
Financement de l'étude	The study was supported by funds from the Centers for Disease Control and Prevention, Office for Public Health Preparedness and Response.
Conflits d'intérêts	The authors did not report any potential conflicts of interest.
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR)	Faible

Tableau E.4. Caractéristiques des études primaires sur les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans

Auteur (année)		[Forti et Benincori, 1969]
Titre		<i>Doxycycline and the teeth</i>
Objectif		Déterminer si la doxycycline pourrait entraîner une coloration des dents moins importante que la tétracycline chez le jeune enfant.
Méthode		Étude descriptive transversale
Population	Nombre participants inclus	N = 25
	Critères inclusion	Enfants nés prématurés
	Critères exclusion	Non disponible
	Caractéristiques participants inclus	<i>Voir le tableau de résultats</i>
Intervention		Doxycycline 2 mg/kg/J le 1 ^{er} jour puis 1 mg/kg/J pendant 6 à 17 jours
Comparateur		Sans objet
Paramètres cliniques (outcomes)		Coloration des dents
Milieu de dispensation des soins		Non disponible
Durée du suivi		1 an
Type d'analyses statistiques		Non disponible
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Non disponible
Conclusion générale des auteurs		Non disponible
Financement de l'étude		Non disponible
Conflits d'intérêts		Non disponible
Qualité méthodologique		Non évaluée (étude descriptive)
Auteur (année)		[Lochary et al., 1998]
Titre		<i>Doxycycline and staining of permanent teeth</i>
Objectif		Déterminer si la doxycycline administrée à des doses thérapeutiques pour le traitement de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses colore de façon permanente les dents lorsque l'administration a lieu au moment du développement des dents.
Méthode		Étude cas-témoin
Population	Nombre participants inclus	N = 10
	Critères inclusion	Enfants ayant reçu de la doxycycline entre mai 1981 et août 1988 pour le traitement de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.
	Critères exclusion	Exposition à d'autres tétracyclines, présence d'un appareil orthodontique, antécédent de traumatisme concernant la dent évaluée, restauration de la dent évaluée avec du matériau de restauration dentaire, fluorose dentaire cliniquement apparente.
	Caractéristiques participants inclus	<i>Voir tableau de résultats</i>
Intervention		Doxycycline orale ou intraveineuse
Comparateur		Absence d'exposition à la doxycycline
Paramètres cliniques (outcomes)		Coloration des dents reliée à la doxycycline
Milieu de dispensation des		Centre médical universitaire

soins		
Durée du suivi		Non disponible
Type d'analyses statistiques		<i>After successful completion of training, the raters graded each of the 30 study photographs for presence and degree of staining. The high and low scores were thrown out and the median for the remaining three scores was calculated. A Wilcoxon's signed rank test was performed on the median of the color scores for the study and combined (two matched) control subjects.</i>
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Faible nombre de patients inclus, manque de précision de l'échelle ordinale utilisée pour évaluer la coloration des dents
Conclusion générale des auteurs		Malgré ses limites, les résultats de l'étude suggèrent que des traitements de courte durée par doxycycline pour traiter la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses n'entraînent pas de coloration cliniquement significative des dents.
Financement de l'étude		Subventionnée par la Charlotte-Mecklenburg Hospital Authority Health Services Foundation
Conflits d'intérêts		Non disponible
Qualité méthodologique		Faible
Auteur (année)		[Poloczek, 1975]
Titre		Die Möglichkeit der zahnverfärbung nach doxycyclintheapie bei säuglingen und kleinkindern
Objectif		Mesurer l'ampleur de la coloration dentaire avec ou sans hypoplasie chez les enfants ayant reçu de la doxycycline (Vibramycin), et évaluer si une association avec l'âge du patient, la durée de l'application, le dosage et la répétition du traitement pourrait être démontrée.
Méthode		Étude descriptive transversale
Population	Nombre participants inclus	N = 282
	Critères inclusion	Patients traités pour une manifestation clinique suggérant d'utiliser la doxycycline entre août 1973 et juillet 1974.
	Critères exclusion	Non disponible
	Caractéristiques participants inclus	<i>Voir tableau de résultats</i>
Intervention		Doxycycline (Vibramycin) sous forme de sirop ou de gouttes 4 mg/kg le 1er jour et 2 mg/kg les jours suivants.
Comparateur		Sans objet
Paramètres cliniques (outcomes)		Coloration des dents Coloration des dents observée par fluorescence et hypoplasie de l'émail reliée à la doxycycline Hypoplasie de l'émail dentaire
Milieu de dispensation des soins		Non disponible
Durée du suivi		1 an
Type d'analyses statistiques		Non disponible
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Les critères d'inclusion n'ont pas été spécifiquement déterminés.
Conclusion générale des auteurs		La doxycycline constitue une option de traitement des infections aiguës et chroniques chez les enfants de tous âges lorsque la tétracycline est indiquée.
Financement de l'étude		Non disponible
Conflits d'intérêt		Non disponible
Qualité méthodologique		Non évaluée (étude descriptive)
Auteur (année)		[Poyhonen et al., 2017]
Titre		Dental Staining after doxycycline use in children
Objectif		Examiner l'état des dents définitives après exposition à la doxycycline chez l'enfant âgé de moins de 8 ans

Méthode		Étude descriptive transversale
Population	Nombre participants inclus	N = 38
	Critères inclusion	Enfants hospitalisés pour une suspicion d'infection du système nerveux central entre 1994 et 2015 à l'hôpital universitaire de Turku (Finlande). Avoir été exposé à la doxycycline entre 0 à 7,9 ans, et avoir un âge minimal de 8 ans au moment de l'examen dentaire.
	Critères exclusion	Non disponible
	Caractéristiques participants inclus	<i>Voir tableau de résultat.</i>
Intervention		Doxycycline (orale ou intraveineuse)
Comparateur		Sans objet
Paramètres cliniques (outcomes)		Coloration des dents semblable à celle observée avec la tétracycline Hypoplasie de l'émail dentaire
Milieu de dispensation des soins		Hôpital universitaire de Turku (Finlande)
Durée du suivi		Suivi moyen de 9,6 ans (étendue 3,3 à 15,5, écart type de 3,1).
Type d'analyses statistiques		Uniquement descriptives. Pas de détails fournis dans l'article.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Effectif limité, et seulement 2 participants ont été exposés avant l'âge d'un an. Seuls les effets visibles ont été évalués (coloration des dents et hypoplasie). L'examen dentaire a été pratiqué pour 1/3 des participants à une phase de dentition mixte, donc pas possible d'exclure une coloration des molaires postérieures. Toutefois les molaires postérieures ne sont visibles qu'à l'examen dentaire donc évaluation non pertinente d'un point de vue cosmétique.
Conclusion générale des auteurs		Dans cette population d'étude restreinte, le traitement par doxycycline d'enfants de moins de 8 ans n'a pas entraîné de coloration des dents définitives. Les observations de cette étude et celles d'autres études suggèrent que la limite d'âge de 8 ans pour l'utilisation de la doxycycline devrait être reconsidérée.
Financement de l'étude		Turku University Hospital Research Foundation, Foundation for Paediatric Research, the Finnish Association of Paediatric Neurology (Märta Donner Grant) and the Finnish-Norwegian Research Foundation for Medicine (Suomalais-Norjalainen Lääketieteen Säätiö).
Conflits d'intérêts		Aucun
Qualité méthodologique		Non évaluée (étude descriptive)
Auteur (année)		[Todd et al., 2015]
Titre		No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever
Objectif		Évaluer si la doxycycline administrée à des enfants pour le traitement de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses a entraîné des effets dentaires préjudiciables d'un point de vue cosmétique
Méthode		Étude de cohorte exposé/non exposé
Population	Nombre participants inclus	N = 271, 58 dans le groupe exposé à la doxycycline avant l'âge de 8 ans et 213 dans le groupe témoin
	Critères inclusion	Enfants âgés entre 8 et 16 ans, résidants et scolarisés dans une réserve d'Indiens d'Amérique de l'est de l'Arizona. Les enfants du groupe exposés devaient avoir reçu de la doxycycline avant l'âge de 8 ans pour le traitement de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.
	Critères exclusion	Enfants dont aucune des dents suivantes n'étaient complètement sorties : incisives centrales permanentes, incisives latérales, canines, premières prémolaires (groupe exposé ou groupe témoin). Âge ≥ 8 ans lors de la première exposition à la doxycycline (pour le groupe exposé). Dents avec appareil orthodontique, restauration ou travail de reconstruction réalisé avant l'examen

	Caractéristiques participants inclus	<i>Voir tableau de résultat.</i>
Intervention		Doxycycline (voie orale)
Comparateur		Absence d'exposition à la doxycycline
Paramètres cliniques (outcomes)		Coloration des dents semblable à celle observée avec la tétracycline Hypoplasie de l'émail dentaire Teinte des dents Fluorose
Milieu de dispensation des soins		Centre du Indian Health Service (IHS)
Durée du suivi		Non disponible
Type d'analyses statistiques		Dans le groupe exposé à la doxycycline, seules les données relatives aux dents qui étaient en cours de calcification au moment de l'exposition à la doxycycline ont été incluses dans l'analyse, soit à l'âge de 5 ans et moins : les premières prémolaires, les canines, les incisives latérales et centrales; à l'âge de 6 ans : les premières prémolaires, les canines; à l'âge de 7 ans : les canines. Tous les tests ont été effectués avec un niveau de signification $\alpha = 0,05$. Tous les calculs ont été réalisés avec SAS v9.3, sauf pour l'intervalle de confiance concernant les proportions avec un numérateur de zéro (recours dans ce cas à une règle de 3). La comparaison de 2 moyennes a été effectuée au moyen du t test pour 2 échantillons. L'association entre paires de variables catégoriques a été testée au moyen du test du Chi-2 de Pearson. Toutefois, en cas d'effectif théorique inférieur à 5, un test exact de Fisher a été utilisé. Étant donné que la moyenne d'âge du groupe non exposé était plus élevée que celle du groupe non exposé, le test d'homogénéité de l'association de Breslow-Day a été utilisé pour tester la modification de l'effet selon l'âge à l'examen dentaire. Les taux de prévalence ajustés selon l'âge à l'examen dentaire ont été obtenus avec les estimations de Mantel-Haenszel. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour tester l'association entre l'exposition à la doxycycline et 2 paramètres soit 1-la teinte moyenne des dents et 2-la proportion de dents avec hypoplasie de l'émail. Le coefficient de Spearman s'étend de -1 à +1, les valeurs proches de 0 correspondant aux corrélations les plus faibles. Afin d'évaluer l'effet des variables confusionnelles potentielles que sont l'âge au moment de l'étude et la proportion de dents avec fluorose, le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour tester l'association par paire entre ces variables confusionnelles potentielles avec la durée du traitement par doxycycline et les 2 paramètres précités. Afin de contrôler les variables confusionnelles potentielles associées à la durée de traitement par doxycycline ou l'un des 2 paramètres, le coefficient de corrélation partiel de Spearman a été utilisé pour tester l'association entre la durée du traitement par doxycycline et chacun des 2 paramètres.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Seuls les effets dentaires externes visibles ont été évalués, mais ces effets sont les plus pertinents du point de vue cosmétique. La majorité des soins et des prescriptions des enfants ont été fournis par le centre du IHS. Toutefois il peut y avoir un biais de mémorisation des parents concernant les autres lieux de dispensation de soins des enfants. Les enfants du groupe non exposé pourraient avoir reçu de la doxycycline par ailleurs. Pas de confirmation possible que le traitement par doxycycline prescrit ait été pris dans son intégralité. Réponses des enfants sur leurs habitudes dentaires possiblement biaisées. Grande variabilité interindividuelle des résultats relatifs à la teinte des dents, donc doute sur le fait que ce critère soit très fiable pour mesurer des différences entre individus. Toutefois, le recours à la valeur moyenne de la teinte des dents pour comparer les groupes minimise l'effet de cette variabilité entre individus. Malgré l'effort de formation des dentistes réalisant l'examen dentaire, possibilité qu'il y ait eu une variabilité inter-évaluateur concernant à la fois l'examen visuel et l'usage du spectrophotomètre.
Conclusion générale des auteurs		L'administration de traitements de courte durée de doxycycline (10 jours ou moins) chez l'enfant de moins de 8 ans pour le traitement de la fièvre pourpree des

		montagnes rocheuses ne fonce pas la teinte des dents, n'entraîne pas de coloration visible des dents et n'augmente pas le risque d'hypoplasie de l'émail dentaire. Afin d'améliorer la confiance des prescripteurs dans le choix de la doxycycline pour traiter la fièvre pourprée des montagnes rocheuses et réduire la mortalité liée à cette maladie, les notices relatives à la doxycycline devraient être révisées, considérant notamment le manque de preuve cumulative de coloration des dents.
Financement de l'étude		Centers for Disease Control and Prevention
Conflits d'intérêts		Aucun
Qualité méthodologique		Élevée
Auteur (année)		[Volovitz et al., 2007]
Titre		Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children
Objectif		Déterminer si la doxycycline entraîne une coloration des dents chez le jeune enfant
Méthode		Étude de cohorte exposé/non exposé
Population	Nombre participants inclus	N = 61, 31 dans le groupe doxycycline et 30 dans le groupe témoin
	Critères inclusion	Groupe exposé : enfants traités par doxycycline avant l'âge de 8 ans pour le contrôle d'une crise d'asthme ne répondant pas au traitement antiasthmatique standard (agonistes β_2 et corticoïdes oraux ou inhalés) et pour laquelle le tableau clinique (toux persistante, râles et fièvre dans certains cas) faisait suspecter une cause attribuable à des agents infectieux atypiques. Groupe témoin : enfants ayant un asthme de même degré de sévérité, mais non traités par doxycycline.
	Critères exclusion	Non disponible
	Caractéristiques participants inclus	Voir tableau de résultats
Intervention		Doxycycline sous forme de sirop (sirop Vibramycin des laboratoires Pfizer) à la dose de 4 mg/kg BID le premier jour suivi d'une dose de 2 mg/kg/J pendant 9 jours.
Comparateur		Absence d'exposition à la doxycycline
Paramètres cliniques (outcomes)		Coloration permanente des dents Coloration blanche des dents non reliée à la doxycycline Teinte des dents
Milieu de dispensation des soins		Consultation externe spécialisée en asthme dans un centre médical
Durée du suivi		6,3 ans (de 2 à 12 ans, écart-type 2,2 ans)
Type d'analyses statistiques		Test t de Student pour comparer les variables catégoriques entre les enfants traités par doxycycline et ceux qui ne l'ont pas été. Les variables continues ont été analysées avec le test exact de Fisher. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées significatives.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Non disponible
Conclusion générale des auteurs		Chez des enfants âgés entre 2 et 8 ans, l'administration de doxycycline (jusqu'à 4 traitements) pour traiter des crises d'asthme non contrôlées et potentiellement attribuables à des agents infectieux atypiques n'est pas associée à une teinte ou coloration des dents.
Financement de l'étude		Non disponible
Conflits d'intérêts		Non disponible
Qualité méthodologique		Modérée

Tableau E.5. Caractéristiques des études primaires sur les effets indésirables de la doxycycline chez l'enfant exposé *in utero*

Auteur (année)		Cooper (2008)
Titre		<i>Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations</i>
Objectif		To assess the association between pregnancy-related exposures to antibiotics recommended for use in the event of a bioterrorism attack (anthrax, plague or tularaemia) and major congenital malformations.
Méthode		Use of a large Medicaid database, linked with birth and fetal death certificates, to conduct an epidemiological study assessing the association between exposure to antibiotics recommended for use in the event of an anthrax, plague or tularaemia attack (ciprofloxacin, doxycycline, amoxicillin and azithromycin) and an antibiotic selected as a positive control (erythromycin) and major congenital malformations. The risk for fetal exposure to these antibiotics was compared with that of infants with no fetal exposure to any antibiotics.
Population	Nombre participants inclus	30 049 infants from Tennessee Medicaid born between 1985 and 2000 were identified from computerised state databases. Infants with fetal exposures to ciprofloxacin (n = 588), azithromycin (n = 1459), doxycycline (n = 1843) and amoxicillin (n = 14534) (antibiotics recommended for potential bioterrorism attacks) and erythromycin (included as a positive control) (n = 2128) were compared with infants with no fetal exposure to any antibiotics (n = 3400).
	Critères inclusion	The study cohort was selected from all births in Tennessee between 1985 and 2000 (n = 1 260 807) with maternal enrolment in Medicaid on the date of delivery (n = 509 202). To ensure complete ascertainment of exposures and outcomes, the cohort was restricted to 164 808 pregnancies in which the mother was enrolled throughout pregnancy, there was complete information on the birth certificate for key variables, and the infant was enrolled for the first 90 days of life or until the date of death. From this group, 33 456 infants were selected who: (a) had exposure to one of the antibiotics of interest (b) were included in a random sample of women who took erythromycin during pregnancy (a positive control), selected at a ratio of 5 : 1 to ciprofloxacin users based on year of birth, or (c) were included in a random sample from 52 474 women who did not take any antibiotics during pregnancy, selected at a ratio of 5 : 1 to ciprofloxacin users based on year of birth.
	Critères exclusion	Births with evidence of maternal diabetes or filling of other prescriptions of medications thought to be teratogenic (leuprolide, danazol, angiotensin converting enzyme inhibitors, coumadin, carbamazepine, phenytoin, valproic acid, lithium, streptomycin, kanamycin, fluconazole, quinine, tetracycline, diethylstilboestrol, oestradiol, misoprostol, thalidomide, iodine, methimazole, arbmiazole, etretinate, acitretin, isotretinoin, statins, ribavirin, aminopterin).
	Caractéristiques participants inclus	Maternal age at delivery (mean): control group 23.1 yrs, doxycycline group 22.6 yrs Days of doxycycline exposure during pregnancy (mean;median): 9.6; 10 Daily dose of doxycycline (mean;median): 194 mg ; 200 mg
Intervention		Ciprofloxacin, azithromycin, doxycycline or amoxicillin
Comparateur		Infants with no fetal exposure to any antibiotics
Paramètres cliniques (outcomes)		Presence of a major congenital malformation not related to a chromosomal defect.
Milieu de dispensation des soins		s.o.
Durée du suivi		Possible malformations were identified from multiple sources, including the birth certificate checkbox for congenital malformations (from 1989 on) and hospital discharge diagnoses indicating possible malformations for the birth or subsequent infant hospitalisations (first 365 days of life), fetal death (fetal deaths occurring after 20 weeks gestation) or death certificates (deaths occurring before the first birthday) and the maternal delivery hospitalisation or that associated with the fetal death.

Type d'analyses statistiques	- The analyses considered both the first four lunar months of pregnancy (LMP through the subsequent 112 days), which is considered to be the period of greatest risk for congenital malformations, as well as the entire pregnancy. - Proportions of congenital malformations for each exposure category were calculated by dividing the number of infants with congenital malformations by the corresponding number of births. - Univariable risk ratios were calculated with no antimicrobials as the reference category. - Infants with multiple congenital malformations were included in the analyses for each of the individual malformations. - The risk ratios were adjusted for potential confounders using a modified Poisson regression. The final model included maternal year of delivery, age, race, residence outside of a standard metropolitan statistical area, quartile of neighbourhood income, chronic maternal illness, and delivery in a hospital with a level III neonatal intensive care unit. - To account for the possible correlation induced by multiple pregnancies during the study period and multiple gestations, models were fit using generalised estimating equations. In multiple gestation, all infants from the pregnancy were included and the authors controlled statistically for non-independence of the outcomes. For some congenital malformations, small numbers precluded controlling for possible correlations; independence was assumed. For malformations in which such correlations could be accounted for, the regression results were not materially different from results using models in which we assumed independence. - In some analyses, proportions were estimated adjusting for potential confounders using the method of marginal prediction with bootstrapping to calculate P-values and 95% confidence intervals.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	- Don't know whether or not the women in our study actually took the medications that were prescribed - It is possible that the birth defect algorithms failed to identify all birth defects occurring in infants whose mother took the medications of interest - While power to detect differences in malformations was adequate to detect a twofold increase in risk of any major congenital malformation, power for specific organ systems and specific malformations was somewhat lower - Grouping of defects by organ system using study definitions from the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program could potentially mask associations for specific malformations - Study power was not sufficient to allow comparisons for each malformation - The study Medicaid population could introduce concerns about the generalisability of study findings - No data about pregnancy losses occurring before 20 weeks post conception.
Conclusion générale des auteurs	« In this study of a cohort of more than 30 000 infants, we found no evidence that the risk of overall major congenital malformations in infants with fetal exposure to antibiotics likely to be used in the event of a bioterrorism attack during the first four lunar months of pregnancy was greater than that of comparable infants with no fetal antibiotic exposure. We also found no increased risk to the fetus for exposures occurring at any time during pregnancy. In conclusion, these data suggest that the use of ciprofloxacin, azithromycin, doxycycline or amoxicillin in the event of a bioterrorism attack in large populations of women, including pregnant women, should not result in a greater overall incidence of major birth defects in infants whose mothers take these medications. However, because this study cannot rule out large increases in risk for the many types of specific birth defects, further study of specific congenital malformations is warranted. »
Financement de l'étude	This study was supported in part by the Food and Drug Administration (FDA 223-02-3003), and the Agency for Healthcare Research and Quality, Centers for Education and Research on Therapeutics (HS1-0384). S.H.D. was partially supported by R01 HD046595.
Conflits d'intérêts	<i>Information non rapportée</i>
Qualité méthodologique	Élevée

Auteur (année)		Czeizel, 1997
Titre		Teratogenic study of doxycycline
Objectif		To study the human teratogenic risk of doxycycline
Méthode		Paired analysis of cases with congenital abnormalities and matched healthy controls was performed in the large population-based data set of Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1992. Until 1988 two, and later three, matched controls were selected for each index case.
Population	Nombre participants inclus	32,804 pregnant women who had infants with no defects and 18,515 pregnant women who had infants with congenital abnormalities in the study period
	Critères inclusion	Index cases: newborn infants with congenital abnormalities Controls: newborn infants without congenital abnormalities
	Critères exclusion	Some mild defects were excluded, such as congenital dislocation of the hip, based on Ortolani click, congenital inguinal hernia, hemangiomas, syndromes of known origin and minor anomalies.
	Caractéristiques participants inclus	Mean maternal age ($\pm$ standard deviation) : 26.3 ± 4.6 yrs control group, 27.9 ± 6.2 yrs index case group ($p < 0,001$) Birth order ($\pm$ standard deviation) : 1.73 ± 1.00 control group, 1.88 ± 0.99 index case group ($p = 0,41$) Proportions of threatening abortion: 14.3% control group, 16.1% index case group ($\chi^2_1 = 0.07$, $p=0.79$) Proportions of preterm births: 22.2% control group, 23.2% index case group ($\chi^2_1 = 0.02$, $p=0.90$) Occurrence of maternal disorders: 87.3% control group, 87.5% index case group ($p = 0,97$)
Intervention		Doxycycline tablets (Doxycyclin or Vibramycin 100 mg)
Comparateur		No exposure to doxycycline in utero
Paramètres cliniques (outcomes)		24 congenital-abnormality groups evaluated but ten consisted of two or more cases : 1-neural tube defect, 2-cleft lip $\pm$ palate, 3-cardiovascular malformations, 4-esophageal atresia or stenosis, 5-hypospadias, 6-undescended testis, 7-polydactyly or syndactyly, 8-clubfoot, 9-other isolated defects, 10-multiple malformations
Milieu de dispensation des soins		s.o.
Durée du suivi		The majority of cases of congenital abnormality were referred to the Hungarian Congenital Abnormality Registry within the first month (about 60 %) or the first quarter (77 %) of postnatal life.
Type d'analyses statistiques		The frequency of doxycycline treatment in the total control group was compared with the figures for 24 congenital-abnormality groups as a function of gestational months using χ^2 test. The data of index case-matched control pairs were compared using McNemar's test as a function of gestational months. Index cases were compared with one of their matched controls in each congenital-abnormality group. Fisher exact test was performed for analyses based on cases fewer than five. The annual trend of doxycycline treatment was evaluated to fit a regression curve to the annual figures. For comparison of confounding factors, birth weight and gestational age, Student t and χ^2 tests were used. Confounding factors were evaluated using conditional logistic regression analysis, and these results were expressed as z values. Odds ratios, (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were also calculated.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		- Most pregnant women with doxycycline treatment were treated with other drugs (in general the proportion of other drugs was similar in the two study groups) - The data set for 68% of the controls and 70% of the cases was based only on retrospective information concerning doxycycline treatment (possibility of other antenatal prescriptions of doxycycline) - Lower response rate in control mothers - Small sample size in the adequate subgroups of cases
Conclusion générale des auteurs		The case-control analysis did not show teratogenic potential of doxycycline in the critical period of any congenital-abnormality group. However, in the comparison of the total control group and ten congenital abnormalities, neural tube defects showed a

		significantly higher rate of maternal doxycycline treatment in the second and third months of gestation (based on two cases). Thus, the absolute risk is very low.
Financement de l'étude		Information non rapportée
Conflits d'intérêts		Information non rapportée
Qualité méthodologique		Modérée
Auteur (année)		Horne (1980)
Titre		The role of mycoplasma among 81 consecutive pregnancies : a prospective study
Objectif		Evaluate the role of T-strain mycoplasma in human infertility.
Méthode		Patients assigned to 3 groups: Group A – all patients who have had in the past at any time positive culture for <i>Ureaplasma urealyticum</i> and who with their husbands had received previous treatment as indicated by sensitivity testing during their infertility workup. These patients will be treated as follows: 1. They will be recultured at their first pregnancy visit when 5 days late. 2. Each pregnant wife will be given automatically at that visit Vibramycin to take orally for 10 days, the dose determined by the patient's weight (120 lb = 100 mg/day, 120-160 lb = 200 mg/day, over 160 lb = 300 mg/day). 3. No coitus will be allowed until after the 10th week of gestation. If the culture is negative, normal coitus will be allowed after the 10th week, but if the culture is positive, then condoms must be used throughout the pregnancy and the husband will be retreated after the pregnancy has terminated. 4. If the culture is positive, the patient will be recultured during her 17th week of pregnancy. If this culture is positive when the patient is 17 weeks pregnant, the advisability of retreatment will be discussed with the patient and her obstetrician. Group B and C will include all pregnant patients who either were not cultured during their infertility workup or whose cultures were negative. They will be divided as much as possible in rotation between these two groups: Group B: These patients will be treated as follows: 1. Each pregnant wife will receive Vibramycin automatically (by weight as above) for 10 days, to be taken directly after the first pregnancy visit 2. No coitus will be permitted until the 10th week, after which coitus will be permitted normally. Group C: These patients will receive no special treatment other than our routine for pregnant patients and may have coitus ad lib unless bleeding occurs.
Population	Nombre participants inclus	81 new pregnancies,
	Critères inclusion	Every pregnant woman seen between 1 January 1977 and 31 December 1977, who had previously been an infertile patient.
	Critères exclusion	Information non rapportée
	Caractéristiques participants inclus	Information non rapportée
Intervention		Oral Vibramycin for 10 days (120 lb = 100 mg/day, 120-160 lb = 200 mg/day, over 160 lb = 300 mg/day)
Comparateur		No special treatment other than routine for pregnant patients
Paramètres cliniques (outcomes)		Outcomes of pregnancies (full term delivery, spontaneous abortion, tubal ectopic, reabsorption, obstetrical death, premature death).
Milieu de dispensation des soins		s.o.
Durée du suivi		1 year after birth
Type d'analyses statistiques		Information non rapportée

Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Results do not reach significant statistical levels relating to prevention of spontaneous abortion.
Conclusion générale des auteurs		No abnormalities observed in 43 1-year-olds whose mother was treated with Vibramycin during pregnancy. Although the group is small, the data suggest that the benefit obtained from adequate treatment of persistent mycoplasma may outweigh the minimal risk to the infant in these special pregnancies among previously longstanding infertile patients.
Financement de l'étude		<i>Information non rapportée</i>
Conflits d'intérêts		<i>Information non rapportée</i>
Qualité méthodologique		Non évaluée (étude descriptive)
Auteur (année)		Kazy (2007)
Titre		Effect of Doxycycline Treatment During Pregnancy for Birth Outcomes
Objectif		To evaluate the possible foetal growth retardation due to doxycycline
Méthode		Retrospective cohort study based on the data set of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities
Population	Nombre participants inclus	38,151 mothers
	Critères inclusion	Control cases (without any birth defect)
	Critères exclusion	Congenital abnormalities
	Caractéristiques participants inclus	78 mothers treated with doxycycline The mean maternal age was higher (26.4 ± 5.0 years vs. 25.4 ± 4.9 years), while mean birth order was somewhat lower (1.5 ± 0.9 vs. 1.6 ± 0.9) in the doxycycline treated mothers due to the larger proportion of primipara women (66.7% vs. 59.6%). The larger proportion of professional and managerial women together is noteworthy in the treated groups compared with untreated mothers (47.5% vs. 37.9%). The proportion of smokers was 21.0% in treated and 18.6% in untreated women, while the number of hard and regular drinkers together (0.7% and 1.2%) was limited during the study pregnancy.
Intervention		Exposure to doxycycline in 78 mothers, mean duration : 6 days In general, 200 mg was used at the first day followed by 100 mg.
Comparateur		Mothers not exposed to doxycycline
Paramètres cliniques (outcomes)		- Gestational age at delivery - Birth weight
Milieu de dispensation des soins		s.o.
Durée du suivi		s.o.
Type d'analyses statistiques		Not described.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		None.
Conclusion générale des auteurs		Oral doxycycline treatment during the first and second trimesters of pregnancy resulted in longer gestational age at delivery and in a reduction in the rate of preterm births. However, the gestational age specific mean birth weights after doxycycline treatment were lower between the 31st and 34th gestational week.
Financement de l'étude		Information non rapportée
Conflits d'intérêts		Information non rapportée
Qualité méthodologique		Non évaluée (lettre à l'éditeur)
Auteur (année)		Muanda (2017)
Titre		Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study
Objectif		To quantify the association between exposure to gestational antibiotic and the risk of

		major congenital malformations.
Méthode		Population-based cohort study using data from the Quebec pregnancy cohort (QPC).
Population	Nombre participants inclus	A total of 139 938 liveborn singleton alive whose mothers were covered by the "Régie de l'assurance maladie du Québec" drug plan for at least 12 months before and during pregnancy.
	Critères inclusion	- Pregnancies ending with a live-born singleton. - Pregnancies with a continuous prescription drug insurance coverage of ≥ 12 months before the first day of gestation, during pregnancy and with at least 12 months of follow-up after birth.
	Critères exclusion	- Pregnancies with multiplicity were excluded as it is a known risk factor for major congenital malformations (MCMs) - Pregnancies with exposure to known teratogens during the first trimester - Chromosomal aberrations and minor malformations - Pregnancy with exposure to multiple antibiotics or exposure to other anti-infective drugs - Multiple pregnancies.
	Caractéristiques participants inclus	Gestational age (weeks), mean $\pm$ SD: non-exposed 39.8 ± 1.8 , tetracyclines 38.8 ± 2.1 Maternal age on the first day of gestation (years) $\pm$ SD: non-exposed 27.8 ± 5.5 , tetracyclines 27.2 ± 6.0
Intervention		Exposure to antibiotics: having filled at least one prescription for any type of antibiotics within the first trimester of pregnancy or having filled a prescription for an antibiotic before pregnancy but with a duration that overlapped the first day of gestation. The following classes of antibiotics, defined according to the American Hospital Formulary Service (AHFS) categories, were considered: cephalosporins, macrolides, penicillins, sulfonamides, urinary anti-infectives, other antibacterials, tetracyclines; quinolones and antiprotozoals. The following individual antibiotics were also taken into account: amoxicillin, amoxicillin/potassium clavulanate, phenoxymethylpenicillin, cephalixin, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, ofloxacin, clindamycin, doxycycline, minocycline, erythromycin, metronidazole, nitrofurantoin and sulfamethoxazole trimethoprim.
Comparateur		No exposure to antibiotic during the time window of interest.
Paramètres cliniques (outcomes)		Eight specific organ system major congenital malformations (1-nervous system, 2-eye, ear, face and neck, 3-circulatory system, 4-respiratory system, 5-digestive system, 6-genital organs system, 7-urinary system, 8-musculoskeletal system) and four specific defects i(cardiac malformations, cranyosynostosis, cleft palate, ventricular/atrial septal defect).
Milieu de dispensation des soins		s.o.
Durée du suivi		The first year of life
Type d'analyses statistiques		Descriptive analyses were performed to summarize the study population characteristics, using one-way analysis of variance (ANOVA) and chi-square tests for continuous and categorical variables, respectively. Within the study cohort, separate analyses for overall major congenital malformations and for each organ system malformation were conducted. Given that a women could be pregnant several times during the study period and meet the inclusion criteria, a conditional generalized estimation equation (GEE) to account for the within-subject correlation was used. Thus, pregnancy was the unit of analysis. Prevalence odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) after controlling for potential confounders were calculated. Potential confounders taken into account were : 1 - Socio-demographic variables including maternal age on the first day of gestation (1DG), maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural). 2- Maternal chronic co-morbidities according to physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy. 3- Endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) determined with physician-based diagnoses in the year before and during the first

		trimester of pregnancy. 4- Measures of healthcare utilization in the year before pregnancy as markers of general comorbidity. 5- Calendar year of delivery. 6- Infant gender. In a sensitivity analysis, penicillin exposure was used as reference group given its indications shared with other antibiotics during pregnancy
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		- Missing information on potentially important confounders such as smoking, folic acid and alcohol intake. - Despite adjustments for many potential confounders including maternal infections and comorbidities, residual confounding cannot be completely ruled out. - Given that many comparisons were made in this study, chance finding cannot be ruled out. - Exclusion of spontaneous abortions, determinant of severe defects, may have underestimated the true risk of major congenital malformations following gestational antibiotic exposure, as these drugs could have caused spontaneous abortions. - Some analyses investigating the association between individual antibiotics and specific malformations were underpowered given the small number of exposed cases.
Conclusion générale des auteurs		<i>In utero</i> exposure to clindamycin, doxycycline, macrolide, quinolone and phenoxymethylpenicillin increased the risk of organ-specific major congenital malformations in infants.
Financement de l'étude		Work supported by : - the Réseau Québécois de recherche sur l'usage des médicaments - the Sainte-Justine Hospital Foundation - the Foundation of Stars scholarship from the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal - the Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research (CAN-AIM) - career award from the FRSQ - the endowment Research Chair of the Famille Louis-Boivin on Medications, Pregnancy and Lactation at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal
Conflits d'intérêts		A. Berard is a consultant for plaintiffs in litigation involving antidepressants and birth defects. F.T.M. and O.S. report no conflicts of interest.
Qualité méthodologique		Modérée
Auteur (année)		Muanda (2017)
Titre		Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion
Objectif		To quantify the association between antibiotic exposure during pregnancy and risk of spontaneous abortion
Méthode		Nested case-control study within the Quebec Pregnancy Cohort (1998-2009)
Population	Nombre participants inclus	95 722 pregnancies
	Critères inclusion	Women who were 15–45 years of age on the first day of gestation and were continuously insured by the province's drug plan for at least 12 months before and during their pregnancy were included. All pregnancies meeting inclusion criteria for women who had more than 1 pregnancy during the study period were included. Cases : pregnancies with a diagnosis or procedure related to spontaneous abortion before the 20th week of gestation using diagnostic codes of the International Classification of Diseases. Only women with clinically detected spontaneous abortion were considered. Controls : 10 controls for each case at the index date were selected and matched by gestational age (within 3 d) and year of pregnancy.
	Critères exclusion	Pregnancies with exposure to known teratogenic drugs and those terminated by planned abortion. Given that many early pregnancy losses are not recognized clinically, spontaneous abortions that occurred before 6 completed weeks of gestation were excluded.
	Caractéristiques participants	Gestational age at index date (weeks): Control group 14.1 ± 3.1 , cases 14.1 ± 3.1 ($p=0.9$)

	inclus	Age at first day of gestation: Control group 28.7 ± 6.3 , cases 27.8 ± 5.5 ($p=0.9$) ($p < 0.001$)
Intervention		Exposure to antibiotic: having filled at least 1 prescription for any type of antibiotic either between the first day of gestation and the index date, or before pregnancy but with a duration that overlapped the first day of gestation. The following classes of antibiotics were considered, defined according to the American Hospital Formulary Service (AHFS) categories: cephalosporins (AHFS 8:12.06), macrolides (AHFS 8:12.12), penicillins (AHFS 8:12.16), quinolones (AHFS 8:12.18) sulfonamides (AHFS 8:12.20), tetracyclines (AHFS 8:12.24), other antibacterials (AHFS 8:12.28), antiprotozoals (AHFS 8:30.92) and urinary anti-infectives (AHFS 8:36). The following individual antibiotics were considered: amoxicillin, amoxicillin–potassium clavulanate, phenoxymethylpenicillin, cephalexin, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, clindamycin, doxycycline, minocycline, erythromycin, metronidazole and nitrofurantoin.
Comparateur		To take into account the baseline risk of spontaneous abortion in the general population, a non-exposure category was defined as pregnancy with no antibiotic exposure between the first day of gestation and the index date. To take into account the underlying indication, pregnancies with exposure to penicillins were used as an active comparator group because penicillin is the most commonly prescribed antimicrobial class during pregnancy and has the most robust safety data during this period. Further, cephalosporin exposure was also used as an active comparator group because it is an alternative to penicillin for patients allergic or intolerant to penicillins and it has a long history of documented use in pregnancy.
Paramètres cliniques (outcomes)		Spontaneous abortion defined as having a diagnosis or procedure related to spontaneous abortion before the 20th week of gestation
Milieu de dispensation des soins		s.o.
Durée du suivi		Spontaneous abortion before the 20th week of gestation
Type d'analyses statistiques		Descriptive analyses were calculated to summarize the characteristics of the study population using t tests and χ^2 tests for continuous and categorical variables, respectively. Crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using conditional generalized estimation equations. Several sensitivity analyses were performed. First, the time window for antibiotic exposure was defined as the period from the first day of gestation to 15 days before the index date, to ensure that exposure to the study medication preceded the study outcome. Second, to address indication bias, our analysis was restricted to pregnancies with urinary or respiratory tract infections. Third, only spontaneous abortions that had gestational age determined on the basis of ultrasound were considered. Fourth, given that many early pregnancy losses are not recognized clinically, spontaneous abortions that occurred before 6 completed weeks of gestation were excluded. Fifth, given that we performed 27 hypothesis tests in our study, we adjusted for multiple testing using the Bonferroni correction. An association between antibiotic class or type and spontaneous abortion were considered statistically significant if the p value was less than 0.002 (i.e., $0.05/27$). All analyses were considered significant at a p value of less than 0.05 (2-tailed). When results were not significant a post hoc power analysis was performed. All analyses were conducted using SAS version 9.3 software (SAS Institute Inc.).
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs		Confounding by infection severity is a potential limitation. Penicillins or cephalosporins have overlapping indications with other antibiotics (quinolones and macrolides) in Quebec. For example, β-lactams are among the first-line treatments of noncomplicated urinary tract infections and the treatment of community-acquired pneumonia in patients with comorbidities. Therefore, women receiving penicillins or cephalosporins would not be very different from those receiving other antibiotics. The main reason for confounding by indication in this study may be differences in the severity of infections. Many classes of antibiotics were associated with an increased risk of spontaneous

	abortion. The presence of unmeasured confounders could be a possible explanation for these results. Some potential confounders are not available in the Quebec Pregnancy Cohort, including smoking status, folic acid use, alcohol intake, body mass index and other dietary factors. Data on filled prescriptions in the Quebec Pregnancy Cohort may not reflect actual drug use. Although subgroup analyses were performed, some of them were underpowered given the small number of exposed cases. Only clinically detected spontaneous abortions were included. The gestational age at the time of spontaneous abortion was not systematically determined on the basis of ultrasound. Only pregnant women who were insured by the province's Prescription Drug Insurance program were included in the study. Therefore, the results may not be generalizable to those with private drug insurance.
Conclusion générale des auteurs	"Use of macrolides (excluding erythromycin), quinolones, tetracyclines, sulfonamides and metronidazole during early pregnancy was associated with an increased risk of spontaneous abortion. However, residual confounding by severity of infection cannot be ruled out. Our findings may be of use to policy-makers to update guidelines for the treatment of infections during pregnancy."
Financement de l'étude	This study was supported by the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) and the Réseau Québécois de recherche sur l'usage des médicaments.
Conflits d'intérêts	Anick Bérard is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. No other competing interests were declared.
Qualité méthodologique	Modérée

ANNEXE F - Résultats des études sélectionnées

Tableau F.1. Résultats d'efficacité des essais comparatifs à répartition aléatoire relatifs à la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Auteur (année) Pays	Type d'étude (nb étab), Région (comté) Taux infestation tiques par B.b, 	Caractéristiques des participants à l'inclusion Nb total, âge, antécédent ML, séropositivité	Caractéristiques des tiques retirées chez les participants inclus	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres cliniques (temps de mesure)	Résultats rapportés par les auteurs			
						Intervention	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur-p	Interprétation
Agre et Schwartz (1993) États-Unis	ECRA double insu contre placebo (1 cabinet privé de pédiatrie) État de New York (comté de Westchester) - Taux infestation tiques par B. burgdorferi : 25 % des nymphes, 50 % des adultes	Personnes de 3 à 19 ans avec piqûre par tique I. scapularis dans les 72 h. précédant l'inclusion, recrutées entre 1988 et 1990 Nb total inclus : 184, mais 179 analysés - Pénicilline : 59 - Tétracycline : 30 - Placébo : 90 Âge médian (étendue) : 6 ans (3-19) Antécédent ML : n.d. Séropositivité à l'inclusion ² (n, %) - Pénicilline/tétracycline: 0 (0 %) - Placébo : 0 (0 %)	Espèce : I. scapularis, (identifié par le médecin ou par les parents à partir de spécimen préservé ou de photos à l'échelle de tiques nymphes ou adultes)	Intervention : - Si âge < 9 ans : pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours - Si âge ≥ 9 ans : tétracycline 250 mg QID pendant 10 jours Comparateur : Placébo	EM (1-3 ans) (%, n/N)	0 % (0/89)	1,1 % (1/90) Cas d'EM avec augmentation 1 :32 des titres en Ac anti B.b. à 6 semaines (IF)	n.d.	Absence de différence SS
					Symptômes extracutanés de la ML (1-3 ans) (%, n/N)	0 % (0/89)	1,1 % (1/90) Cas de syndrome d'allure grippal avec augmentation 1 :32 des titres en Ac anti B.b. à 6 semaines (IF)	n.d.	Sans objet car séroconversion en immuno- fluorescence, non confirmée en immuno- buvardage
Conclusion : Les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure qu'une prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme par pénicilline ou tétracycline 250 mg QID pendant 10 jours est plus efficace que le placebo pour prévenir l'apparition d'un EM chez des participants âgés de 3 à 19 ans piqués par tique I. scapulaires dans les 72 h. précédentes, dans une région des États-Unis où la maladie de Lyme est endémique. Aucune manifestation extra-cutanée n'a été observée au cours du suivi (entre 1 et 3 ans). Forces de l'étude : Même espèce de tique et même espèce de Borrelia que celles rencontrées au Québec. Limites de l'étude : Pas d'analyse selon l'antibiotique administré (pénicilline ou tétracycline). Pas d'information sur la comparabilité des groupes à l'inclusion; effectif limité et puissance de l'étude insuffisante pour détecter une différence SS entre les groupes; pas d'information sur le stade, la durée d'attachement et le niveau d'engorgement des tiques; résultats sérologiques positifs en immunofluorescence non confirmés par immunobuvardage; moment de survenue de l'EM non précisé; absence de test statistique pour comparer les différences de résultats entre les groupes ; les patients admis à l'essai n'ont pas tous été pris en compte à la fin.									

² Évaluée par Immunofluorescence

Auteur (année) Pays	Type d'étude (nb étab), Région (comté) Taux infestation tiques par B.b,	Caractéristiques des participants à l'inclusion Nb total, âge, antécédent ML, séropositivité	Caractéristiques des tiques retirées chez les participants inclus	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres cliniques (temps de mesure)	Résultats rapportés par les auteurs			
						Intervention	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur-p	Interprétation
Costello et coll. (1989) États-Unis	ECRA double insu contre placebo (45 médecins affiliés à un hôpital) État du Connecticut (comté du Middlesex) - Taux infestation tiques par B. burgdorferi: 29 % (6/21) selon les résultats de l'étude	Personnes de 5 ans ou plus, piquées par tique <i>I. scapularis</i> dans les 72 h précédentes, recrutées entre mai et novembre 1986 Nb total inclus : 68, mais 56 analysés - <i>Pénicilline</i> : 27 - <i>Placebo</i> : 29 Âge médian (étendue) : 37 ans (5-85) Antécédent ML : n.d. (non inclusion des participants présentant des symptômes de ML) Séropositivité à l'inclusion ³ (n, %) : - <i>Pénicilline</i> : 2 (7%) - <i>Placebo</i> : 3 (10 %)	Espèce : <i>I. scapularis</i> (retirée par le patient ou le médecin, et identifiée par le médecin)	Intervention : Pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours Comparateur : Placebo	Symptômes de la maladie de Lyme (EM, myalgie, syndrome d'allure grippal, maux de tête, paralysie de Bell, myocardite, épanchement articulaire) (6-12 mois)	0 % (0/27)	3 % (1/29) Cas d'EM survenu 14 jours après la piqûre, avec maux de tête, malaise et fatigue	n.d.	Absence de différence SS
Conclusion : Les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure qu'une prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme par pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours est plus efficace que le placebo pour prévenir l'apparition de symptômes de la ML chez des participants âgés de 5 ans ou plus piquées par tique <i>I. scapularis</i> dans les 72 h. précédentes, dans une région des États-Unis où la maladie de Lyme est endémique. Il n'y a eu de séroconversion symptomatique ou asymptomatique dans aucun des groupes. Forces de l'étude : Même espèce de tique et même espèce de Borrelia que celles rencontrées au Québec. Limites de l'étude : Pas d'information sur la comparabilité des groupes à l'inclusion; effectif limité et puissance de l'étude insuffisante pour détecter une différence SS entre les groupes; pas d'information sur le stade, la durée d'attachement et le niveau d'engorgement des tiques; absence de test statistique pour comparer les différences de résultats entre les groupes ; les patients admis à l'essai n'ont pas tous été pris en compte à la fin.									
Nadelman et coll. (2001) États-Unis	ECRA double insu contre placebo (2 hôpitaux) État de New York (comté de Westchester) - Taux infestation	Personnes ≥ 12 ans piquées par tique <i>I. scapularis</i> retirée dans les 72h précédentes, recrutées entre mai 1987 et décembre 1996 Nb total inclus : 506, mais 482 analysés ⁵	Espèce : <i>I. scapularis</i> , (identifié par un entomologiste médical) Nymphe (n, %) : 266 (55,2 %) - <i>Doxycycline</i> : 124 (52,8 %) - <i>Placebo</i> : 142 (57,5 %) Durée médiane	Intervention : Doxycycline : 2 x 100 mg en prise unique Comparateur: Placebo	Paramètre principal : EM au site de piqûre (% (n/N)) (6 semaines) - Tique de tous stades et niveaux d'engorgement	0,4 % (1/235)	3,2 % (8/247)	RRR ⁷ = 87 % (25-98) p < 0,04 ⁸	↓ SS du risque d'EM avec la doxycycline

³ Séropositivité vis-à-vis de *B. burgdorferi* définie dans l'étude par un titre en anticorps IgG ≥ 200 unités (test ELISA)

⁵ Le nombre total de personnes randomisées est de 506 (incluant 6 personnes incluses 2 fois à différentes années) ; 24 personnes randomisées (12 dans chaque groupe) ont été exclues secondairement car piquées par une tique autre que *I. scapularis* ou par une tique non identifiée ou d'espèce inconnue ; 431 personnes (89,4 %) ont complété les 3 visites de suivi (inclusion, 3 mois et 6 mois).

⁷ Calculé par les auteurs comme suit : (1-(taux d'EM dans le groupe doxycycline / taux d'EM dans le groupe placebo))x100

Auteur (année) Pays	Type d'étude (nb éab), Région (comté) Taux infestation tiques par B.b,	Caractéristiques des participants à l'inclusion Nb total, âge, antécédent ML, séropositivité	Caractéristiques des tiques retirées chez les participants inclus	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres cliniques (temps de mesure)	Résultats rapportés par les auteurs			
						Intervention	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur-p	Interprétation
	tiques par <i>B. burgdorferi</i> ⁴ : 25 % des nymphes, 50 % des adultes - 0,5-1 cas pour 1000 personnes /an	- Doxycycline : 235 - Placébo : 247 Âge médian (étendue) : - Doxycycline : 41 ans (12-82) - Placébo : 41 ans (17-77) Antécédent de ML (n, %) - Doxycycline : 22 (9,4 %) - Placébo : 24 (9,8 %) Séropositivité à l'inclusion ⁶ (n, %) - Doxycycline : 16 (6,9 %) - Placébo : 18 (7,3 %)	attachement (étendue) : - Doxycycline : 30 h (4-125) - Placébo : 31 h (4-123) Adulte femelle (n, %) : 197 (40,9 %) - Doxycycline : 100 (42,6 %) - Placébo : 97 (39,3 %) Durée médiane attachement (étendue) : - Doxycycline : 10 h (0-148) Placébo : 16 h (0-110) Larve (n, %) : 18 (3,7%) - Doxycycline : 10 (4,3 %) - Placébo : 8 (3,2 %) Adulte mâle (n, %) : 1 (0,2 %) - Doxycycline : 1 (0,4 %) - Placébo : 0 (0 %)		- Nymphe ⁹ ✓ engorgée partiellement ✓ non nourrie - Adulte femelle ⁹ ✓ engorgée partiellement ✓ non nourrie - Larve ⁹ - Adulte mâle ⁹	0,8 % (1/124) 1,3 % (1/78) 0 % (0/43) 0 % (0/100) 0 % (0/28) 0 % (0/66) 0 % (0/10) 0 % (0/1)	5,6 % (8/142) 9,9 % (8/81) 0 % (0/59) 0 % (0/97) 0 % (0/36) 0 % (0/57) 0 % (0/8) 0 % (0/0)	p < 0,04 p = 0,03 p = 1,00 p = 1,00 p = 1,00 p = 1,00 p = 1,00	
					Paramètre secondaire : EM ailleurs qu'au site de piqûre (% (n/N)) (6 semaines)	0,4 % (1/235)	0,4 % (1/247)	n.d. p = 1,00	Absence de différence SS
					Paramètre secondaire : Syndrome d'allure grippal sans EM, avec séroconversion ¹⁰ (% (n/N)) (6 semaines)	0,4 % (1/235) ¹¹	0,8 % (2/247) ¹²	n.d. p = 1,00	Absence de différence SS

⁸ Les auteurs rapportent qu'une analyse intermédiaire a été réalisée en 1992, et que pour cette raison, le seuil de significativité statistique des résultats de l'analyse finale a été porté à 0,0475 au lieu de 0,05.

⁴ Information indiquée dans la réponse des auteurs aux commentaires sur l'étude [Nadelman et Wormser, 2001]

⁶ Déterminée par immunofluorescence de 1987 à 1990, puis ELISA à partir de 1990. Vingt et un participant additionnel avaient des titres équivoques (10 dans le groupe doxycycline et 11 dans le groupe placebo). Les tests sérologiques à l'inclusion n'ont pas été effectués pour 3 participants du groupe doxycycline et 2 participants du groupe placebo.

⁹ Analyses selon le stade des tiques et leur niveau d'engorgement présentées par les auteurs dans leur tableau de résultats, mais non commentés. Toutefois, les auteurs rapportent que chez les sujets ayant reçu le placebo, les piqûres liées aux tiques nymphes étaient significativement plus susceptibles d'être associées à un EM que celles liées aux tiques adultes (8/142 (5,2 %) vs 0/97 (0%), p = 0,02).

¹⁰ Selon la méthodologie décrite par les auteurs, la preuve d'une infection par *B. burgdorferi* confirmée par des tests de laboratoire était définie par la séroconversion, elle-même définie par le passage d'un test ELISA négatif à un test ELISA positif ou équivoque, associé à la présence de bandes IgM en immunobuvardage.

¹¹ Séroconversion documentée chez ce participant par test ELISA mais pas par immunobuvardage IgM.

¹² Un participant est passé d'un résultat négatif à un résultat équivoque sur le test ELISA, et d'un résultat négatif à un résultat positif en immunobuvardage IgM. L'autre participant avait un test sérologique négatif, mais une culture sanguine positive pour *B. burgdorferi*. Les deux participants présentaient une maladie aigüe d'allure virale.

Auteur (année) Pays	Type d'étude (nb étab), Région (comté) Taux infestation tiques par B.b,	Caractéristiques des participants à l'inclusion Nb total, âge, antécédent ML, séropositivité	Caractéristiques des tiques retirées chez les participants inclus	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres cliniques (temps de mesure)	Résultats rapportés par les auteurs			
						Intervention	Comparateur	Effet (IC 95 %) valeur-p	Interprétation
Conclusion : Chez des participants de 12 ans et plus piqués par la tique <i>I. scapularis</i> et l'ayant retiré dans les 72h précédentes, la doxycycline 200 mg a été plus efficace que le placebo pour prévenir le développement d'un érythème migrant au site de piqûre après 6 semaines, dans une région des États-Unis où la maladie de Lyme est hyperendémique. Forces de l'étude : Puissance suffisante pour détecter une différence statistique entre les groupes; évaluation des tiques (espèce, sexe, stade, engorgement) par un entomologiste médical donc pas ou peu d'incertitude sur l'espèce responsable de la piqûre; évaluation de l'observance du traitement; même espèce de tique et même espèce de <i>Borrelia</i> que celles rencontrées au Québec. Limites de l'étude : Suivi court et paramètre de résultat restrictif ne permettant pas d'évaluer l'effet de la doxycycline 200 mg en prise unique pour prévenir les différentes manifestations de la ML; résultats imprécis; séroconversion en ELISA non confirmée en immunobuvardage chez le participant du groupe doxycycline ayant eu symptôme d'allure grippal sans EM; expression du résultat en RRR et non en RRA ou en NST; résultats non généralisables aux zones où le taux d'infestation des tiques et la prévalence de la ML ne sont pas aussi élevés que dans le comté de Westchester, ni aux milieux où l'identification des tiques (espèce, stade, engorgement/durée d'attachement) ne peut pas être réalisée de façon fiable.									
Shapiro et coll. (1992) États-Unis	ECRA double insu contre placebo (médecins référents leurs patients à 1 site unique) État du Connecticut (comté de New Heaven) - Taux infestation tiques par <i>B. burgdorferi</i> : 12 % (29/234) des nymphes et 28 % (23/83) des adultes selon les résultats de l'étude	Enfants ou adultes piqués par tique <i>I. scapularis</i> retirée dans les 72h précédentes, recrutés entre mai 1989 et novembre 1991 Nb total inclus : 387 (dont 15 participants inclus 2 fois car repiqués), mais 365 analysés - <i>Amoxicilline</i> : 205 (113 adultes et 92 enfants) - <i>Placebo</i> : 182 (84 adultes et 98 enfants) Âge moyen des adultes : - <i>Amoxicilline</i> : 49 ans - <i>Placebo</i> : 44 ans Âge moyen des enfants : - <i>Amoxicilline</i> : 6 ans - <i>Placebo</i> : 6 ans	<i>Espèce</i> : <i>I. scapularis</i> (méthode d'identification non précisée)	Intervention : Amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours Comparateur : Placebo	Infection symptomatique par <i>B. burgdorferi</i> (EM au site de piqûre (avec ou sans EM secondaire) ou symptômes précoces ou tardifs avec séroconversion ¹³ (6 à 12 mois)	0 % 0/192	1,2 % 2/173 (1 cas d'EM au site de piqûre par nymphe 8 jours après inclusion, et 1 cas d'EM multiples après piqûre par nymphe avec fièvre et myalgie 12 jours après l'inclusion)	RRR = 100 % (-379 à 100) p = 0,22	Absence de différence SS
Conclusion : Les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure qu'une prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme par amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours est plus efficace que le placebo pour prévenir l'infection symptomatique par <i>B. burgdorferi</i> chez des enfants ou adultes piqués par tique <i>I. scapularis</i> dans les 72 h. précédentes, dans une région des États-Unis où la maladie de Lyme est endémique. Il n'y a eu de séroconversion asymptomatique dans aucun des groupes. L'observance du traitement a été évaluée par test d'urine 7 jours après l'inclusion. Une activité antimicrobienne dans les urines a été détectée uniquement chez 42 % des participants du groupe amoxicilline. Forces de l'étude : Paramètre de résultat principal bien défini et incluant les manifestations extracutanées de la ML; évaluation de l'observance du traitement; même espèce de tique et même espèce de <i>Borrelia</i> que celles rencontrées au Québec; évaluation du stade des tiques. Limites de l'étude : Information insuffisante sur la comparabilité des groupes à l'inclusion (information uniquement sur le sexe, l'âge et le nombre de participants ayant rapporté la tique); puissance potentiellement insuffisante pour détecter une différence SS entre les groupes; pas d'information sur le stade, la durée d'attachement et le niveau d'engorgement des tiques; résultats imprécis; expression du résultat en RRR et non en RRA ou en NST; les patients admis à l'essai n'ont pas tous été pris en compte à la fin.									

Légende : Ac : anticorps; B.b. : *Borrelia burgdorferi*; coll. : collaborateurs; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; EM : érythème migrant; étab. : établissement; IC : intervalle de confiance; IF : immunofluorescence; ML : maladie de Lyme; nb : nombre; n.d. : non disponible; NS : non significatif; RC : rapport des cotes; RRR : réduction du risque relatif; SS : statistiquement significative

¹³ La séroconversion était définie par une concentration des IgM ou des IgG (test ELISA) ≥ 3 écarts-type par rapport à la moyenne des échantillons de contrôle négatifs. Tests ELISA positifs ou équivoques confirmés en immunobuvardage le cas échéant.

Tableau F.2. Résultats de la méta-analyse de Warshafsky relative à l'efficacité de la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Auteur (année) Pays	Nombre et types d'études incluses	Caractéristiques des participants Nb total	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètre clinique (temps de mesure)	Résultats rapportés par les auteurs				
					Intervention	Comparateur	Effet (IC à 95 %) valeur-p	Hétérogénéité I ² (p)	Direction de l'effet ou interprétation
Warshafsky et al. (2010) États-Unis	4 ECRA en double insu contre placebo	Participants piqués par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures précédentes dans une zone d'endémie de la ML Nb total inclus = 1082 - Intervention : 543 - Placebo : 539	Intervention : Prophylaxie post-exposition (pénicilline 1000 mg/jour, tétracycline 750 mg/jour, ou amoxicilline 750 mg/jour pendant 10 jours, ou prise unique de doxycycline 200 mg) Comparateur : Placebo	EM au site de piqûre ou manifestation clinique objective compatible avec une ML extracutanée précoce ou tardive confirmée par séroconversion (1,5 à 36 mois) (% (n/N))	0,2 % (1/543)	2,2 % (12/539)	RC = 0,084 (0,0020-0,57) p = 0,0037 NST = 49 (45-106) p = n.d. RRR = 91 % (42-100) p = n.d.	I ² = n.d. (p = 1,00 ¹⁴)	↓ SS du risque de ML avec la prophylaxie post-exposition

Légende : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; EM : érythème migrant; IC : intervalle de confiance; ML : maladie de Lyme; nb : nombre; n.d. : non disponible; NS : non significatif; NST : nombre de sujets à traiter; RC : rapport des cotes; RRR : réduction du risque relatif; SS : statistiquement significative

¹⁴ Une valeur de p > 0,1 a été utilisée pour définir l'homogénéité

Tableau F.3. Résultats d'innocuité des essais comparatifs à répartition aléatoire relatifs à la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Auteur (année)	Nb total de participants	Durée du suivi (mois)	Résultats				Remarque des auteurs
			Type d'EI	Fréquence des EI (% , n/N)		Effet (IC 95 %) valeur-p	
				Intervention	Comparateur (placébo)		
Intervention : Pénicilline 250 mg QID (âge < 9 ans) ou tétracycline 250 mg QID (âge ≥ 9 ans) pendant 10 jours							
Agre et Schwartz (1993)	179	12 à 36	Réaction allergique	0 % (0/89)	0 % (0/90)	n.d.	Aucun participant n'a développé de réaction allergique aux antibiotiques.
Intervention : Pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours							
Costello et coll. (1989)	56	6 à 12	Éruption cutanée maculo-papuleuse (rash) érythémateuse	3,7 % (1/27)	0 % (0/29)	n.d.	A l'exception d'un participant ayant développé une éruption cutanée allergique, la pénicilline a été bien tolérée.
Intervention : Doxycycline 200 mg en prise unique							
Nadelman et coll. (2001)	309	1,5	Tout type d'EI	30,1 % (47/156)	11,1 % (17/153)	p < 0,001	Bien qu'aucun EI grave n'ait été constaté, des EI reliés au traitement ont été observés plus fréquemment dans le groupe doxycycline que dans le groupe placebo (30,1 % vs 11,1 %, p<0,001). Les événements observés sont principalement des nausées (15,4 % vs 2,6 %, p<0,001) et vomissements (5,8 % vs 1,3 %, p = 0,06). La prise de doxycycline avec de la nourriture peut améliorer la tolérance de cet antibiotique, avec une diminution minime des pics de concentration sérique.
			Nausée	15,4 % (24/156)	2,6 % (4/153)	p < 0,001	
			Vomissements	5,8 % (9/156)	1,3 % (2/153)	p = 0,06	
			Gêne abdominale	7,1 % (11/156)	3,9 % (6/153)	p = 0,34	
			Diarrhée	3,8 % (6/156)	3,9 % (6/153)	p = 0,79	
			Vertiges	2,6 % (4/156)	0,7 % (1/153)	p = 0,37	
			Autres	3,8 % (6/156)	0,7 % (1/153)	p = 0,12	
Intervention : Amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours							
Shapiro et coll. (1992)	387	6 à 12	Éruptions cutanées maculo-papuleuses (rash) mineures	1,0 % (2/205)	0,0 % (0/182)	n.d.	Aucun participant n'a développé d'EI graves liés au traitement, mais 2 participants du groupe amoxicilline ont eu une éruption cutanée mineure qui pourrait être reliée au traitement

EI : effet indésirable; IC : intervalle de confiance

Tableau F.4. Résultats des études primaires sur les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans

Auteur (année) Pays	Devis étude	Participants : - Nb total inclus - Âge moyen (étendue) lors exposition doxy. / éval. dentaire - Pathologie	Traitement par doxycycline : - Poso. moyenne (étendue) - Durée moyenne (étendue) - Nb de traitement par participant	Résultats			
				Type d'EI recherché	Fréquence des EI (% , n/N) ¹⁵		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Intervention	Comparateur	
Forti et Benincori (1967) Italie	Série de cas avec évaluation transversale	- N = 25 - Enfants prématurés ayant 4 à 55 jours de vie (poids compris entre 1290 et 2360 g)/évaluation 1 an après le traitement - n.d.	- 2 mg/kg/J le 1 ^{er} jour puis 1 mg/kg/J - n.d. (6 à 17 jours) - n.d.	Coloration des dents ¹⁶	4 % (1/25)	s.o.	s.o.
Conclusion : Parmi 25 enfants nés prématurément et traités par doxycycline à l'âge de 4 à 55 jours, 1 seul a développé une légère coloration tachetée au niveau des incisives supérieures, associée à une faible fluorescence à la lumière de Wood, observée un an après le traitement. Remarques : Évaluation des dents de lait et non des dents permanentes. Forces de l'étude : Étude réalisée spécifiquement sur le sujet de la coloration visible des dents après exposition à la doxycycline chez le jeune enfant; recherches effectuées pour exclure le fait que les enfants aient été exposés à d'autres tétracyclines, y compris <i>in utero</i> . Limites de l'étude : Absence de groupe témoin ; effectif limité ; suivi court (1 an après l'exposition) ne permettant pas d'observer toutes les dents exposées car pas toutes sorties ; absence d'information sur la survenue d'une éventuelle hypoplasie de l'émail ou d'autres anomalies dentaires							
Lochary (1998) États-Unis	Étude de cohorte exposé/non exposé	- N = 30 dont 10 exposés à la doxycycline et 20 témoins non exposés - 5,1 ans (4 à 8) / 13,7 ans (11 à 19) - Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	- 30 à 200 mg/J ¹⁷ - 6,2 jours (2 à 10) ¹⁷ - n.d.	Présence et degré de coloration des dents définitives ¹⁸ reliée à la doxycycline	Analyse groupée des résultats non disponible	Analyse groupée des résultats non disponibles	p = 0,38
Conclusion : Pas de différence significative observée entre le groupe exposé à la doxycycline et le groupe non exposé en ce qui concerne l'incidence ou le degré de coloration des dents définitives. Remarques : Évaluation de la coloration des dents permanentes. Forces de l'étude : Étude réalisée spécifiquement sur le sujet de la coloration visible des dents après exposition à la doxycycline chez le jeune enfant ; la variabilité inter-examineur a été évaluée; exclusion des personnes exposées à d'autres tétracyclines. Limites de l'étude : Effectif limité et puissance potentiellement insuffisante pour mettre en évidence des différences significatives entre les groupes; aucune information n'est donnée sur la comparabilité des 2 groupes; évaluation de la coloration des dents à partir de photos et non par observation directe; fiabilité non optimale de la méthode d'évaluation de la coloration des dents (différence inter-évaluateur de 1 point sur une échelle allant de 0 à 3 pour 63 % des dents, et différence de 2 points pour 23 % des dents); posologie de doxycycline non rapportée par rapport au poids du participant.							
Poloczek	Série de cas	- N = 282	- 4 mg /kg le 1 ^{er} jour puis 2	Coloration dentaire ²⁰	1,8 % (5/282)	s.o	s.o.

¹⁵ Ou valeur moyenne du paramètre étudié (± écart-type)

¹⁶ Évaluée par observation directe et par une lampe de Wood

¹⁷ Moyenne calculée à partir des données brutes présentées par les auteurs (information manquante pour 1 participant)

¹⁸ Évaluée à partir de photos par 5 résidents en dentisterie préalablement formés, indépendants les uns des autres, et à l'insu du statut d'exposition. Utilisation d'une échelle allant de 0 à 3 où 0 = couleur normale, 1 = légère coloration, 2 = coloration modérée, 3 = coloration sévère

Auteur (année) Pays	Devis étude	Participants :	Traitement par doxycycline :	Résultats			
				Type d'EI recherché	Fréquence des EI (% , n/N) ¹⁵		Effet (IC 95 % valeur-p
					Intervention	Comparateur	
(1975) Allemagne	avec évaluation transversale ¹⁹	- 29 mois (1 mois à 12 ans) / évaluation 1 an après l'exposition à la doxycycline - Inflammation des yeux (N = 12), des oreilles (N = 173), des bronches (N = 69), de la peau (N = 12), de la cavité naso- pharyngienne (N = 276), du tube gastro-intestinal (N = 15), du système uro-génital (N = 5), ou infections fébriles généralisées (N = 41).	mg/kg les jours suivants (moyenne de 159 mg pour l'ensemble du traitement) - 5 à 8 jours - Répétition du traitement : N = 41 (3 répétitions de traitement : N = 4; 4 répétitions de traitement : N = 2)	Coloration dentaire observée par fluorescence + hypoplasie, reliées à la doxycycline	1,1 % (3/282)	s.o	s.o.
				Coloration dentaire + hypoplasie, reliées à la doxycycline, âge d'exposition : ≤ 1 an	2,4 % (2/83)		
				Coloration dentaire sans hypoplasie, âge d'exposition > 1 an et ≤ 2 ans	1,1 % (1/93)	s.o.	s.o.
				Hypoplasie de l'émail	8,5 % (24/282)	s.o.	s.o.
Conclusion : Parmi 282 enfants exposés à la doxycycline entre l'âge d'un 1 mois et 12 ans pour le traitement de différentes infections, une coloration des dents a été observée un an après le traitement chez moins de 2 % d'entre eux, et pour 3 de ces 282 participants (1,1 %), les effets dentaires constatés (coloration observée par fluorescence et hypoplasie) ont été considérés par les auteurs comme étant reliés à la doxycycline. Remarques : La doxycycline a été tolérée par l'ensemble des patients, aucun EI pouvant conduire à l'arrêt de traitement n'a été observé. Aucun des participants ayant reçu plusieurs traitements n'a présenté de coloration dentaire ou d'hypoplasie, associées à la doxycycline. Évaluation dentaire concernant les dents de lait et/ou les dents définitives. Forces de l'étude : Étude réalisée spécifiquement sur le sujet de la coloration visible des dents (avec ou sans hypoplasie) après exposition à la doxycycline chez le jeune enfant. Limites de l'étude : Absence de groupe témoin; exposition à la doxycycline après l'âge de 8 ans pour certains participants (nombre non précisé); suivi court (1 an après l'exposition) ne permettant pas d'observer toutes les dents exposées, car pas toutes sorties; aucune information sur l'observance réelle du traitement par doxycycline; pas d'information sur l'exposition à d'autres tétracyclines ou à d'autres facteurs susceptibles d'affecter la coloration des dents.							
Pöyhönen (2017) Finlande	Série de cas avec évaluation transversale	- N = 38 - 4,7 ans (0,6 à 7,9) / 14,2 ans (8,3 à 22,6) - Suspicion d'infection du SNC ²¹	- 10 mg/kg/J (8 à 10) pendant 2 à 3 jours puis 5 mg/kg/J (2,5 à 10) ²² . - 12,5 jours (2 à 28) - 37/38 ont reçu 1 traitement et 1/38 a reçu 2 traitements	Coloration des dents semblable à celle observée avec la tétracycline ²³	0 % (0/38)	s.o.	s.o.
				Hypoplasie de l'émail	0 % (0/38)	s.o.	s.o.
Conclusion : Il n'a pas été observé de coloration visible des dents définitives ni d'hypoplasie de l'émail dentaire chez 38 enfants exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans pour le traitement d'une infection du SNC suspectée. Remarques : Dose particulièrement élevée de doxycycline. Doxycycline administrée par voie IV et/ou orale. Évaluation de la coloration des dents permanentes.							

²⁰ Évaluée par examen direct de l'aspect et par mesure de fluorescence en utilisant une lampe à radiation intensifiées de 366 nm.

¹⁹ Les renseignements présentés dans l'article original ne permettent pas de déterminer le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude.

²¹ Cette indication de traitement a concerné 28 participants (74 %), les autres participants ayant un diagnostic non précisé, une hémorragie intracrânienne ou une crise d'épilepsie.

²² La dose de doxycycline a été rapportée pour 30 des 38 participants. La voie d'administration était IV puis orale pour 18 participants (46 %), uniquement orale pour 12 participants (32 %), et uniquement IV pour 9 participants (23 %).

²³ Évaluée cliniquement par un dentiste pédiatrique, et sur photo par un 2e dentiste pédiatrique indépendant du 1er.

Auteur (année) Pays	Devis étude	Participants : - Nb total inclus - Âge moyen (étendue) lors exposition doxy. / éval. dentaire - Pathologie	Traitement par doxycycline : - Poso. moyenne (étendue) - Durée moyenne (étendue) - Nb de traitement par participant	Résultats			
				Type d'EI recherché	Fréquence des EI (% , n/N) ¹⁵		Effet (IC 95 % valeur-p
					Intervention	Comparateur	
Forces de l'étude : Étude réalisée spécifiquement sur le sujet de la coloration visible des dents permanentes après exposition à la doxycycline chez le jeune enfant. Évaluation de la coloration des dents par 2 pédiatres indépendants ayant constaté les mêmes résultats. Limites de l'étude : Absence de groupe témoin ; effectif limité ; aucune information sur l'observance réelle du traitement par doxycycline; pas d'information sur l'exposition à d'autres tétracyclines ou à d'autres facteurs susceptibles d'affecter la coloration des dents.							
Todd (2015) États-Unis	Étude de cohorte exposé/ non exposé	- N = 271 dont 58 exposés à la doxycycline avant 8 ans et 213 témoins non exposés - Groupe doxycycline : 4,5 ans (0,2 à 7,9) / 9,8 ans (8,1 à 15,6); groupe témoin : s.o. / 11,8 ans (8,0 à 16,9) - Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	- 2,3 mg/kg/dose (0,3 à 2,9) BID ²⁴ - 7,3 jours (1 à 10) - 1,8 traitement en moyenne par participant (n.d.)	Coloration des dents semblable à celle observée avec la tétracycline ²⁵	0 % (0/58)	0 % (0/213)	n.d. (0% - 5%) n.d.
				Hypoplasie de l'émail	3,4 % (2/58)	3,8 % (8/213)	RP brut : 0,92 (0,2; 4,2), p = 1,0 RP ajusté ²⁶ : 1,6 (0,2; 13,5), p = 0,65
				Teinte des dents ²⁷	9,5 (± 2,5 ²⁸)	9,0 (± 2,3 ²⁸)	p = 0,20
				Fluorose	8,6 % (5/58)	13,1 % (28/213)	RP brut : 0,66 (0,3; 1,6), p = 0,35 RP ajusté ²⁶ : 0,86 (0,4; 2,0), p = 0,72
Conclusion : Chez 58 enfants traités par doxycycline avant l'âge de 8 ans pour la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, aucune coloration visible des dents définitives n'a été observée, et il n'y a pas eu de différence significative entre ce groupe d'enfants exposés à la doxycycline et un groupe d'enfants non exposés en ce qui concerne la teinte des dents, et la survenue d'une hypoplasie de l'émail dentaire ou d'une fluorose. Remarques : Évaluation de la coloration des dents permanentes. Différence significative entre les groupes concernant l'âge au moment de l'examen dentaire : différence moyenne de 2,1 ans (écart-type : 2,1 ans, p = <0,001). Pas de corrélation entre d'une part la durée du traitement par doxycycline et d'autre part la proportion de dents avec hypoplasie de l'émail (r = - 0,001) ou la teinte moyenne des dents (r = 0,07) (même conclusion après ajustement selon l'âge lors de l'examen dentaire). Forces de l'étude : Étude réalisée spécifiquement sur le sujet de la coloration visible des dents après exposition à la doxycycline chez le jeune enfant. Présence d'un groupe témoin; évaluation de la coloration des dents à l'insu du statut d'exposition des participants par plusieurs dentistes préalablement formés; analyse des données relatives aux dents qui étaient en cours de calcification au moment de l'exposition à la doxycycline; vérification que les enfants n'avaient pas été exposés à d'autres tétracyclines. Pas de différence significative entre les groupes concernant les pratiques d'hygiène orale, la consommation de boissons colorées, et l'usage de tabac (y compris après ajustement des résultats selon l'âge à l'examen dentaire). Limites de l'étude : Puissance potentiellement insuffisante pour mettre en évidence des différences significatives entre les groupes; possibilité d'une variabilité inter-évaluateur (non évaluée par les auteurs de l'étude) concernant les résultats de l'examen dentaire ; aucune information sur l'observance réelle du traitement par doxycycline							
Volovitz (2007) Israël	Cohorte exposé/ non exposé	- N = 61 dont 31 dans le groupe exposé à la doxycycline et 30 dans le groupe témoin	- 4 mg/kg BID le premier jour suivi d'une dose de 2 mg/kg/J pendant 9 jours (s.o.). - 10 jours au total (s.o.)	Coloration permanente des dents ²⁹	0 % (0/31)	0 % (0/30)	n.d.
				Coloration blanche	44 % (11/25)	33,3 % (10/30)	p = 0,58

²⁴ Voie orale dans 98 % des cas.

²⁵ Évaluée cliniquement par 5 dentistes à l'insu de l'exposition, préalablement formés à la reconnaissance des signes typiques de coloration des dents liée aux tétracyclines

²⁶ Ajustement selon l'âge à l'examen dentaire

²⁷ Évaluée par spectrophotomètre. La teinte des dents pouvait varier entre 1 (teinte la plus claire) et 16 (teinte la plus foncée).

²⁸ Valeur de l'écart-type mentionnée par les auteurs dans le texte, mais dans le tableau III de l'article correspondant, les écart-types sont respectivement de 2,6 et 2,5

²⁹ Évaluée par inspection visuelle réalisée par un dentiste pédiatrique

Auteur (année) Pays	Devis étude	Participants :	Traitement par doxycycline :	Résultats			
				Type d'EI recherché	Fréquence des EI (% , n/N) ¹⁵		Effet (IC 95 % valeur-p)
					Intervention	Comparateur	
		- Nb total inclus - Âge moyen (étendue) lors exposition doxy. / éval. dentaire - Pathologie	- Poso. moyenne (étendue) - Durée moyenne (étendue) - Nb de traitement par participant	des dents non reliée à la doxycycline			
		- Groupe doxycycline : 4,1 ans (2 à 7,7) / 10,4 ans (8 à 16); groupe témoin : s.o. / 10,0 (8 à 13,5) - Asthme atypique réfractaire, avec suspicion d'infection liée <i>M pneumoniae</i>	- 2 traitements en moyenne (ÉT : 1,1) par participant	Teinte des dents ³⁰	Nuances 3 à 5/16 : 28 % (7/25) Nuances 6 à 11/16 : 72 % (18/25) Nuances 12 à 16/16 : 0 % (0/25)	Nuances 3 à 5/16 : 20 % (6/30) Nuances 6 à 11/16 : 80 % (24/30) Nuances 12 à 16/16 : 0 % (0/30)	p =0,53 n.d. n.d.
Conclusion : Chez 31 enfants traités par doxycycline avant l'âge de 8 ans pour un asthme atypique réfractaire avec suspicion d'infection par <i>M. pneumoniae</i>, aucune coloration visible des dents définitives n'a été observée, et il n'y a pas eu de différence significative entre ce groupe d'enfants exposés à la doxycycline et un groupe d'enfants non exposés en ce qui concerne la proportion de participants avec teinte claire. Aucune teinte particulièrement foncée (nuance 12 à 16/16) n'a été observée. Remarques : Évaluation de la coloration des dents permanentes. Pas de différence significative entre les groupes concernant l'âge au moment de l'examen dentaire, l'âge au début de l'asthme, les pratiques d'hygiène orale, la survenue d'une jaunisse néonatale, la survenue antérieure d'un traumatisme dentaire, ou la consommation excessive de boissons colorées. Absence de différence entre les groupes concernant la présence d'une coloration blanche des dents non reliée à la doxycycline (p = 0,53). La plupart des enfants ont reçu la doxycycline avant l'âge de 4 ans (21/30). Pas de différence concernant la teinte des dents entre les enfants traités par doxycycline avant ou après 4 ans. Forces de l'étude : Étude réalisée spécifiquement sur le sujet de la coloration visible des dents permanentes après exposition à la doxycycline chez le jeune enfant. Présence d'un groupe témoin; évaluation de la coloration des dents par un dentiste pédiatrique à l'insu du statut d'exposition des participants ; études des variables potentiellement confusionnelles. Limites de l'étude : Effectifs limités, puissance statistique potentiellement insuffisante pour mettre en évidence des différences significatives entre les groupes ; les résultats concernant la teinte des dents sont donnés uniquement pour 25 des 31 participants exposés à la doxycycline, aucune information n'est donnée concernant les 6 autres participants; absence d'information sur l'éventuelle exposition à d'autres tétracyclines							

Légende : doxy : doxycycline; coeff. : coefficient ; EI : effets indésirables; ÉT : écart-type; éval. : évaluation; IC : intervalle de confiance; IV : intraveineuse; nb. : nombre; n.d. : non disponible; poso : posologie; r : coefficient de corrélation; RP : ratio de prévalence; SNC : système nerveux central; s.o. : sans objet

³⁰ Évaluée à partir du Lumin Vacuum Shade Guide qui comporte 16 nuances de dents allant du plus clair (blanc) ou plus foncé (gris).

Tableau F.5. Résultats des études primaires sur les effets indésirables de la doxycycline chez l'enfant exposé *in utero*

Auteur (année) Pays	Devis étude	Nb total de participants inclus	Caractéristiques du traitement par doxycycline	Type de malformation congénitale ³¹	Résultats		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Fréquence des malformations (n/N)		
					Intervention	Comparateur	
Cooper (2008) États-Unis	Étude de cohorte exposés/non exposés	N = 30 049 enfants soit : • 26 649 enfants exposés <i>in utero</i> à des antibiotiques dont 1843 à la doxycycline uniquement • 3 400 enfants non exposés <i>in utero</i> à des antibiotiques	Dose moyenne de 194 mg/J (médiane 200 mg) Durée moyenne : 9,6 jours (médiane 10 jours) Exposition à tout moment de la grossesse	Malformations congénitales majeures (tous types) :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois lunaires de grossesse	42/1691	102/3400	RRa ³² = 0,85 (0,59 ; 1,23),
				- exposition à tout moment de la grossesse	46/1843	102/3400	RRa ³² = 0,84 (0,59;1,19)
				Cardiaques :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois lunaires de grossesse	15/1691	37/3400	RRa ³² = 0,86 (0,47;1,57)
				- exposition à tout moment de la grossesse	17/1843	37/3400	RRa ³² = 0,87 (0,49;1,53)
				Musculo-squelettique :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois lunaires de grossesse	12/1691	26/3400	RRa ³² = 0,94 (0,47;1,88)
				- exposition à tout moment de la grossesse	13/1843	26/3400	RRa ³² = 0,89 (0,45;1,75)
				Génito-urinaire :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois lunaires de grossesse	4/1691	17/3400	RRa ³² = 0,45 (0,15;1,34)
				- exposition à tout moment de la grossesse	4/1843	17/3400	RRa ³² = 0,42 (0,14;1,26)
				Gastro-intestinal :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois lunaires de grossesse	3/1691	18/3400	RRa ³² = 0,35 (0,10;1,20)
				- exposition à tout moment de la grossesse	3/1843	18/3400	RRa ³² = 0,34 (0,10;1,15)
				SNC :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois lunaires de grossesse	4/1691	10/3400	RRa ³² = 0,87 (0,27;2,78)
				- exposition à tout moment de la grossesse	4/1843	10/3400	RRa ³² = 0,80 (0,25;2,55)
				Orofacial :			
				- exposition pendant les 4 premiers mois	5/1691	4/3400	RRa ³² = 2,96

³¹ Ou autre paramètre clinique évalué le cas échéant

³² Rapport de risques ajusté sur les variables confusionnelles potentielles suivantes : année lors de l'accouchement, âge maternel, race, résidence en zone rurale, quartile de revenu, maladies maternelles chroniques (hypertension, épilepsie, drépanocytose, asthme, maladie rénale, maladie néoplasique, maladie cardiovasculaire autre que l'hypertension et le diabète, infection par le VIH, mucoviscidose, maladies auto-immunes, maladie mentale chronique, obésité, migraine, maladie de Crohn, transplantation d'organe, rectocolite hémorragique), et accouchement dans un hôpital avec une unité de niveau III pour les soins intensifs néonataux.

Auteur (année) Pays	Devis étude	Nb total de participants inclus	Caractéristiques du traitement par doxycycline	Type de malformation congénitale ³¹	Résultats		
					Fréquence des malformations (n/N)		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Intervention	Comparateur	
				lunaires de grossesse - exposition à tout moment de la grossesse	6/1843	4/3400	(0,75; 11,67) RRa ³² = 2,79 (0,77 ; 10,19)
Conclusion : Dans cette étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données Medicaid du Tennessee, et ayant inclus 30 049 enfants nés entre 1985 et 2000 dont 1 843 ont été exposés <i>in utero</i> à la doxycycline, les analyses multivariées n'ont pas fourni de preuve d'augmentation du risque global de malformations congénitales chez les enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline au cours des 4 premiers mois lunaires de grossesse ou à tout moment de la grossesse, par rapport à des enfants n'ayant eu aucune exposition fœtale à des antibiotiques. Il n'a également pas été observé d'augmentation du risque de malformations spécifiques aux organes suivants : cardiovasculaire, génito-urinaire, système nerveux central, gastrointestinale, ou musculosquelettique. Une augmentation supérieure à 2 du risque d'anomalie orofaciale a été constatée avec la doxycycline, mais la différence avec le groupe non exposé n'a pas été statistiquement significative. Remarques : Les auteurs indiquent qu'on ne peut pas exclure une augmentation du risque pour certains types spécifiques d'anomalies congénitales, et que des études complémentaires sont nécessaires sur ce point. Forces de l'étude : Cohorte de grande taille; puissance suffisante pour détecter une augmentation d'un facteur 2 du risque de malformation de tout type; exposition aux médicaments renseignée grâce aux fichiers de pharmacie de Medicaid ; tous les cas de malformations potentiels ont été confirmés après revue du dossier médical, et selon la définition du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program; réalisation d'analyses multivariées ayant inclus plusieurs prédicteurs d'anomalies congénitales. Limites de l'étude : Puissance potentiellement insuffisante pour détecter une augmentation significative du risque de malformation selon le type d'organe impliqué ou pour certains types de malformations spécifiques; non prise en compte de certaines variables confusionnelles potentielles telles que la consommation d'alcool, la prise d'acide folique, l'exposition à des substances chimiques tératogènes ou l'indication d'usage de la doxycycline ; absence d'information sur l'observance réelle du traitement par doxycycline par la mère; doutes sur la généralisabilité des résultats car population Medicaid (toutefois Medicaid couvre 50 % des naissances au Tennessee); les résultats concernant les malformations orofaciales sont imprécis car les intervalles de confiance sont très larges.							
Czeizel (1997) Hongrie	Étude cas- témoins	N = 51 319 enfants soit : • 32 804 sans anomalie congénitale parmi lesquels 63 (0,19 %) ont été exposés <i>in utero</i> à la doxycycline • 18 515 avec anomalie congénitale parmi lesquels 56 (0,30 %) ont été exposés <i>in utero</i> à la	Dose : 100 mg BID le 1 ^{er} jour puis 100 mg / J pour la majorité des participants Durée : 6 à 14 jours pour la majorité des participants Exposition à tout moment de la grossesse	Toute malformation congénitale ³³ - exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse - exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,8 (0,7 ; 5,0), p ³⁵ = 0,22 RC ³⁴ = 1,6 (1,0 ; 2,4), p ³⁵ = 0,03
				Anomalie du tube neural - exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse - exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 3,0 (0,1;73,7), p ³⁵ = 0,38 RC ³⁴ = 9,0 (0,5 ; 167,2), p ³⁵ = 0,07
				Fente labiale / du palais - exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,0 (0,1;16,0), p ³⁵ = 0,92

³³ Dix types d'anomalies congénitales ont été évaluées : 1-Anomalie du tube neural; 2-fente labiale/palatine; 3-malformations cardiovasculaires; 4-atrésie ou sténose de l'œsophage; 5- hypospadias; 6-cryptorchidie; 7-polydactylie/syndactylie; 8-pied bot; 9-autre anomalie isolée; 10 – malformations multiples

³⁴ Rapport des cotes avec appariement sur 3 variables : sexe, semaine de naissance, et quartier de résidence des parents

³⁵ Valeur de p associée à la régression logistique conditionnelle (et non au rapport des cotes) pour cas appariés, avec ajustement sur l'âge de la mère et sur l'usage d'autres médicaments

Auteur (année) Pays	Devis étude	Nb total de participants inclus	Caractéristiques du traitement par doxycycline	Type de malformation congénitale ³¹	Résultats		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Fréquence des malformations (n/N)		
					Intervention	Comparateur	
		doxycycline		- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 4,0 (0,9;18,8), p ³⁵ = 0,07
				Malformations cardiaques			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,0 (0,1; 16,0), p ³⁵ = 0,99
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,3 (0,5; 3,5), p ³⁵ = 0,57
				Atrésie ou sténose de l'oesophage			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,0 (0,0 ; 50,4) p ³⁵ = n.d.
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,0 (0,1;7,1), p ³⁵ = 0,92
				Hypospadié			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 3,0 (0,1;28,8), p ³⁵ = 0,33
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 2,7 (0,7; 10,1), p ³⁵ = 0,13
				Cryptorchidie			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 3,0 (0,1; 73,7), p ³⁵ = 0,32
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,3 (0,3; 6,0), p ³⁵ = 0,55
				Polydactylie/syndactylie			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 3,0 (0,1; 73,7), p ³⁵ = 0,33
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 2,0 (0,4; 10,9), p ³⁵ = 0,40
				Pied bot			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 1,0 (0,1 ; 16,0), p ³⁵ = 0,97
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 3,0 (0,6; 14,9), p ³⁵ = 0,16
				Autre anomalie isolée			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 2,0 (0,2 ; 22,1), p ³⁵ = 0,55
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 0,6 (0,2; 1,5),

Auteur (année) Pays	Devis étude	Nb total de participants inclus	Caractéristiques du traitement par doxycycline	Type de malformation congénitale ³¹	Résultats		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Fréquence des malformations (n/N)		
					Intervention	Comparateur	
							p ³⁵ = 0,28
				Malformations multiples			
				- exposition pendant les 2 ^e ou 3 ^e mois de grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 0,3 (0,0; 8,2), p ³⁵ = 0,33
				- exposition à tout moment de la grossesse	s.o.	s.o.	RC ³⁴ = 2,1 (0,9; 5,6), p ³⁵ = 0,63
Conclusion : Dans cette étude cas-témoin réalisée à partir des données du Hungarian Case-Control Surveillance of Abnormalities (1980-1992), et selon les analyses de régression logistique conditionnelle pour données appariées avec ajustement sur l'âge maternel et l'utilisation d'autres médicaments, l'exposition à la doxycycline au cours de la grossesse (quel qu'en soit le moment) a été associée à une augmentation statistiquement significative des malformations congénitales de tous types. Toutefois, l'augmentation n'est pas statistiquement significative lorsque l'analyse est limitée aux expositions ayant eu lieu au cours du 2^e ou du 3^e mois de grossesse. Dans les analyses en sous-groupe selon le type de malformations congénitales, il n'a pas été observé d'augmentation statistiquement significative des malformations en lien avec l'exposition à la doxycycline. Forces de l'étude : Cohorte de grande taille; l'exposition professionnelle à des tératogènes a été recherchée Limites de l'étude : Données médicales concernant les mères et données relatives à l'exposition aux médicaments obtenues principalement à partir d'un questionnaire rempli par les mères, donc biais de mémoire potentiel; faible nombre d'événements dans les analyses en sous-groupes donc puissance potentiellement insuffisante pour mettre en évidence des différences significatives; résultats en sous-groupe selon le type de malformations sont très imprécis car les intervalles de confiance sont très larges; RC apparié sur 3 variable mais absence d'ajustement sur d'autres variables confusionnelles potentielles (âge de la mère, consommation d'autres médicaments...); RC et analyses de régression logistique non ajustés sur des variables confusionnelles potentielles telles que la consommation d'alcool, le tabagisme, la prise d'acide folique, ou l'indication d'usage de la doxycycline.							
Horne (1980) États-Unis	Série de cas	N = 43 enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline (/81 femmes enceintes suivies pendant l'étude)	Dose : 100 mg/J si poids = 120 livres; 200 mg/J si poids entre 120 et 160 livres, et 300 mg/J si poids > 160 livres Durée : 10 jours Exposition au début du 1 ^{er} trimestre	Anomalie congénitale (tout type) pouvant être attribuée à la doxycycline	0/43	s.o.	s.o.
Conclusion : Chez 43 enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline au début du 1^{er} trimestre, il n'a pas été observé d'anomalie congénitale rapportée par la mère 1 an après la naissance. Limites de l'étude : Effectif limité; absence de groupe témoin							
Kazy (2007) Hongrie	Étude de cohorte exposé/non exposé	N = 38 151 enfants sans anomalie congénitale, soit : • 78 exposés <i>in utero</i> à la doxycycline • 38 073 non	Dose : 200 mg le 1 ^{er} jour et 100 mg les jours suivants Durée moyenne : 6 jours	Âge gestationnel moyen à la naissance en semaines (exposition à tout moment de la grossesse)	39,8 ± 2,0	39,4 ± 2,0	p = 0,08
				Poids moyen à la naissance en g. (exposition à tout moment de la grossesse)	3309 ± 598	3276 ± 511	p = 0,70
				Taux de naissance prématurée	3,8 %	9,2 %	RCA ³⁶ = 0,4 (0,1; 1,4)

³⁶ Aucune information mentionnée par les auteurs concernant les variables utilisées pour l'ajustement

Auteur (année) Pays	Devis étude	Nb total de participants inclus	Caractéristiques du traitement par doxycycline	Type de malformation congénitale ³¹	Résultats		
					Fréquence des malformations (n/N)		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Intervention	Comparateur	
		exposés <i>in utero</i> à la doxycycline	Moment d'exposition : 34,6 % au cours du 1 ^{er} trimestre	Taux d'enfants nés avec un petit poids	6,4 %	5,7 %	RCA ³⁶ = 1,2 (0,5; 1,8)
Conclusion : Dans cette étude réalisée à partir des données du Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (1980 à 1996) et ayant inclus 38 151 enfants nés sans anomalie congénitale, il n'a pas été observé de différence significative entre les enfants <i>exposés in utero</i> à la doxycycline et ceux non exposés en ce qui concerne l'âge gestationnel et le poids moyen à la naissance, le taux de naissance prématurée et le taux d'enfants nés avec un petit poids. Remarque : Les auteurs concluent que, dans cette étude, l'exposition à la doxycycline a été associée à un âge gestationnel plus grand et à un plus faible taux de naissances prématurées. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les enfants exposés et ceux non exposés <i>in utero</i> à la doxycycline. Limites de l'étude : Résultats publiés dans une lettre à l'éditeur, absence de détails concernant la méthodologie et les analyses statistiques effectuées.							
Muanda (2017) Canada (Qc)	Étude de cohorte exposés / non exposés	N = 139 938 grossesses soit : • 15 469 exposés <i>in utero</i> à des antibiotiques dont 164 à la doxycycline uniquement • 124 469 non exposés <i>in utero</i> à des antibiotiques	Dose : n.d. Durée : n.d. Exposition au cours du 1 ^{er} trimestre de grossesse uniquement	Malformations congénitales majeures (tous types)	23/164	12225/124469	RCA ³⁷ = 1,46 (0,93; 2,28)
				SNC	1/164	725/124469	RCA ³⁷ = 1,00 (0,14; 6,94)
				Yeux, oreille, visage et cou	1/164	735/124469	RCA ³⁷ = 1,02 (0,14; 7,54)
				Système circulatoire	9/164	2817/124469	RCA ³⁷ = 2,38 (1,21; 4,67)
				Système respiratoire	1/164	565/124469	RCA ³⁷ = 1,31 (0,18; 9,34)
				Système digestif	1/164	1099/124469	RCA ³⁷ = 0,62 (0,09; 4,50)
				Système génital	2/164	1150/124469	RCA ³⁷ = 1,33 (0,31; 5,64)
				Système urinaire	1/164	937/124469	RCA ³⁷ = 0,80 (0,11; 5,84)
				Système musculosquelettique	11/164	4856/124469	RCA ³⁷ = 1,72 (0,93; 3,21)
				Malformations cardiaques	8/164	2416/124469	RCA ³⁷ = 2,46 (1,21; 4,99)
				Malformations septales ventriculaire/atriales	8/164	1868/124469	RCA ³⁷ = 3,19 (1,57; 6,48)
				Craniosynostose	0/164	633/124469	RCA ³⁷ = s.o.
				Fente palatine	0/164	194/124469	RCA ³⁷ = s.o.

³⁷ Le RC a été ajusté pour les variables suivantes : âge maternel au 1^{er} jour de gestation, statut marital de la femme, perception d'aides sociales pendant la grossesse, année calendaire lors de l'accouchement, sexe de l'enfant, niveau d'éducation (≤ 12 ans ou > 12 ans), zone de résidence au 1^{er} jour de gestation (rural ou urbain), présence de comorbidités maternelles chroniques, endométriose et infection maternelle, recours aux services de santé l'année précédant la grossesse.

Auteur (année) Pays	Devis étude	Nb total de participants inclus	Caractéristiques du traitement par doxycycline	Type de malformation congénitale ³¹	Résultats		Effet (IC 95 %) valeur-p
					Fréquence des malformations (n/N)		
					Intervention	Comparateur	
Conclusion : Dans cette étude de cohorte rétrospective effectuée à partir de la cohorte des grossesses du Québec (1998 à 2009), et ayant inclus 139 938 enfants nés vivant d'une mère couverte par le régime public d'assurance médicament, l'exposition <i>in utero</i> à la doxycycline au cours du 1^{er} trimestre de grossesse a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations du système circulatoire, de malformations cardiaques et de malformations septales. Il n'a pas été observé d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations concernant d'autres organes, ni du risque de malformations congénitales majeures tous types confondus. Forces de l'étude : Cohorte de grande taille; réalisations d'analyses ajustées selon plusieurs variables confusionnelles potentielles; exposition aux médicaments renseignée à partir des données de délivrance; exclusion des grossesses exposées à des médicaments connus tératogènes, ou à de multiples antibiotiques ou anti-infectieux. Limites de l'étude : Absence d'ajustements liés aux comparaisons multiples effectuées, pouvant à l'origine de résultats faussement positifs; puissance insuffisante pour mettre en évidence une association concernant les malformations congénitales pour certains types d'organes; pas d'information sur dose et durée de traitement par doxycycline; non prise en compte de certaines variables confusionnelles potentielles telles que la consommation d'alcool, le tabagisme, la prise d'acide folique, l'exposition à des substances chimiques tératogènes ou l'indication d'usage de la doxycycline; doute sur la généralisabilité des résultats aux femmes ayant une assurance médicament privée; absence d'information sur l'usage réel des traitements prescrits							
Muanda (2017) Canada (Qc)	Étude cas- témoin	N= 95 722 grossesses soit • 8 702 cas d'avortements spontanés avant la 20 ^e semaine, dont 36 exposés à la doxycycline, • 87 020 grossesses témoins appariées sur l'âge gestationnel et l'année de grossesse (nb exposé à la doxy n.d.)	Dose : n.d. Durée : n.d. Exposition entre le 1 ^{er} jour de gestation et la date index ou avant la grossesse si le traitement se prolongeait au- delà de la date index	Avortement spontané avant la 20 ^e semaine de grossesse	s.o.	s.o.	RCA ³⁸ = 2,81 (1,93-4,10)
Conclusion : Dans cette étude cas-témoin réalisée à partir de la cohorte des grossesses du Québec (1998 à 2009) et ayant inclus 95 722 grossesses, l'exposition à la doxycycline entre le 1^{er} jour de grossesse et la date index a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortements spontanés avant la 20^e semaine de grossesse. Force de l'étude : Taille d'échantillon importante; recueil prospectif des données liées aux avortements spontanés; exposition fiable basée sur données de prescriptions enregistrées dans base de données; ajustement pour comparaisons multiples Limites de l'étude : Pas d'information sur dose et durée de traitement par doxycycline; pas de prise en compte possible de certaines variables confusionnelles potentielles telles la consommation de tabac ou d'alcool, l'usage d'acide folique, l'indice de masse corporelle ou des facteurs alimentaires ; absence d'information sur l'usage réel des traitements prescrits ; puissance insuffisante pour certaines des analyses en sous-groupe; malgré les analyses de sensibilité réalisées, il peut y avoir un rôle confusionnel potentiel lié à la sévérité de l'infection dans la survenue de l'avortement spontané; doute sur la généralisabilité des résultats aux femmes ayant une assurance médicament privée.							

³⁸ RC ajusté pour les variables suivantes pour 3 périodes : 1/ Période 1 = au premier jour de gestation; variables = âge maternel, lieu de résidence [urbain vs rural], reçu d'aide sociale au cours de la grossesse, niveau d'éducation en années [≤ 12 vs > 12] et statut marital; 2/Période 2 = au cours de l'année précédant la grossesse jusqu'à la date index ; variables = diagnostic du clinicien ou prescription remplie pour des médicaments associés à des comorbidités maternelles chroniques [dépression, asthme, diabète, hypertension chronique, désordre thyroïdien, épilepsie, endométriose, malformations utérines, arthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé], diagnostic médical d'infection maternelle [infections urinaires, infection des voies respiratoires, vaginose bactérienne et infections transmises sexuellement], utilisation d'autres agents anti-infectieux; et 3/ Période 3 = au cours de l'année précédant la grossesse ; variables = utilisation des services de santé, antécédent d'avortement planifié et spontané.

ANNEXE G - Recommandations issues des guides de pratiques cliniques sélectionnés concernant la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

AMÉRIQUE DU NORD			EUROPE	
IDSA 2006 (États-Unis) Qualité faible (score 47 %)	ILADS 2014 (États-Unis) Qualité modérée (score 58 %)	Reb Book® 2018 (États-Unis) Qualité : non évaluée	SAD 2017 (Allemagne) Qualité modérée (score 57 %)	HAS 2018 (France) Qualité modérée (score 73%)
1. The best currently available method for preventing infection with <i>B. burgdorferi</i> and other <i>Ixodes</i> species–transmitted pathogens is to avoid exposure to vector ticks. If exposure to <i>I. scapularis</i> or <i>I. pacificus</i> ticks is unavoidable, measures recommended to reduce the risk of infection include the use of both protective clothing and tick repellents, checking the entire body for ticks daily, and prompt removal of attached ticks before transmission of infection can occur (B-III). 2. For prevention of Lyme disease after a recognized tick bite, routine use of antimicrobial prophylaxis or serologic testing is not recommended (E-III). A single dose of doxycycline may be offered to adult patients (200 mg dose) and to children ≥ 8 years of age (4 mg/kg up to a maximum dose of 200 mg) (B-I) when <i>all</i> of the following circumstances exist: – (a) the attached tick can be reliably identified as an adult or nymphal <i>I. scapularis</i> tick that is estimated to have been attached for ≥ 36 h on the basis of the degree of engorgement of the tick with blood or of certainty about the time of exposure to the tick; – (b) prophylaxis can be started within 72 h of the time that the tick was removed; – (c) ecologic information indicates that the local rate of infection of these ticks with <i>B. burgdorferi</i> is $\geq 20\%$; – and (d) doxycycline treatment is not contraindicated. The time limit of 72 h is suggested because of the absence of data on the efficacy of chemoprophylaxis for tick bites following tick removal after longer time intervals. Infection of $\geq 20\%$ of ticks with <i>B. burgdorferi</i> generally occurs in parts of New England, in parts of the mid-Atlantic States, and in parts of Minnesota and Wisconsin, but not in most other locations in the United States. Whether use of antibiotic prophylaxis after a tick bite will reduce the incidence of HGA or babesiosis is unknown.	Recommendation 1a : Clinicians should not use a single 200 mg dose of doxycycline for Lyme disease prophylaxis (Recommendation, very low quality evidence). <i>Role of patient preferences :</i> Low: The relative trade-offs between risks and benefits are clear enough that most patients will place a high value on avoiding a seronegative state and its attendant delays in diagnosis and treatment Recommendation 1b : Clinicians should promptly offer antibiotic prophylaxis for known <i>Ixodes</i> tick bites in which there is evidence of tick feeding, regardless of the degree of tick engorgement or the infection rate in the local tick population. The preferred regimen is 100–200 mg of doxycycline, twice daily for 20 days. Other treatment options may be appropriate on an individualized basis (Recommendation, very low-quality evidence). <i>Role of patient preferences :</i> Moderate: Most patients will place a high value on preventing chronic illness. However, some patients will value avoiding unnecessary antibiotics and prefer to not treat a tick bite prophylactically. Hence, treatment risks, benefits and options should be discussed with the patient in the context of	Chemoprophylaxis. In areas of high endemicity (the coastal northeast), where 30% to 50% of <i>I. scapularis</i> ticks harbor <i>B. burgdorferi</i>, the overall risk of Lyme disease following a recognized tick bite is no higher than 3%. After a high-risk deer tick bite, defined as an engorged tick that has fed for >72 hours, the risk of infection may be 25% in an area with hyperendemic disease. The risk is extremely low after brief attachment, defined as <36 hours (eg, a flat, nonengorged deer tick is found). Testing of the tick for spirochete infection has a poor predictive value and is not recommended. Studies of doxycycline prophylaxis have been conducted in adults and older children (12 years). In areas of high risk, a single prophylactic 200-mg dose (or 4.4 mg/kg for children weighing less than 45 kg) of doxycycline can be used in children of any age to reduce the risk of acquiring Lyme disease after the bite of an infected <i>I. scapularis</i> tick. Benefits of prophylaxis may outweigh risks when the tick is engorged (ie, has been attached for at least 36 hours based on exposure history) and prophylaxis can be started within 72 hours of tick removal.	According to an American study, the risk of infection after a tick bite can be reduced through a one-time prophylactic administration of 200 mg of doxycycline (87% effectiveness). The results, however, should be interpreted with caution since only one follow-up check took place after 6 weeks. Thus no statement can currently be made as to whether this is sufficiently effective with regard to a late infection. In light of the low risk of infection, doxycycline would have to be administered unnecessarily many times in order to prevent a potential infection. According to projections of infection risk in endemic areas, 40–125 prophylaxes would have to be taken in order to prevent 1 infection. Impact on the intestinal flora and a possible development of resistance through frequent prophylaxis is conceivable. Therefore, oral doxycycline prophylaxis in Europe is not recommended. [...] Local or systemic prophylactic antibiotic treatment after a tick bite is not recommended. (Consensus:	Depuis la conférence de consensus de 2006, peu d'études ont été réalisées sur le traitement post piqûre. Une méta analyse parue en 2011 a été réalisée avec les 4 études randomisées contre placebo disponibles. Les résultats seraient en faveur d'un traitement antibiotique post exposition avec un OR à 0,084. Cependant les 4 études incluses sont hétérogènes avec des molécules, durées et suivis différents. Il est donc difficile d'en tirer une conclusion. La seule étude de bonne qualité positive a comparé la doxycycline en monodose contre placebo aux Etats-Unis. Cette étude est difficilement transposable en Europe étant donné l'écologie différente, et surtout la zone de forte endémie dans laquelle l'étude a été réalisée. [...] <i>Conduite à tenir en cas de piqûre:</i> L'abstention thérapeutique avec une surveillance rapprochée est recommandée à la condition expresse de l'absence d'érythème migrant ou d'autres symptômes liés à des MVT. - Aucun risque infectieux supplémentaire n'a été démontré chez la femme enceinte. - Aucun risque infectieux supplémentaire n'a été démontré chez l'enfant de moins de 8 ans.

AMÉRIQUE DU NORD			EUROPE	
IDSA 2006 (États-Unis) Qualité faible (score 47 %)	ILADS 2014 (États-Unis) Qualité modérée (score 58 %)	Reb Book® 2018 (États-Unis) Qualité : non évaluée	SAD 2017 (Allemagne) Qualité modérée (score 57 %)	HAS 2018 (France) Qualité modérée (score 73%)
Doxycycline is relatively contraindicated in pregnant women and children <8 years old. The panel does not believe that amoxicillin should be substituted for doxycycline in persons for whom doxycycline prophylaxis is contraindicated because of the absence of data on an effective short-course regimen for prophylaxis, the likely need for a multiday regimen (and its associated adverse effects), the excellent efficacy of antibiotic treatment of Lyme disease if infection were to develop, and the extremely low risk that a person with a recognized bite will develop a serious complication of Lyme disease (D-III). Prophylaxis after I. pacificus bites is generally not necessary, because rates of infection with B. burgdorferi in these ticks are low in almost the entire region in which the tick is endemic. However, if a higher infection rate were documented in specific local areas (≥20%), prophylaxis with single-dose doxycycline would be justified if the other criteria mentioned above are met. Protective immunity produced by the recombinant OspA Lyme disease vaccine is not long lasting. A history of having received the vaccine should not alter the recommendations above, because it is unlikely that previous vaccinations will still have a protective effect against Lyme disease. Similarly, it should not be assumed that having had a prior episode of early Lyme disease will provide protection against developing B. burgdorferi infection if a bite occurs from another infected tick. 3. To prescribe antibiotic prophylaxis selectively to prevent Lyme disease, health care practitioners in areas of endemicity should learn to identify I. scapularis ticks, including its stages (figure 1), and to differentiate ticks that are at least partially engorged with blood (figure 2A and 2B) (A-III). Testing of ticks for tickborne infectious agents is not recommended, except in research studies (D-II). 4. Health care practitioners, particularly those in areas of endemicity, should become familiar with the clinical manifestations of Lyme disease, HGA, and babesiosis and recommended practices for diagnosis and treatment (A-III). Persons who have removed attached	shared medical decision-making. Recommendation 1c : During the initial visit, clinicians should educate patients regarding the prevention of future tick bites, the potential manifestations of both early and late Lyme disease and the manifestations of the other tick-borne diseases that may have been contracted as a result of the recent bite. Patients receiving antibiotic prophylaxis should also be given information describing the symptoms and signs of a Clostridium difficile infection and the preventative effect of probiotics. Patients should be encouraged to immediately report the occurrence of any and all tick-borne disease manifestations and manifestations suggestive of a C. difficile infection (Recommendation, very low-quality evidence). <i>Role of patient preferences :</i> Low: The benefits of educating patients about potential disease manifestations clearly outweigh any attendant risks associated with education.	Amoxicillin prophylaxis has been insufficiently studied, but it would likely require a longer course than doxycycline because of its shorter half-life and is not recommended. There are no clinical data to support antibiotic prophylaxis specifically for anaplasmosis, ehrlichiosis, babesiosis or Rocky Mountain spotted fever. Pregnancy. Tetracyclines are contraindicated in pregnancy. Doxycycline has not been adequately studied during pregnancy to make a recommendation regarding its use. Otherwise, therapy is the same as recommended for nonpregnant people.	14/16)	- Chez le patient immunodéprimé, il existe un risque accru d'autres MVT. Il n'y a pas de recommandation spécifique dans ces trois cas particuliers, mais un avis spécialisé peut être demandé auprès d'un infectiologue, d'un gynécologue-obstétricien ou d'un pédiatre.

AMÉRIQUE DU NORD			EUROPE	
IDSA 2006 (États-Unis) Qualité faible (score 47 %)	ILADS 2014 (États-Unis) Qualité modérée (score 58 %)	Reb Book® 2018 (États-Unis) Qualité : non évaluée	SAD 2017 (Allemagne) Qualité modérée (score 57 %)	HAS 2018 (France) Qualité modérée (score 73%)
ticks from themselves (including those who have received antibiotic prophylaxis) should be monitored closely for signs and symptoms of tickborne diseases for up to 30 days and, in particular, for the development of an expanding skin lesion at the site of the tick bite (erythema migrans) that may suggest Lyme disease. Persons who develop a skin lesion or viral infection–like illness within 1 month after removing an attached tick should promptly seek medical attention to assess the possibility of having acquired a tickborne infection. HGA, as well as babesiosis in areas of endemicity, should be included in the differential diagnosis of patients who develop fever after an Ixodes tick bite (A-II).				

Abréviations: HAS : Haute autorité de santé; IDSA : Infectious Disease Society of America; ILADS : International Lyme and Associated Diseases Society; SAD : Société allemande de dermatologie

ANNEXE H - Recommandations issues des monographies et des ouvrages ou sites spécialisés concernant l'usage de la doxycycline lors de l'allaitement

[Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016]	[Briggs <i>et al.</i> , 2017]	[Ferreira <i>et al.</i> , 2013]	[Taketomo <i>et al.</i> , 2014]	REPROTOX (dernière mise à jour le 18 mai 2018)
Recommandations				
TETRACYCLINES : Les tétracyclines se retrouvent en faibles concentrations dans le lait maternel, mais aucune trace de médicament n'est décelable dans le sérum des enfants exposés. L'exposition à court terme des nourrissons aux tétracyclines présents dans le lait maternel n'est pas contre-indiquée (c.-à-d. 7–10 jours de traitement). Les effets d'une exposition à même de faibles quantités sur une longue période sont inconnus, mais pourraient résulter en une décoloration des dents.	TETRACYCLINES : Breastfeeding recommendation: compatible Doxycycline est excreted into breast milk. Oral doxycycline, 200 mg followed after 24 hours by 100 mg, was given to 15 nursing mothers. Milk :plasma ratios determined at 3 and 24 hours after the second dose were 0.3 and 0.4, respectively. Mean milk concentrations were 0.77 and 0.38 mcg/mL. Theoretically, dental staining and inhibition of bone growth could occur in breastfed infants whose mothers were consuming doxycycline. However, this theoretical possibility seems remote, because in infants exposed to a closely related antibiotic, tetracycline, serum levels were undetectable (<0.05 mcg/mL). In 2001 the American Academy of Pediatrics classified tetracycline as compatible with breastfeeding. Three potential problems exist for the nursing infant even though there are no reports in the regard : modification of bowel flora, direct effects on the infant, and interference with the interpretation of culture results if a fever workup is required.	TETRACYCLINES : L'utilisation des tétracyclines à court terme (ex. moins de 3 semaines) n'est pas contre-indiquée si elles sont nécessaires à la prise en charge de la mère. L'utilisation sur une longue période n'est cependant pas recommandée en raison d'une crainte théorique d'un effet sur la croissance ou sur la coloration des dents de l'enfant exposé.	DOXYCYCLINE : Doxycycline is excreted in breast milk. According to the manufacturer, the decision to continue or discontinue breast-feeding during therapy should take into account the risk of exposure to the infant and the benefits of treatment to the mother. Although nursing is not specifically contraindicated, the effects of long-term exposure via breast milk are not known. Oral absorption of doxycycline is not markedly influenced by simultaneous ingestion of milk; therefore, oral absorption of doxycycline by the breast-feeding infant would not be expected to be diminished by the calcium in the maternal milk. Nondose-related effects could include modification of bowel flora.	DOXYCYCLINE : Among women taking 100 or 200 mg doxycycline orally, average milk doxycycline concentrations were ~0.8 mg/L at 2 and 3 hours and ~0.4 mg/L at 4, 6, and 24 hours. One study reported that peak doxycycline milk concentrations (0.96 mg/L) occurred between 2 and 4 hours after a 100-mg dose with a concentration of 1.8 mg/L after a 200-mg dose. A different study reported that peak milk concentrations likely occurred 5-7 hours after a dose; concentrations were 0.6 mg/L after a 100-mg dose and 1.1 mg/L after a 200-mg dose. It was estimated that an exclusively nursing infant would be exposed to approximately 6% of the maternal weight-adjusted dose of doxycycline. It is not known if these doses of doxycycline in milk would be large enough to cause dental staining or inhibition of bone growth, but such effects are theoretically possible. The WHO Working Group on Drugs and Human Lactation concluded that the use of this drug for a short (one week) period during breastfeeding is probably safe. Unlike other tetracyclines, however, the oral absorption of doxycycline is not substantially inhibited by food or milk.
Études prises en compte concernant les effets indésirables spécifiques de la doxycycline chez l'humain				
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ANNEXE I - Résultats de l'appréciation de la preuve scientifique

Tableau I-1. Appréciation de la preuve concernant l'efficacité de la doxycycline 200 mg en prise unique pour la PPE

Question d'évaluation : Quelle est l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> chez les adultes ou les enfants piqués par la tique <i>Ixodes scapulaires</i> dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Personnes âgées de 12 ans et plus Intervention : Doxycycline 200 mg en prise unique Comparaison : Placebo						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
EM au site de piqûre à 6 semaines	1 ECRA en double insu (N = 482) [Nadelman <i>et al.</i> , 2001]	Différence significative de la proportion de participants ayant développé un EM au site de piqûre 0,4 % (1/235) avec le doxycycline vs 3,2 % (8/247) avec le placebo, p < 0,04. RC = 0,13 IC exact = (0,003 ; 0,97), p = 0,0447 RRA = -2,8% IC exact = (-11,7 ; 6,1), p = 0,0614 NST = 36 (19 ; 220)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité limitée d'étude (1 seule étude), devis généralement approprié, puissance statistique suffisante pour détecter une différence entre les groupes, mais nombre d'événements trop faible pour obtenir un résultat précis, risque de biais modéré.	Faible
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique positif, mais réduction du risque absolu d'EM au site de piqûre de 2,8 % uniquement car risque de base faible (3,2%); incertitude importante concernant l'effet véritable; paramètre de résultat restrictif et suivi court ne permettant pas d'évaluer l'impact global de l'intervention pour prévenir la ML, incluant les manifestations disséminées tardives.	
			Généralisabilité	Modérée	Même espèce de tique et de <i>Borrelia</i> qu'au Québec, mais généralisabilité limitée aux zones où le taux d'infestation des tiques et le risque de base de développer un EM au site de piqûre sont similaires à ceux du comté de Westchester (taux d'infestation = 25 % pour les nymphes et = 50 % pour les adultes, et risque de base = 3,2 %), et lorsque l'espèce, le stade et le niveau d'engorgement des tiques peuvent être identifiés de façon fiable.	
Énoncé de la preuve scientifique : La doxycycline 200 mg administrée en prise unique dans les 72 heures après le retrait d'une tique <i>I. scapularis</i> pourrait réduire le risque de survenue d'un EM au site de piqûre chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus, lorsque le risque de base de développer un EM au site de piqûre est de l'ordre de 3,2 % et que le taux d'infestation des tiques par <i>B. burgdorferi</i> est élevé (> 25 %).						

ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire ; EM : érythème migrant ; ML : maladie de Lyme ; Nb : nombre ; NST : nombre de sujets à traiter ; RC : rapport des cotes ; RRA : réduction du risque absolu

Tableau I-2. Appréciation de la preuve concernant l'efficacité de l'amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours pour la PPE

Question d'évaluation : Quelle est l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> chez les adultes ou les enfants piqués par la tique <i>Ixodes scapulaires</i> dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Adultes et enfants Intervention : Amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours Comparaison : Placébo						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
EM ou symptômes extracutanés de la ML	1 ECRA en double insu (N = 365) [Shapiro <i>et al.</i> , 1992]	Absence de différence significative par rapport au placebo.	Qualité méthodologique	Faible	Quantité limitée d'étude (1 seule étude), devis généralement approprié, mais puissance statistique potentiellement insuffisante (absence de calcul de puissance), risque de biais modéré, faible précision.	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique positif, mais limité car différence non statistiquement significative entre les groupes.	
			Généralisabilité	Modérée	Même espèce de tique et de <i>Borrelia</i> qu'au Québec, mais généralisabilité limitée aux zones où le taux d'infestation des tiques et le risque de base de développer la ML sont similaires à ceux du comté de New Heaven (taux d'infestation = 12 % (nymphe) ou 28 % (adultes), et risque de base de ML = 1,2 %)	
Énoncé de la preuve scientifique : Les données disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'efficacité de l'amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours pour prévenir l'apparition d'un EM ou des symptômes extracutanés de la ML.						

ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire ; EM : érythème migrant ; ML : maladie de Lyme ; Nb : nombre

Tableau I-3. Appréciation de la preuve concernant l'efficacité de la pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours pour la PPE

Question d'évaluation : Quelle est l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> chez les adultes ou les enfants piqués par la tique <i>Ixodes scapulaires</i> dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Adultes et enfants de 5 ans et plus Intervention : Pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours Comparaison : Placébo						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
EM ou symptômes extracutanés de la ML	1 ECRA en double insu (N = 56) [Costello <i>et al.</i> , 1989]	Absence de différence statistiquement significative par rapport au placebo	Qualité méthodologique	Faible	Quantité limitée d'étude (1 étude), devis généralement approprié, mais puissance statistique insuffisante (absence de calcul de puissance), risque de biais modéré, faible précision.	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique positif, mais limité car différence non statistiquement significative entre les groupes.	
			Généralisabilité	Modérée	Même espèce de tique et de <i>Borrelia</i> qu'au Québec, mais généralisabilité limitée aux zones où le taux d'infestation des tiques et le risque de base de développer la ML sont similaires à ceux du comté du Middelsex (taux d'infestation = 29 %, et risque de base de ML = 3 %)	
Énoncé de la preuve scientifique : Les données disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'efficacité de la pénicilline 250 mg TID pendant 10 jours pour prévenir l'apparition d'un EM ou des symptômes extracutanés de la ML.						

ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire ; EM : érythème migrant ; ML : maladie de Lyme ; Nb : nombre

Tableau I-4. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur l'apparition d'une coloration au niveau des dents définitives chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans

Question d'évaluation : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans						
Intervention : Doxycycline, posologie de 2 à 10 mg/kg/jour, durée moyenne totale de 12,5 jours à 20 jours						
Comparaison : Enfants non exposés à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Présence d'une coloration des dents définitives pouvant être attribuée à la doxycycline	2 études de cohorte exposés/non exposés [Todd <i>et al.</i> , 2015; Volovitz <i>et al.</i> , 2007] + 1 série de cas avec évaluation transversale [Poyhonen <i>et al.</i> , 2017] N = 370 dont 127 exposés à la doxycycline	<u>Todd</u> : 0/58 (doxy) vs 0/213 (témoin) <u>Volovitz</u> : 0/31 (doxy) vs 0/30 (témoin) <u>Poyhonen</u> : 0/38 (doxy)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais faible pour l'étude de Todd, modéré ou élevé pour les 2 autres, puissance inconnue des 3 études sur ce paramètre, précision non évaluable compte tenu de l'absence d'événements rapportés	Faible
			Cohérence	Très élevée	Aucune coloration des dents définitives n'a été observée dans les 3 études	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est positif puisque la doxycycline peut être administrée chez l'enfant lorsque ce traitement est jugé utile pour une durée allant jusqu'à 10 jours sans risque d'apparition d'une coloration des dents	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée auprès d'Amérindiens, 1 étude en Israël et 1 en Finlande, donc doutes sur la généralisabilité des résultats à la population québécoise	
Énoncé de la preuve scientifique : L'exposition à la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, à des doses allant de 2 à 10 mg/kg/jour pour des durées moyennes totales de 12,5 à 20 jours en moyenne n'entraîne pas l'apparition d'une coloration des dents définitives.						

Tableau I-5. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la teinte des dents définitives chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans

Question d'évaluation : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans						
Intervention : Doxycycline, posologie de 2 à 8 mg/kg/jour ³⁹ , durée moyenne totale de 6,2 à 20 jours						
Comparaison : Enfants non exposés à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Teinte des dents définitives	3 études cohorte exposés/non exposés [Todd <i>et al.</i> , 2015; Volovitz <i>et al.</i> , 2007; Lochary <i>et al.</i> , 1998] N = 362 dont 99 exposés à la doxycycline	<u>Todd</u> : 9,5 (± 2,5) (doxy) vs 9,0 (±2,3) (témoin), p = 0,20	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais faible pour l'étude de Todd avec puissance suffisante sur le paramètre de teinte des dents, risque de biais modéré ou élevé pour les 2 autres études et puissance inconnue, précision non évaluable	Faible
		<u>Volovitz</u> : doxy vs témoin : p =0,53	Cohérence	Très élevée	Les 3 études vont dans le même sens	
		<u>Lochary</u> : doxy vs témoin : p = 0,38	Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est positif puisque la doxycycline peut être administrée chez l'enfant lorsque ce traitement est jugé utile pour une durée allant jusqu'à 10 jours sans que la teinte des dents soit modifiée de façon significative	
		Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée auprès d'Amérindiens, 1 étude en Israël et 1 aux États-Unis, donc doutes sur la généralisabilité des résultats à la population québécoise		
Énoncé de la preuve scientifique : L'exposition à la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, à des doses allant de 2 à 8 mg/kg/jour et pour des durées totales moyennes de traitement de 6 à 20 jours n'entraîne pas de modification significative de la teinte des dents définitives par rapport à des enfants non exposés à cet antibiotique.						

³⁹ Dans l'étude de Lochary, la dose n'était pas rapportée au poids, donc cette fourchette de 2 à 8 mg/jour a été appréciée à partir des études de Todd et de Pohonen.

Tableau I-6. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue d'une hypoplasie de l'émail des dents définitives chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans

Question d'évaluation : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans Intervention : Doxycycline, posologie moyenne de 2,3 mg/jour BID, durée moyenne de 7,3 jours Comparaison : Enfants non exposés à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Hypoplasie de l'émail des dents définitives	1 étude cohorte exposés/non exposés [Todd <i>et al.</i> , 2015]	2/58 (doxy) vs 8/213 (témoin) Ratio de prévalence ajusté = 1,6 (0,2 ; 13,5), p = 0,65	Qualité méthodologique	Faible	1 seule étude, devis généralement approprié, risque de biais faible, mais puissance inconnue sur ce paramètre, faible précision	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif si la doxycycline peut être administrée chez l'enfant lorsque ce traitement est jugé utile sans augmentation du risque d'hypoplasie, mais un doute subsiste compte tenu de la puissance potentiellement insuffisante de l'étude sur ce paramètre.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée auprès d'Amérindiens, donc doutent sur la généralisabilité des résultats à la population québécoise	
Énoncé de la preuve scientifique : Aucune conclusion ne peut être tirée, les données disponibles étant insuffisantes pour apprécier l'effet de l'exposition à la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans sur le risque d'hypoplasie de l'émail des dents définitives.						

Tableau I-7. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue de malformations congénitales majeures tous types confondus chez l'enfant exposé *in utero* au cours du 1^{er} trimestre de grossesse

Question d'évaluation : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé <i>in utero</i> , par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Intervention : Doxycycline 100 à 200 mg/jour pendant 6 à 14 jours ⁴⁰ , exposition au cours du 1^{er} trimestre ⁴¹						
Comparaison : Enfants non exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Malformations congénitales majeures tous types confondus	3 études : - 2 cohortes [Muanda <i>et al.</i> , 2017a; Cooper <i>et al.</i> , 2009] - 1 cas-témoin [Czeizel et Rockenbauer, 1997] N total = 221 306	<u>Cooper</u> : RR ajusté = 0,85 (IC 95 % : 0,59 ; 1,23) <u>Czeizel</u> : Régression logistique ajustée : p = 0,22 <u>Muanda</u> : RC ajusté = 1,46 (IC 95 % : 0,93 ; 2,28)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais modéré, précision modérée	Faible
			Cohérence	Modérée	La direction de l'effet n'est pas la même entre les études, toutefois aucune des 3 études ne met en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif ; il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée dans le contexte de soins québécois, mais ses résultats ne sont pas généralisables aux femmes ayant une assurance médicament privée + 1 étude ancienne réalisée en Hongrie fournissant peu de détail pour juger de la généralisabilité des résultats + 1 étude aux États-Unis auprès d'une population Medicaid dont les caractéristiques sont éloignées de la population québécoise.	
Énoncé de la preuve scientifique : L'exposition <i>in utero</i> à la doxycycline à la dose de 100 à 200 mg/jour pendant 6 à 10 jours au cours du 1 ^{er} trimestre de la grossesse n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures, lorsque les malformations sont analysées dans leur ensemble quel que soit leur type.						

⁴⁰ Dans l'étude de Muanda, la dose et la durée de traitement ne sont pas précisés

⁴¹ L'exposition a été étudiée au cours des 4 premiers mois de grossesse dans l'étude de Cooper, au cours des 2^e ou 3^e mois de grossesse dans l'étude de Czeizel, et au cours du 1^{er} trimestre de grossesse dans l'étude de Muanda.

Tableau I-8. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue de malformations congénitales majeures tous types confondus chez l'enfant exposé *in utero* quel que soit le moment de la grossesse

Question d'évaluation : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé <i>in utero</i> par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Intervention : Doxycycline 100 à 200 mg/jour pendant 6 à 14 jours, exposition quel que soit le moment de la grossesse						
Comparaison : Enfants non exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Malformations congénitales majeures tous types confondus	2 études : - 1 cohorte [Cooper <i>et al.</i> , 2009] - 1 cas-témoin [Czeizel et Rockenbauer, 1997] N total = 81 368	<u>Cooper</u> : RR ajusté = 0,84 (IC 95 % : 0,59 ; 1,19) <u>Czeizel</u> : Régression logistique ajustée : p = 0,03	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais modéré, précision modérée	Insuffisant
			Cohérence	Faible	La direction de l'effet et la signification statistique différent entre les 2 études	
			Impact clinique de l'intervention	Indéterminé	Étant donné que la direction de l'effet et la signification statistique différent entre les 2 études, il n'est pas possible de savoir si l'impact clinique est positif ou négatif	
			Généralisabilité	Faible	1 étude ancienne réalisée en Hongrie fournissant peu de détail pour juger de la généralisabilité des résultats + 1 étude aux États-Unis auprès d'une population Medicaid dont les caractéristiques sont éloignées de la population québécoise	
Énoncé de la preuve scientifique : Aucune conclusion ne peut être tirée sur le risque de malformations congénitales majeures tous types confondus associées à une exposition <i>in utero</i> à la doxycycline à la dose de 100 à 200 mg/jour pendant 6 à 10 jours quel que soit le moment de la grossesse						

Tableau I-9. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue de malformations congénitales spécifiques chez l'enfant exposé *in utero* au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse

Question de recherche : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé <i>in utero</i> par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Intervention : Doxycycline (dose et posologie inconnue), exposition au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse						
Comparaison : Enfants non exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Malformation du système circulatoire	1 étude [Muanda <i>et al.</i> , 2017a] N = 139 938 dont 164 exposés à la doxycycline	RC ajusté = 2,38 (IC 95 % : 1,21 ; 4,67)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais modéré, précision modérée	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique négatif avec augmentation du risque de malformations	
			Généralisabilité	Faible	Contexte de soins québécois, mais résultats non généralisables aux femmes avec assurance médicament privée	
Malformation cardiaque	1 étude [Muanda <i>et al.</i> , 2017a] N = 139 938 dont 164 exposés à la doxycycline	RC ajusté = 2,46 (IC 95 % : 1,21 ; 4,99)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais modéré, précision modérée	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique négatif avec augmentation du risque de malformations	
			Généralisabilité	Faible	Contexte de soins québécois, mais résultats non généralisables aux femmes avec assurance médicament privée	
Malformation septale	1 étude [Muanda <i>et al.</i> , 2017a] N = 139 938 dont 164 exposés à la doxycycline	RC ajusté = 3,19 (IC 95 % : 1,57 ; 6,48)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais modéré, précision modérée	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique négatif avec augmentation du risque de malformations	
			Généralisabilité	Faible	Contexte de soins québécois, mais résultats non généralisables aux femmes avec assurance médicament privée	
Énoncé de la preuve scientifique : Les résultats d'une étude ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de malformation du système circulatoire, de malformation cardiaque et de malformation septale (RC ajusté = 3,19 [IC 95 % : 1,57; 6,48]) après une exposition <i>in utero</i> à la doxycycline au cours du premier trimestre. Les doses et durées de la prise de doxycycline sont inconnues. Ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions selon ces paramètres.						

Tableau I-10. Appréciation de la preuve concernant l'effet de la doxycycline sur la survenue d'avortements spontanés

Question d'évaluation : Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé <i>in utero</i> par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?						
Population : Enfants exposés <i>in utero</i> à la doxycycline Intervention : Doxycycline (dose et posologie inconnue) Comparaison : Enfants non exposés <i>in utero</i> à la doxycycline						
Paramètre de résultat	Nb d'études (nb total participants)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Avortements spontanés avant la 20 ^e semaine de grossesse	1 étude [Muanda <i>et al.</i> , 2017b] N = 95 722	RC ajusté = 2,38 (IC 95 % : 1,21 ; 4,67)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'étude faible, devis généralement approprié, risque de biais modéré, précision modérée	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique négatif avec augmentation du risque d'avortements spontanés	
			Généralisabilité	Faible	Contexte de soins québécois, mais résultats non généralisables aux femmes avec assurance médicament privée	
Énoncé de la preuve scientifique : Les résultats d'une étude ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative des avortements spontanés avant la vingtième semaine de grossesse. Les doses et durées de la prise de doxycycline sont inconnues. Ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions selon ces paramètres.						

ANNEXE J - Traitement des commentaires des lecteurs externes

Tableau J-1. Réponses des lecteurs externes aux questions du guide de révision adressé par l'INESSS

Dossier : Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme
Lecteurs : Dre Carole Besner (CB), Dr Alex Carignan (AC)⁴², Mme Sylvie Carle (SC)

1. CONTENU GÉNÉRAL

1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ?

CB : Oui

SC : Oui facile à lire et très complet. Les outils très pertinents et visuels

1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ?

CB : Oui

SC : Oui explications adéquates- Résumé concis et très bien structuré

1.3. La méthodologie est-elle robuste ?

CB : Oui

SC : Les études ont bien été répertoriées et il est parfaitement indiqué que le niveau de preuve est faible.

1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ?

CB : J'aurais aimé pouvoir connaître l'efficacité du traitement pour la maladie de Lyme. Si une maladie est très difficile à traiter et a un potentiel d'effets sévères à long terme, je serais davantage portée à prendre une prophylaxie.

SC : Oui - voir commentaires dans les documents

1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ?

CB : Oui

SC : Oui, je suis d'accord

1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ?

CB : Oui

SC : Oui, j'ai bien apprécié le visuel de l'étude américaine avec les patients en différentes couleurs

1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ?

CB : Oui

SC : Oui

1.8. Les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ?

CB : Oui, mais comme je travaille en situation frontalière, j'aurais aimé avoir accès à un lien pour connaître la proportion de tiques infectées en Ontario, peut-être est-ce la même chose avec la Nouvelle-Angleterre pour mes collègues de l'Estrie?

SC : Oui pour les zones à risque

1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ?

CB : Oui

SC : Oui

2. CONTENU SPÉCIFIQUE

Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.

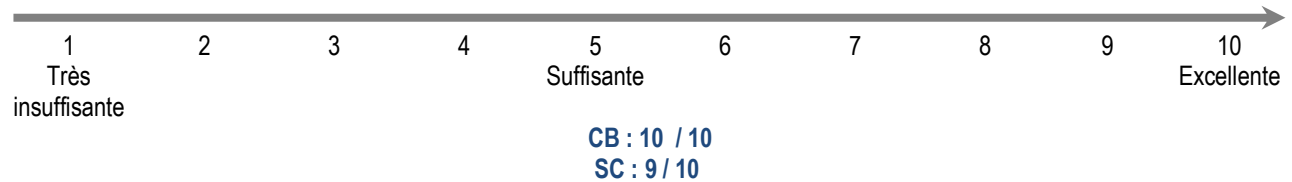
CB : Je n'ai pas d'expertise particulière. J'ai cependant remarqué dans la section 2.1.1.4 qu'on indiquait que 63% des résultats + seraient des faux négatifs (j'aurais pensé faux +). De plus, dans la section 2.3.4.3.1, on mentionne : 4.4 au lieu de 4.4. Je crois qu'il s'agit d'une erreur.

SC : Inclus dans les commentaires du document guides et norme et aussi dans les autres documents

⁴² Ce lecteur externe a commenté le rapport directement dans le document fourni par l'INESSS, mais n'a pas complété le guide de révision

3. QUALITÉ SCIENTIFIQUE

De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport?



4. TRANSFERT DE CONNAISSANCES

Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.

- 4.2. Quels groupes **spécifiques**, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?

CB : Cliniciens et professionnels de la santé

SC : Médecins de première ligne, pharmaciens, infirmières et les patients en général, en particulier l'outil clinique : dialogue avec votre patient.

- 4.3. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange **spécifiques** vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?

CB : Conférences de santé publique, 1/2 journée scientifique organisée par des associations médicales régionales. Personnellement, j'ai entendu parler de la maladie de Lyme déjà dans une conférence de type Family Physician Refresher organisée par l'Université d'Ottawa.

SC : JASP (journée annuelle en santé publique), FMOQ, publicité par envoi courriel, site de l'INESSS, article dans Profession-Santé qui s'adresse à l'ensemble des médecins, pharmaciens et infirmières.

Tableau J-2. Traitement des commentaires des lecteurs externes relatifs au rapport de l'INESSS sur la *Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme*

Section du rapport	Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
Catherine Besner, médecin de famille		
Exhaustivité des éléments de réflexion	J'aurais aimé pouvoir connaître l'efficacité du traitement pour la maladie de Lyme. Si une maladie est très difficile à traiter et a un potentiel d'effets sévères à long terme, je serais davantage portée à prendre une prophylaxie.	Une phrase a été ajoutée dans l'outil d'aide à la décision sur le PPE au sujet de l'efficacité des traitements de la maladie de Lyme.
Applicabilité des recommandations au contexte québécois	Comme je travaille en situation frontalière, j'aurais aimé avoir accès à un lien pour connaître la proportion de tiques infectées en Ontario, peut-être est-ce la même chose avec la Nouvelle-Angleterre pour mes collègues de l'Estrie	Il n'appartient pas à l'INESSS de recenser ce type d'information. Cependant, dans l'avis transmis à la Ministre, la recommandation de mise en œuvre suivante a été ajoutée « Pour aider, notamment, les professionnels de la santé qui exercent en situation frontalière, il serait utile de mettre à disposition une information à jour et facilement accessible sur les secteurs où les conditions écologiques permettant de prescrire la PPE sont présentes en Ontario et en Nouvelle-Angleterre. »
Section 2.1.1.4	J'ai cependant remarqué dans la section 2.1.1.4 qu'on indiquait que 63% des résultats + seraient des faux négatifs (j'aurais pensé faux +).	Effectivement il s'agit de faux positifs. L'erreur a été corrigée.
Section 2.3.4.3.1	On mentionne : 4.4 au lieu de 4.4. Je crois qu'il s'agit d'une erreur.	L'erreur a été corrigée.
Dr Carignan, microbiologiste-infectiologue		
Commentaires généraux sur	De façon générale, c'est un très bon rapport. Je suis en accord avec les recommandations finales. La portion sur la présentation des données existantes et son analyse est particulièrement excellente. Ma principale critique concerne les sections sur les données expérientielles. Ces données sont pertinentes pour mettre en contexte la littérature scientifique dans la réalité de la pratique. Or, trop souvent on retrouve des opinions à caractère scientifique, non appuyées, qui ne devraient pas peser dans la balance. Les "croyances", tant des médecins que des patients, devraient être laissées de côté dans ce type de rapport. Je crois toutefois que les données expérientielles ont un rôle important à jouer, par exemple lorsque vous rapportez les taux d'infestation des tiques à Granby ou lorsqu'un patient rapporte les difficultés d'accessibilité pour obtenir la prophylaxie. Une place trop importante me semble accordée au risque potentiel de développer une maladie tardive/chronique séronégative. Vous mentionnez tardivement que cet élément n'est pas supporté scientifiquement. Ce fait devrait être exposé plus tôt dans le texte et	La section sur les données expérientielles relatives à l'efficacité de la PPE a été révisée, pour ne conserver que les éléments de discussion portant sur le niveau de preuve de l'étude de Nadelman et sur la généralisabilité des résultats de cette étude au contexte québécois. Le rapport a été révisé : cet élément n'apparaît plus dans la discussion ni dans les données expérientielles.

	on ne devrait pas revenir plusieurs fois sur cet argument, ni l'entrer dans la balance des risques de la prophylaxie. Les risques énoncés devraient être ceux avérés, et non ceux hypothétiques, potentiels ou théoriques. En parcourant le texte, la discussion et les recommandations, on ressent que la balance penche tout de même en faveur de suggérer la prophylaxie lorsqu'elle est indiquée. Je n'ai pas le même ressenti lorsque je lis la conclusion. Je suggérerais d'aligner davantage la conclusion vers le reste du texte.	La conclusion a été légèrement modifiée pour tenir compte de ce commentaire, mais l'équipe projet estime que la conclusion est en accord avec le reste du rapport.
Introduction	Concernant la phrase « En avril 2018, l'information a été diffusée au congrès de l'European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases que les nouvelles lignes directrices à paraître de l'IDSA sur la maladie de Lyme ouvriraient la possibilité d'utiliser la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans » : Serait-il possible d'ajouter la référence du congrès, avec le nom de la présentation et du présentateur ?	La phrase a été corrigée comme suit « En avril 2018, il a été mentionné au congrès de l'<i>European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> que l'<i>American Academy of Pediatrics</i> s'était prononcée en faveur d'une ouverture à l'utilisation de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans dans la maladie de Lyme, et en particulier pour la prophylaxie ». L'information selon laquelle l'IDSA allait ouvrir la possibilité d'utiliser la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans provient d'un informateur contacté par une des parties prenantes consultées.
Introduction	Je crois qu'il faut éviter d'utiliser le terme maladie de Lyme chronique, puisque ce n'est pas une entité scientifiquement reconnue.	Ce terme a été remplacé par « la forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) »
1.2, question 7	Est-ce que la maladie de Lyme fait partie des diagnostics pouvant être posés par une IPS ?	Selon les informations prises auprès d'une IPS, la réponse est affirmative.
2.1.1.1	Concernant la phrase « L'apparition d'un érythème migrant (EM) au site de piqûre a été le paramètre clinique principal... » : Il serait intéressant de savoir si l'érythème migrant devait être validé par un professionnel.	L'article de Nadelman 2001 ne précise pas cette information. Il est simplement indiqué que les participants étaient « examinés » à l'inclusion, à 3 et à 6 semaines, et qu'ils étaient encouragés à contacter le personnel de l'étude en cas de symptômes cliniques apparaissant entre les visites ou juste après la dernière visite.
2.1.1.5	Concernant l'énoncé de preuve pour l'amoxicilline, la pénicilline et la tétracycline : Serait-il possible de procéder à une méta-analyse de ces 3 études ? Comme le problème en est un principalement de puissance, la méta-analyse permettrait de répondre à cette question. Est-ce que celle de Warshafsky avait fait des analyses de sous-groupe pour ces 3 études ? Même si ces études ont des limites, ça nous donnerait tout de même une meilleure idée de la performance des prophylaxies à base de beta-lactamines pour une durée prolongées...	Warshafsky a réalisé en 1996 une telle méta-analyse avec les 3 études concernées (pour votre information ci-jointe). Voici sa conclusion : "Meta-analysis of the controlled trials failed to establish definitive treatment efficacy owing to the small sample size of the combined trials and the low rates of infection following a deer tick bite." La méta-analyse de 2010 que nous détaillons dans le rapport est une mise à jour de cette méta-analyse de 1996.

		Ce sont des informations que je pourrais ajouter dans le rapport.
2.1.1.7	Cette section est principalement basée sur l'anecdote et n'apporte que très peu, sinon rien à la discussion. Seule la partie sur la généralisabilité au contexte québécois, à la fin de cette page, est à mon avis pertinente. Concernant l'avis des microbiologistes-infectiologues du comité consultatif : Ce commentaire demeure général et flou. Il faudrait mentionner les raisons pour lesquelles les données ne leur apparaissaient pas valides. Par ailleurs, je doute de l'intérêt de mentionner des points tels que « il n'y a pas de raisons de croire qu'un individu ayant un système immunitaire normal ne soit pas capable de développer des anticorps en cas d'infection avérée » ou « n'étaient pas convaincus qu'une seule dose de doxycycline puisse rendre la réponse immune moins forte ». Ces phrases ne sont pas appuyées et dépassent le cadre des données expérientielles. Concernant le paragraphe sur le point de vue des patients et de l'AQML : Je suis très inquiet par cette section, qui semble accorder un poids important à des opinions qui ne sont pas basées sur les données disponibles. Je pense qu'il est intéressant d'incorporer l'opinion de patients-partenaires pour certains éléments, notamment la diffusion de l'information. Cependant, incorporer les opinions de patients sur les risques/bénéfice de la prophylaxie me semble inutile, voire dangereux, comme dans ce passage. « De plus, le risque de développer un résultat sérologique négatif à la suite d'une PPE ou d'être résistant au traitement antibiotique proposé en cas de développement de complications serait, de son point de vue, plus important que les bénéfices de la PPE par doxycycline en dose unique qu'il juge incertains. » Dans la section où l'on parle du « risque d'émergence de résistances aux antibiotiques si ceux-ci sont mal utilisés, et le risque évoqué par certains auteurs, et en particulier ceux du GPC de l'ILADS, d'une absence de montée des anticorps qui résulterait en une maladie de Lyme séronégative » : j'aurais aimé savoir si des études se sont penchées spécifiquement sur ce problème.	Idem réponse ci-dessus : la section sur les données expérientielles relatives à l'efficacité de la PPE a été révisée pour ne conserver que les éléments de discussion portant sur le niveau de preuve de l'étude de Nadelman et sur la généralisabilité des résultats de cette étude au contexte québécois. Nous n'avons pas fait de recherches spécifiques sur ces 2 sujets dont la mention dans cette section est supprimée.
2.1.1.3.4	Concernant l'usage de la doxycycline chez les moins de 8 ans : Existe-t-il une formulation liquide ?	Il n'existe pas de formulation commerciale liquide. Cependant, dans toute pharmacie il peut être préparé une magistrale de suspension orale de doxycycline 5 mg/ml.
2.1.1.3.5	Concernant la phrase « Leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée...et qu'elles présentent toutes un biais majeur » : Ne parle-t-on pas ici de confondants non mesurés, plutôt que de biais ?	Le paragraphe a été remanié et la notion de « biais majeur » n'apparaît plus.
2.3.1.2.	Ne devrait-on pas utiliser « morsure » tout au long du texte ? Concernant la phrase « Cependant, ce qui semble avoir pesé dans la balance de l'ILADS est surtout le risque qu'une dose unique de doxycycline entraîne une maladie séronégative en cas d'échec de cette prophylaxie » : Est-ce que cette affirmation est appuyée dans le texte de l'ILADS ?	Le terme piqûre a été retenu pour les raisons suivantes : 1) la partie buccale de la tique n'a pas de mandibules/mâchoires, 2) un seul point d'entrée est observé au site d'insertion comme dans le cas des piqûres et différemment des morsures qui ont au moins deux points d'entrée 3) le terme morsure

		serait une mauvaise traduction de l'anglais, 4) le terme piqûre est plus parlant pour les patients.
2.3.4.3.1	Concernant la phrase « Chez l'enfant, ils ont souhaité retenir la posologie recommandée par l'American Academy of Pediatrics, soit une dose unique de 4,4 mg/kg. Ils ont souligné que si la dose de doxycycline était divisée en 2 prises données à 12 heures d'intervalle, il existait un risque que la deuxième partie de la dose soit oubliée ou bien que celle-ci soit donnée au mauvais moment » : À ma connaissance, il n'existe pas de sirop de doxycycline. Quoi faire alors en pratique ? Séparer un comprimé. En arrondissant la dose au 25 mg ? Autre ?	Comme mentionné ci-dessus, il n'existe pas de formulation commerciale liquide. Cependant, dans toute pharmacie, il peut être préparé une magistrale de suspension orale de doxycycline 5 mg/ml. Au CHU Ste-Justine, il est proposé des doses arrondies aux 25 mg près à partir de comprimés coupés. Il n'appartient pas à l'INESSS d'établir des recommandations sur la formulation la plus adaptée.
2.3.4.3.2	Concernant la myasthénie grave et la prise d'isotrétinoïne : Quelles sont les données qui justifient ces avis ?	Ces informations proviennent des savoirs expérientiels des experts consultés (neurologue et dermatologue respectivement). Ces précisions ont été apportées dans le rapport.
Recommandation 8.1	Voir commentaire précédent... il faut donner des balises plus claires sur la formulation à utiliser chez l'enfant.	Voir réponse plus haut.
Conclusion	La conclusion me semble discordante par rapport à la discussion... «Toutefois, une majorité des membres a estimé que la PPE par doxycycline en dose unique était probablement utile quand les critères d'application définis au Québec pour offrir la PPE sont réunis, et en particulier dans les secteurs où les conditions écologiques s'approchent de celles de l'étude de Nadelman, c.-à-d. lorsque la tique à pattes noires est largement majoritaire parmi les populations de tiques présentes localement puisque l'identification de l'espèce n'est réalisée par les cliniciens, et lorsque le taux d'infestation de cette tique dépasse 25 %. ». Même si les données sont limitées, je suis en d'accord avec la majorité des membres qui mentionnaient l'utilité de la prophylaxie de façon globale. Je suggère une conclusion qui suggère davantage cet élément. Actuellement, on ressent pratiquement l'inverse, à savoir que l'ensemble des éléments milite en défaveur de la prophylaxie.	L'équipe projet estime que la conclusion est en accord avec la discussion et l'ensemble du document. Aussi, aucune modification majeure n'a été apportée.
Sylvie Carle, pharmacienne		
Introduction	Ajouter la phrase « Des cas de retard de croissance réversibles ont aussi été rapportés, mais surtout avec une utilisation à long terme » à la suite de la phrase « En effet, les monographies des médicaments à base de doxycycline mentionnent... »	La phrase « En effet, les monographies.. » comporte un « notamment », ce qui indique que d'autres effets ont été rapportés dans les monographies. Dans cette introduction, il est jugé préférable de mettre l'accent sur les effets dentaires car l'enjeu lié à la restriction de l'usage de la doxycycline est principalement lié à ce type d'effets.
2.1.1.7	Est-ce que nous devrions ajouter dans les contre-indications les patients immunosupprimés ou avec un système immunitaire affaibli?	Le comité consultatif a été interrogé sur ce point, et une majorité des membres a estimé qu'aucune recommandation ne pouvait être élaborée compte

		tenu de l'absence de données concernant cette population spécifique de patients.
2.1.1.9	Concernant la phrase « Selon les auteurs, la prise de la doxycycline avec de la nourriture permettrait d'améliorer la tolérance de cet antibiotique, avec seulement une diminution minime du pic de concentration sérique. » : Si proposé, attention à quelle nourriture, il faut éviter le lait, yogourt, calcium, fromage,... à cause de l'interaction pharmacocinétique au niveau de l'absorption et réduction de la biodisponibilité	Dans les précautions liées à l'administration de la doxycycline, il a été ajouté d'espacer la prise de lait/produits laitiers.
2.1.1.10.1	Concernant la phrase « Toutefois que ce risque est négligeable, car, comme le précise également l'e-CPS, bien que les tétracyclines se retrouvent en faibles concentration dans le lait maternel, aucune trace n'est détectable dans le sérum des enfants exposés » : En effet, entièrement d'accord. Même si la doxycycline est excrétée dans le lait maternel. Le médicament chélate avec les ions Calcium contenus dans le lait et le complexe formé, maintenant 5 cycles (au lieu de 4) devient inactif.	Aucune action requise.
2.3.4.3.3	Concernant le délai de 30 minutes à respecter après la prise de doxycycline avant de se coucher : J'indiquerais toutefois un délai d'au moins 30 minutes	Cette précision a été apportée aux documents.
2.3.4.6	Concernant la phrase « Cette société savante recommande que les options de traitements prophylactiques, leurs risques et leurs bénéfices soient soupesés avec les valeurs et préférences du patient dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le clinicien et son patient » : Entièrement d'accord	Aucune action requise.
3.1	Concernant la phrase « Au final, il a été décidé de laisser ce choix aux directions régionales de santé publique qui mettront en place des ordonnances collectives sur la PPE, en fonction des possibilités locales de référer à un médecin ou à une infirmière praticienne spécialisée dans des délais compatibles avec la prise de la PPE » : Sage décision. Concernant la phrase « Au total, les membres du comité consultatif ont jugé dans l'ensemble qu'il était préférable de ne pas proposer d'emblée la PPE aux femmes enceintes qui réunissent les critères d'application de la PPE » : D'accord, compte tenu du niveau de preuve faible.	Aucune action requise.
Recommandations clinique 2.1	Concernant la contre-indication « Antécédent de réaction allergique aux antibiotiques de la classe des tétracyclines (ex. : doxycycline, minocycline, tétracycline, tigécycline) » : ajouter « et glycylicyclines » La tigécycline n'est pas une tétracycline à proprement parlé, c'est plutôt une glycylicycline pour être plus exact. C'est un dérivé synthétique de la minocycline, mais ne possède pas les groupements caractéristiques des tétracyclines.	Les monographies de la doxycycline mentionnent une contre-indication en cas d'allergie aux tétracyclines, mais elles ne mentionnent pas les glycylicyclines. Après une recherche rapide, il n'a pas été trouvé de littérature sur le risque de réaction croisée entre les tétracyclines et les glycylicyclines. Aussi, la tigécycline a été supprimée de la parenthèse.
Recommandation clinique 8.1	Pour faciliter l'administration et les coûts reliés à une préparation magistrale, je suggère d'arrondir les doses, comme nous l'avons fait dans les GUO antérieurs (ex : cellulite	Il n'appartient pas à l'INESSS d'établir des recommandations sur la formulation la plus adaptée

	infectieuse chez l'enfant), et ce, en utilisant des multiples de 25 et utilisant les comprimé de 100mg, au lieu du 4,4 mg/kg. 5-9 kg : 25 mg 10-14 kg : 50mg 15-19kg : 75mg 20-24kg: 100mg 25 à 39kg: 150mg 40kg et plus: 200mg Aussi: Les autres GUO suggèrent la doxycycline à partir de 8 ans (comme la monographie). Je suis consciente du manque de données chez les patients en bas de 8 ans, par contre.	à retenir chez l'enfant (préparation magistrale d'une suspension orale vs comprimés coupés). La proposition n'a pas été retenue.
--	---	---

ANNEXE K - Source des photographies incluses dans l'outil d'aide à la décision relatif à la PPE

Photographies	Source
	LSPQ
	Santé Canada. Tiques à pattes noires. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Reproduction de la version disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/conseils-pour-contrôle-parasites/tiques-pattes-noires.html .

Les autres photographies de l'outil d'aide à la décision relatif à la PPE proviennent de la banque d'images Shutterstock.

ANNEXE L - Sondage en ligne proposé aux futurs utilisateurs potentiels des outils de transfert des connaissances relatifs à la PPE

Tableau L-1. Questions du sondage en ligne proposé aux futurs utilisateurs potentiels des outils de transfert des connaissances relatifs à la PPE destinés aux cliniciens

1. Quel est votre profession ? Infirmière clinicienne ☐ Infirmière praticienne spécialisée ☐ Omnipraticien ☐ Urgentologue ☐ Pharmacien communautaire ☐ Pharmacien d'établissement ☐ Autre : _____	
2. Veuillez nous indiquer comment vous aimeriez être cité dans le rapport final pour votre participation à ce projet (nom, spécialité, acronymes, affiliation, établissement) Commentaires _____	
Protocole médical national et modèle d'ordonnance collective	
3. Le contenu du protocole médical national est pertinent à ma pratique ou celle de mes collègues (adapté à la réalité et aux besoins du terrain) Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord Non applicable Commentaires _____	
4. Le protocole médical national présente les informations de façon claire et facile à comprendre pour prendre une décision clinique Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord Commentaires : _____	
5. Le protocole médical national contient toutes les informations nécessaires pour aider le clinicien à faire un usage judicieux de la doxycycline en dose unique pour le traitement prophylactique de la maladie de Lyme Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord Commentaires _____	

6. L'application des recommandations dans les milieux de pratique ne devrait pas poser de difficulté particulière

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires _____

7. Le modèle d'ordonnance collective fait par l'INESSS sera utile aux milieux qui voudront déployer un tel outil

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires _____

Util d'aide à la décision sur la doxycycline en dose unique pour prévenir la maladie de Lyme chez une personne asymptomatique piquée dans un secteur géographique visée par l'application de la prophylaxie post-exposition (PPE)

8. Le contenu de l'outil est pertinent à ma pratique (adapté à la réalité et aux besoins du terrain)

Commentaires : _____

9. L'outil présente les informations de façon claire et facile à comprendre pour prendre la décision d'offrir ou non la PPE

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

10. L'outil contient toutes les informations nécessaires pour aider le clinicien à faire un usage judicieux de la doxycycline en dose unique pour le traitement prophylactique de la maladie de Lyme

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

11. L'application des recommandations de cet outil dans mon milieu de pratique ne devrait pas poser de difficulté particulière

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

Outil clinique dialogue avec votre patient - les options à discuter avec une personne asymptomatique à la suite d'une piqûre de tique survenue dans un secteur visé par l'application de la prophylaxie post-exposition (PPE)

12. Le contenu de l'outil clinique dialogue avec votre patient est pertinent à ma pratique

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

13. Le format de l'outil est adéquat pour l'utilisation en pratique

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

14. L'outil présente de façon claire et facile à comprendre les informations nécessaires à la discussion des options associées à la prophylaxie post-exposition par antibiotique en dose unique avec le patient (justifiez votre réponse)

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

15. J'utiliserai cet outil avec mes patients éligibles à la prophylaxie post-exposition par antibiotique en dose unique (justifiez votre réponse)

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Raisons justifiant votre réponse : _____

16. L'outil dialogue avec votre patient et l'outil d'aide à la décision sont complémentaires au protocole médical national sur la PPE

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

17. L'outil que je risque le plus d'utiliser dans ma pratique est (choix de réponse)

Le protocole médical national

L'outil d'aide à la décision (sur 2 pages)

L'outil clinique dialogue avec mon patient

Justifiez votre réponse: _____

Questions générales

18. Avez-vous des commentaires supplémentaires sur le visuel, la qualité, la clarté et la convivialité de ces outils et guides ?

Commentaires : _____

19. Autres commentaires

Commentaires : _____

Tableau L-2. Résultats du sondage en ligne proposé aux futurs utilisateurs potentiels des outils de transfert des connaissances relatifs à la PPE destinés aux cliniciens

Questions	Répartition des réponses (12/12)
1. Quel est votre profession ?	0 % Infirmière clinicienne % (n = 0)
	36,3 % Infirmière praticienne spécialisée (n = 4)
	0 % Omnipraticien (n = 0)
	18,2 % Urgentologue (n = 2)
	27,3 % Pharmacien communautaire (n = 3)
	9 %,1 Pharmacien d'établissement (n = 1)
	9,1 % Autres : médecin de famille avec travail conscrit à l'urgence (n = 1)
3. Le contenu du protocole médical national est pertinent à ma pratique ou celle de mes collègues (adapté à la réalité et aux besoins du terrain)	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	9 % Plutôt en accord (n = 1)
	91 % Totalement en accord (n = 10)
4. Le protocole médical national présente les informations de façon claire et facile à comprendre pour prendre une décision clinique	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	27 % Plutôt en accord (n = 3)
	73 % Totalement en accord (n = 8)
5. Le protocole médical national contient toutes les informations nécessaires pour aider le clinicien à faire un usage judicieux de la doxycycline en dose unique pour le traitement prophylactique de la maladie de Lyme	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	27 % Plutôt en accord (n = 3)
	73 % Totalement en accord (n = 8)
6. L'application des recommandations dans les milieux de pratique ne devrait pas poser de difficulté particulière	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	45 % Plutôt en accord (n = 5)
	55 % Totalement en accord (n = 6)
7. Le modèle d'ordonnance collective fait par l'INESSS sera utile aux milieux qui voudront déployer un tel outil	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	18 % Plutôt en accord (n = 2)
	82 % Totalement en accord (n = 9)
8. Le contenu de l'outil est pertinent à ma pratique (adapté à la réalité et aux besoins du terrain)	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	18 % Plutôt en accord (n = 2)
	82 % Totalement en accord (n = 9)
9. L'outil présente les informations de façon claire et facile à comprendre pour prendre la décision d'offrir ou non la PPE	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	9 % Plutôt en accord (n = 1)
	91 % Totalement en accord (n = 10)
10. L'outil contient toutes les informations nécessaires pour aider le clinicien à faire un usage judicieux de la doxycycline en dose unique pour le traitement prophylactique de la maladie de Lyme	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	27 % Plutôt en accord (n = 3)
	83 % Totalement en accord (n = 8)
11. L'application des recommandations de	0 % Totalement en désaccord (n = 0)

Questions	Répartition des réponses (12/12)
cet outil dans mon milieu de pratique ne devrait pas poser de difficulté particulière	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	18 % Plutôt en accord (n = 2)
	82 % Totalement en accord (n = 9)
12. Le contenu de l'outil clinique dialogue avec votre patient est pertinent à ma pratique	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	27 % Plutôt en accord (n = 3)
	73 % Totalement en accord (n = 8)
13. Le format de l'outil est adéquat pour l'utilisation en pratique	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	9 % Plutôt en accord (n = 1)
	91 % Totalement en accord (n = 10)
14. L'outil présente de façon claire et facile à comprendre les informations nécessaires à la discussion des options associées à la prophylaxie post-exposition par antibiotique en dose unique avec le patient (justifiez votre réponse)	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	18 % Plutôt en accord (n = 2)
	82 % Totalement en accord (n = 9)
15. J'utiliserai cet outil avec mes patients éligibles à la prophylaxie post-exposition par antibiotique en dose unique (justifiez votre réponse)	9 % Totalement en désaccord (n = 1)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	18 % Plutôt en accord (n = 2)
	73 % Totalement en accord (n = 8)
16. L'outil dialogue avec votre patient et l'outil d'aide à la décision sont complémentaires au protocole médical national sur la PPE	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en désaccord (n = 0)
	0 % Plutôt en accord (n = 0)
	100 % Totalement en accord (n = 11)
17. L'outil que je risque le plus d'utiliser dans ma pratique est (choix de réponse)	27 % Le protocole médical national (n = 3)
	73 % L'outil d'aide à la décision (n = 8)
	0 % L'outil clinique Dialogue avec votre patient (n = 0)

Tableau L-3 Traitement des commentaires des futurs utilisateurs potentiels des outils de transfert des connaissances relatifs à la PPE

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
3	Les pharmaciens d'officine sont les professionnels de première ligne qui seront les plus consultés en cas de piqûre de tique étant donné la facilité d'accès pour les patients. Le protocole constitue une référence fiable pour les pharmaciens.	Aucune action requise
	Couvre plusieurs éventualités	Aucune action requise
4	Le protocole est facile à comprendre et à appliquer. N'étant pas un expert en maladie de Lyme, je serais dorénavant à l'aise de prendre une décision pour un patient qui me consulterait.	Aucune action requise
	Dans le texte, la tique doit rester accrochée à la peau au moins 24h pour bénéficier de la prophylaxie. Pour les enfants, les critères sont les mêmes, mais dans la section doxycycline, il semble mentionné qu'il y aurait avantage à donner la PPE si elle est en place 36h. Je trouve que cela porte un peu à confusion	La phrase a été modifiée
	2 petits éléments pourraient être précisés: 1. Page 4 quand il est question de référer à la rubrique «situation clinique», il serait intéressant d'y ajouter la page (page 1). 2. Quelle est la justification de l'absence de traitement prophylactique chez le patient allergique aux tétracyclines?	La proposition 1 a été acceptée. Pour le point 2 un antécédent d'allergie à une tétracycline est la justification de ne pas donner de doxycycline dû au risque de réaction croisée potentielle (on ne parle pas ici de photosensibilité, mais bel et bien d'une réaction allergique)
	J'ai toutefois un point: Concernant la femme enceinte, selon l'OC elle est dans les contre-indications, les pharmaciens ne devraient donc pas prescrire la PPE. Mais dans le Protocole National la Contre indication est relative. Donc, les professionnels autorisés de l'OC devraient ils référer ou non ? Cela n'est pas explicite (comparer à par exemple l'allergique aux tetracyclines pour lesquels il est clair que référer ne sert à rien. Un petit point dans l'Annexe1, pour l'arthrite de Lyme, il est dit "quelques mois", j'ai pour notion que l'apparition est possible dès 30 jours post morsure.	Une précision a été apportée dans le modèle d'ordonnance. Il peut y avoir de l'arthralgie et de la myalgie quelques jours après l'apparition de l'érythème migrant isolé. La définition de l'arthrite de Lyme n'inclus pas ces manifestations.
	Facile à lire. Information concise et pertinente.	Aucune action requise
	Beaucoup d'information. Par contre, peu directif vu les zones grises, entre autre vs ci relatives, pediatrie....	Une place est effectivement laissée à l'exercice d'un jugement clinique au cas par cas en particulier pour l'appréciation des contre-indications relatives.
5	Je trouve que l'inclusion d'une série de photos d'EM pourrait aider le clinicien à distinguer l'EM versus la réaction d'hypersensibilité. Pour le reste, tout est complet selon moi.	Un hyperlien vers l'outil diagnostic où il y a une série de photos a été ajouté
	La présentation de données sur l'utilisation de la doxycycline chez les enfants de moins de 12 ans est très appréciée	Aucune action requise
	- La partie 3.1 Secteur géographique aurait peut être mérité un peu plus d'information, notamment sur comment les secteurs sont déterminés. En effet, sur le terrain il existe une confusion	Sujet hors champ de compétence de l'INESSS.

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
	entre ces secteurs et la carte de l'INSPQ (https://www.inspq.qc.ca/zoonoses/maladie-de-lyme) qui ne correspondent pas (pas la même façon de mesurer le risque). - Personnellement, j'aurai mis, dans l'OC un suivi à 30 jours. C'est peut-être prévu dans la "Feuille de Suivi", mais je n'y ai pas eu accès. - Il manque la partie "Qu'est ce que je fais de la tique" dans le protocole et dans l'OC. - Il est à noter que les pharmaciens ne peuvent plus envoyer les tiques pour analyse.	Une vigilance reste importante au-delà de 30 jours car certaines manifestations du stade disséminé de la maladie peuvent apparaître après ce délai
	A vérifier: ex des tétracyclines....vous les nommez tous. Selon drug database, la demeclocycline semble ne plus être commercialisé (a valider svp). Si c'est le cas, mettre les 3 sorte de tétracycline en retirant ex.. ou nommer doxycycline et autres tétracyclines? A vérifier, le retrait de la tique peut il être fait par le phcien? Section 4,2, mettre < 12 ans vu que reference au bas du tableau est la même? Confirmer si dose doxycycline 4mg/kg en une ou 2 prises. Dans le protocole en estrie, c'était 2 prises. Définir IPS et utiliser acronyme?	ex. a été retiré Le protocole médical national est neutre c'est aux ordres professionnels de définir les activités qu'un professionnel peut réaliser. Les milieux qui déploieront une ordonnance à partir du modèle de l'INESSS et en se référant au protocole pourront ajouter une annexe complémentaire expliquant ce que peut ou ne peut pas faire un professionnel autorisé Il n'y a pas d'erreur sur la posologie dans les documents de l'INESSS. La dose unique est celle étudiée dans l'étude et a été acceptée par le comité consultatif. L'argumentaire est présent dans le rapport en soutien aux outils sur la PPE.
6	Je n'aurai personnellement aucun problème à appliquer le protocole. Par contre, certaines pharmacies sont mal adaptées aux actes cliniques nécessitant une longue consultation avec le pharmacien (chaîne de travail mal optimisée, surcharge de volume d'ordonnance, un seul pharmacien en service, etc). Ils devront s'adapter (comme avec tous les actes de la loi 41) ou référer.	Aucune action requise
	Certaines zones sont près de zone à risque, mais ne sont pas ciblées, avec l'inquiétude des patients, même si les recommandations sont claires je me questionne à quel point elles seront respectées	Aucune action requise
	Procédures claires et précises	Aucune action requise
	Le fait de prescrire de la doxycycline chez les moins de 8 ans et que c'est ok va mériter d'être largement publicisé...	Aucune action requise
	Le questionnement à l'urgence est de savoir si une ordonnance collective va permettre à l'infirmière du triage de	L'INESSS n'est pas responsable de l'implantation

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
	traiter les patients. Si les infirmières du triage ne donnent pas la PPE, il serait avantageux pour les patients qu'ils soient référés dans des pharmacies pour la recevoir (s'il y a une ordonnance collective). Cela éviterait au patient d'attendre plusieurs heures à l'urgence ou à une clinique SRV pour une PPE facilement accessible en pharmacie.	
	Il sera difficile pour chacune des régions de se positionner vs prophylaxie pédiatrique dans le contexte où l'inesss ne se positionne pas	Décision prise avec le comité consultatif. L'INESSS se positionne pour les médecins et les infirmières praticiennes spécialisées. C'est pour l'application d'une ordonnance où cela dépendra des milieux et de la formation des professionnels autorisés.
7	Il s'agit d'un modèle clé en main alors je crois qu'il facilitera le déploiement du protocole	Aucune action requise
	Accès plus facile pour la population	Aucune action requise
	Il serait intéressant de mentionner l'importance du dialogue avec le patient dans le modèle d'ordonnance collective.	L'ordonnance fait référence au protocole médical national. Le professionnel autorisé doit s'y référer pour appliquer l'ordonnance.
	Dans la contre indication "Présence de rougeur" il faudrait mettre "évocatrice de la maladie de Lyme" et lier à l'explication du 2.3 .1 du protocole ou à l'Annexe I. Ceci afin que des patients ne se fassent pas référer pour une réaction d'hypersensibilité locale de 0.5 cm... ce qui est tout de même fréquent. Idem pour la partie "Limites" : "présence d'atteintes évocatrices d'une maladie de Lyme potentielle, dont la présence d'une rougeur" laisse un doute sur le type de rougeur et exclure les réactions d'hypersensibilité locale n'aurait pas vraiment de sens. (juste un renvoi à l'annexe I serait probablement ok)	Ce point a mené à beaucoup de discussions avec les membres du comité consultatif et celui du sous-comité consultatif propre au protocole et il a été décidé qu'en présence d'une rougeur la personne doit être référée pour une évaluation par un médecin ou une infirmière. C'est la bonne pratique en présence d'une rougeur.
	À part quelques détails, l'ordonnance est très bien faite et comme médecin, je n'aurais pas de problème à mettre mon nom pour cette ordonnance collective.	Aucune action requise
8	L'algorithme est clair, le guide est intuitif et toute l'information de base nécessaire à la prise de décision est présente. Mise en page bien faite. Je ne vois pas comment l'améliorer sauf peut-être une photo d'EM pour aider le professionnel non familier avec la Lyme.	Aucune action requise
	Je ne pratique pas en zone endémique, mais il me semble pertinent. Les photos sont très appréciées.	Aucune action requise
9	Les manifestations neurologiques et cardiaques de la maladie de Lyme sont très larges et devraient faire l'objet de guidance pour être mise à contribution dans le diagnostic de la maladie	Un outil d'aide au diagnostic a été élaboré où les manifestations sont détaillées. il pourra être consulté par les professionnels de la santé.
	Tel qu'énoncé à la question 8, je trouve l'information très claire et facile à comprendre et je crois qu'il aidera même les professionnels sans formation particulière en maladie de Lyme.	Aucune action requise

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
	C'est un très bon document, mais voici quelques détails qui pourraient être améliorés : C'est un détail de terminologie, mais dans le document de travail, on utilise beaucoup l'expression « tique infestée ». Le terme « infesté » me semble inadéquat. Je parlerais plus de « tique porteuse de la bactérie <i>Borrelia b.</i> » ou de « vecteur de la bactérie » ou quelque chose du genre. Dans certaines publications francophones, on utilise le terme « tique infectée » et non pas « infestée ». « D'autres manifestations peuvent augurer de la maladie de Lyme et requérir un traitement antibiotique approprié ». Pas très clair, je changerais la phrase au complet pour quelque chose du genre : « les autres manifestations de la maladie de Lyme peuvent survenir sans la présence d'un érythème migrant ». Mettre « tiques femelles » au pluriel dans la phrase : « Tique femelle a pattes noires aux divers stades de l'engorgement† » En cas de doute sur la nature de la rougeur : il est conseillé d'en surveiller l'évolution et d'attendre de 24 à 48 h avant de donner la PPE si le délai le permet⁵ (seconde consultation ou explication à la personne) ». Je comprends le principe de « l'explication à la personne », mais le concept pourrait porter un peu à la confusion. Si on utilise « l'explication à la personne », on doit lui remettre la PPE à prendre s'il n'y a pas d'augmentation et reconsulter s'il y a une augmentation pour un traitement complet.	Ce point a été discuté avec le comité consultatif. Les deux mots ont été acceptés à savoir porteuse et infestée. Il était clair qu'il fallait éviter le mot infecté. Plusieurs commentaires de collaborateurs externes ont été reçus concernant le terme infestée. Par conséquent, il a été remplacé par porteuse dans la majorité des outils cliniques et une explication se trouvera dans le rapport en soutien aux outils diagnostic et traitement.
	Sauf revalider la dose ped svp vs une ou 2 prises	Il n'y a pas d'erreur commise c'est bien une dose unique comme dans l'étude. Ce point a été validé avec le comité consultatif.
10	L'addition du NNT et NNH devrait être ajouté sur cet outil (comme dans l'outil de dialogue) étant donné les professionnels vont principalement utiliser cet outil. Voir réponse question 8.	Pour ne pas alourdir l'outil cela n'a pas été ajouté. L'information est présente dans l'annexe du protocole médical national qui est la référence.
	Le document de travail est très bien fait et il est très complet. Par contre, je trouve qu'il ne met pas assez l'emphasis sur les deux éléments les plus importants lors d'une piqure de tique : tique accrochée pendant plus de 24h et PPE donné < 72h après le retrait de la tique. Ces deux éléments font bien entendu partie de l'algorithme décisionnel. Par contre, ils sont en caractères plus petits que le restant du texte, alors que c'est des éléments essentiels.	La grosseur de police a été changée
11	Comme dans tous les guides de traitement de l'INESSS, les recommandations sont facilement applicables sur le terrain. Le seul défi reste l'organisation du travail pour que les pharmaciens puisse offrir le service de consultation pour appliquer les recommandations sur le terrain.	Aucune action requise
12	Il s'agit d'un outil pertinent, mais je doute que ce soit utilisé systématiquement. Ce sera utile pour un certain type de patient qui veut prendre part aux décisions. J'adore l'utilisation des NNT et NNH, mais il s'agit d'une notion difficile à comprendre pour les patients...et pour certains professionnels aussi! Je trouve ça intéressant que l'outil existe et ceci cadre avec le concept de décision partagée avec le patient. Il faut cependant être conscient que certains professionnels n'optent pas pour cette approche!	Aucune action requise
	Très pertinent et important. Merci!	Aucune action requise

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
	La mention du % risque d'em fait référence à une tique accrochée > 24h? a préciser dans la phrase selon moi	Pour ne pas alourdir n'a pas été ajouté
13	Une page recto-verso permettant d'être plastifiée pour une présentation au patient est parfait.	Aucune action requise
	Visuel intéressant et peut être présenté au patient. Merci pour la mention du NNT.	Aucune action requise
	La représentation de l'efficacité est difficile à lire en noir et blanc, les bleus et les gris se confondent un peu, peut être en mettre un hachuré...	Une modification du visuel a été apportée
	Les images des "petits bonhommes" qui sont de plus en plus utilisés dans ce genre d'outils sont très pratiques et très imagés.	Aucune action requise
	J'adore les petits bonhommes NNT et NNH	Aucune action requise
14	Tout est là! L'illustration du NNH et NNT est très utile. Tout est clair et facile à comprendre pour moi.	Aucune action requise
	J'aurais trouvé aussi utile de retrouver dans l'outil plus d'informations sur la maladie de Lyme et l'EM : ses conséquences et séquelles possibles pour le patient pour qu'il comprenne bien les risques concrets auxquels il s'expose s'il choisit de ne pas prendre la prophylaxie.	Aucune action requise. Toute l'information se trouve dans l'outil d'aide au diagnostic et les guides d'usage optimal.
	Je ne trouve pas très convainquant la listes de Pour ou Contre l'antibio (PPE) pour le client.	Ni l'INESSS ni les membres du comité consultatif n'ont trouvé mieux
	Tableau présentant l'efficacité de la PPE intéressant et pertinent à présenter au patient. Tableau «pour» et «contre» pertinent. Informations sous forme visuelle est plus facile à présenter au patient.	Aucune action requise
	L'outil est très bien fait. Mais en toute honnêteté, je trouverais ça plutôt lourd dans une pratique d'urgence de discuter en détail des bénéfices et des désavantages de prendre une seule dose d'antibiotique.	Aucune action requise
	Très claire, bien disposé, visuel attrayant	Aucune action requise
15	Je l'utiliserai pour mes patients indécis, inquiets ou voulant prendre part à la décision du traitement. Par contre, je pratique dans un milieu pauvre et peu scolarisé et j'ai l'impression que l'utilisation de l'outil avec plusieurs de mes patients ne fonctionnera pas. Ce sera du cas par cas pour moi.	Aucune action requise
	Dépendamment du niveau de compréhension des patients. Chez certains, il vaut mieux orienter la décision je crois.	Aucune action requise
	Facile à remettre, explicite	Aucune action requise
	L'outil est très bien fait. Par contre, à l'urgence, avoir une longue discussion sur les bénéfices et les risques de la PPE prend un certain temps et c'est un "luxe" qu'on peut rarement se permettre à l'urgence. Mon rôle d'urgentologue dans un contexte de PPE est de faire une recommandation médicale si dans un cas précis je pense que ça vaut la peine ou non la PPE. On prescrit fréquemment des antibiotiques pour de plus longues durées (1 à 2 semaines) sans avoir une longue discussion avec le Pt.	Aucune action requise
	Ma pharmacie est situé a Ile des soeurs et plusieurs de mes clients ont des chalets dans les cantons de l'Est. Je devais les référer a l'hôpital de verdun	Aucune action requise
16	Je vois l'outil Dialogue comme un outil complémentaire. Utile	Aucune action requise

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
	pour les patients et aussi les professionnels désirant en savoir plus sur les risques de traiter et de ne pas traiter. L'outil d'aide à la décision est en effet complémentaire parce qu'il d'agit d'un résumé, mais sera celui le plus utilisé en clinique.	
	Très pertinents, claires et précis.	Aucune action requise
	Nécessaire pour faire la part des choses, cela met en perspective (notamment pour les régions exclues, même pour les professionnels, qui dans les faits ont de la misère à comprendre pourquoi on le prescrit dans une ville et non dans la ville voisine...)	Aucune action requise
17	L'outil d'aide à la décision sera utilisé pour les consultations. Le protocole complet sera une référence ponctuelle.	Aucune action requise
	Arborescence facile à utiliser, outil complet pour une décision rapide	Aucune action requise
	Très complet et visuel. Référence rapide.	Aucune action requise
	Comme pharmacien, le protocole et l'OC qui devraient normalement remplacer l'OC que nous avons en Estrie.	Aucune action requise
	À l'urgence, on manque souvent de temps. Si je recherche une information précise (indications exactes pour la PPE), je veux un outil concis qui me donne des réponses rapidement	Aucune action requise
	Pour l'info qu'il contient. Les 2 autres outils aussi	Aucune action requise
	Court, bien résumé, information facile à repérer rapidement	Aucune action requise
18	Outil d'aide à la décision très clair et facilement applicable en pratique	Aucune action requise
	Belle présentation visuelle habituelle de l'INESSS, clair net et précis comme je les aime!	Aucune action requise
	Facile à utiliser, complet	Aucune action requise
	Très bien	Aucune action requise
	Parfait, simple et clair	Aucune action requise
	Outil aide à la décision : que le > 24h et le < 72h soient en plus gros caractère (voir commentaire plus haut).	La grosseur de police a été changée
	Le protocole est plutôt lourd, mais....l'info qu'on y retrouve est pertinente	Aucune action requise
	Excellent document . Pratique et pédagogique	Aucune action requise
	Vraiment très bon travail	
Autres commentaires	Il y a des répétitions, mais comme il s'agit d'informations importantes je crois que c'est pertinent.	Aucune action requise
	J'aurais aimé pouvoir voir la feuille de conseils à remettre. Très bel outil de l'inesss encore une fois.	Aucune action requise
	Seulement, tel que mentionné, valider pour les enfants si on applique le 24 ou 36h que la tique est en place pour envisager une PPE	Aucune action requise
	Il aurait été intéressant d'avoir accès à la FEUILLE DE SUIVI dont il est question à quelques reprises dans les documents. De plus, le lien vers un autre outil mentionnant le traitement et la prise en charge lorsque l'infection à la maladie Lyme est suspectée serait intéressant	Sera partagé lors du second sondage sur les outils élaborés par l'INESSS
	AIDE AU DIALOGUE Utilisation encore du terme « infesté » qui ne me semble pas adéquat. MODÈLE ORDONNANCE COLLECTIVE « Même contre-indications que celles spécifiées pour l'application du protocole médical national... » : Petite	Corrections apportées

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet
	erreur d'orthographe, « mêmes » doit être au pluriel. PROTOCOLE MÉDICAL p. 3 entre parenthèses : « faux positifs, faux négatifs et vrais positifs ne signifient pas nécessairement qu'il y a eu transmission ». C'est une formulation un peu difficile à suivre. J'utiliserais plutôt une expression comme « Ces tests présentent beaucoup de faux positifs et de faux négatifs. En conséquence, ils ne devraient pas être utilisés pour déterminer s'il y a une indication de PPE.	Proposition acceptée
	Est ce que seulement les phciens communautaires peuvent être autorisé? Qu'en est il d'un phcien gmf ou hospitalier? Est il nécessaire de préciser?	Le mot communautaire a été retiré
	Je n'ai pas vu une alternatives si: 1) le patient a déjà allergique a la vibramycine, (très très rare)	Aucune alternative outre la surveillance
	Bravo!	Aucune action requise

Tableau L-4. Questions du sondage en ligne proposé aux futurs utilisateurs potentiels des outils de transfert des connaissances relatifs à la PPE destinés aux patients

Outil clinique dialogue avec votre patient - Les options à discuter avec une personne asymptomatique à la suite d'une piqûre de tique survenue dans un secteur visé par l'application de la prophylaxie post-exposition (PPE)

- 1. Le contenu du document est compréhensible pour un patient qui n'est pas familier avec la maladie de Lyme**

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

- 2. Le format du document est adéquat pour faciliter la discussion sur la maladie de Lyme avec un patient**

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

- 3. Le document présente de façon claire et facile à comprendre les informations nécessaires à la discussion des options associées à la prévention de la maladie de Lyme: surveillance uniquement ou prise d'une dose unique d'antibiotique (doxycycline) et surveillance (justifiez votre réponse)**

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

- 4. Je considère pertinent d'utiliser cet outil avec un professionnel de la santé pour une prise de décision partagée concernant les options associés à la prévention de la maladie de Lyme (justifiez votre réponse)**

Totalement en désaccord Plutôt en désaccord Plutôt en accord Totalement en accord

Commentaires : _____

Questions générales

- 5. Avez-vous des commentaires supplémentaires sur le visuel, la qualité, la clarté et la convivialité de cet outil?**

Commentaires : _____

- 6. Autres commentaires**

Commentaires : _____

Tableau L-5. Résultats du sondage en ligne proposé aux futurs utilisateurs PATIENTS potentiels –Outil clinique dialogue avec votre patient

Questions	Répartition des réponses (9 répondants dont 3 de l'AQML)
Outil clinique dialogue avec votre patient - Les options à discuter avec une personne asymptomatique à la suite d'une piqûre de tique survenue dans un secteur visé par l'application de la prophylaxie post-exposition (PPE)	
1. Le contenu de l'outil est compréhensible pour un patient qui n'est pas familier avec la maladie de Lyme	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	11.11 % Plutôt en désaccord (n =1)
	33.33 % Plutôt en accord (n =3)
	55.6 % Totalement en accord (n =5)
2. Le format de l'outil est adéquat pour faciliter la discussion sur la maladie de Lyme avec un patient	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	12.5 % Plutôt en désaccord (n =1)
	37.5 % Plutôt en accord (n =3)
	50 % Totalement en accord (n =4)
3. L'outil présente de façon claire et facile à comprendre les informations nécessaires à la discussion des options associées à la prévention de la maladie de Lyme : surveillance uniquement ou prise d'une dose unique d'antibiotique (doxycycline) et surveillance	0 % Totalement en désaccord (n =0)
	0 % Plutôt en désaccord (n =0)
	25 % Plutôt en accord (n =2)
	75 % Totalement en accord (n =6)
4. Je considère pertinent d'utiliser cet outil avec un professionnel de la santé pour la prise de décision partagée concernant les options de prévention pour la maladie de Lyme : surveillance uniquement ou prise d'une dose unique d'antibiotique (doxycycline) et surveillance	0 % Totalement en désaccord (n = 0)
	12.5 % Plutôt en désaccord (n = 1)
	25 % Plutôt en accord (n =2)
	62.5 % Totalement en accord (n =5)

Tableau L-6 Traitement des commentaires des futurs utilisateurs PATIENTS potentiels –Outil clinique dialogue avec votre patient

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet (9 répondants dont 3 de l'AQML)
1	Je sais pas d'où sort le 1 à 3%, mais juste avec les membres de l'AQML en exemple et les patients de Khadir.. on le dépasse largement.. c'est une donnée faussée qui peut jouer avec une bonne prise de décision du patient. Éradiquer la donnée de 1%-3%.	Cette statistique ne provient pas du registre des maladies à déclaration obligatoire. Elle provient de l'état actuel des connaissances de la littérature scientifique à partir de 4 études faites aux États-Unis, bien que celles-ci présentent plusieurs limites méthodologiques. Pour faciliter la compréhension des patients et être plus représentative des résultats des études, l'information a été modifiée: Le risque associé au développement d'un érythème migrant (EM) à la suite d'une piqûre par une tique à pattes noires porteuse de la bactérie en zone à haut risque (12 à 50 % de tiques porteuses) est faible (entre 1 % et 3 %). Le risque associé au développement des autres manifestations de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique est méconnu.
	La mention du pourcentage de risques de contracter la maladie de Lyme qui serait de (1% à 3%). Je ne comprends pas pourquoi on fait mention de ce chiffre. Surtout s'il est basé sur une seule étude.	
	Bien que des études révèlent que le risque de contracter la ML est faible, entre 1% et 3%, il ne faut pas oublier que ces données sont basées sur des cas déclarés de la ML en fonction des données épidémiologiques et ne tiennent pas compte des cas non déclarés et potentiellement non diagnostiqués. En réalité le % est probablement plus élevé. Mettre l'accent sur cette statistique discutable risque seulement de mener à une baisse de vigilance et ou de prise au sérieux du patient, de la population, des médecins. Elle n'est pas pertinente, il serait mieux de ne pas en parler malgré sa soi-disant valeur scientifique. Ajouter que ce ne sont pas toutes les personnes qui inoculent la ML et formuler que mettre en pratique des mesures de prévention est essentiel à sa prévention.	
	Je ne me prononcerai pas sur le PPE. Premièrement parce qu'il n'existe qu'une seule étude. Deuxièmement parce que je ne crois pas en l'efficacité de cette mesure qui ne fait qu'entretenir un faux sentiment de sécurité chez la population pour une maladie qui est bien sournoise et dévastatrice.	Aucune action requise
2	Je suis heureuse pour des points importants qui a été relayés, mais je suis effectivement perplexe pour plusieurs points dont ceux que je vous ai mentionnés.. et la santé des gens m'inquiète. J'ai peur qu'il ne puisse comprendre l'ampleur et ainsi prendre une décision éclairée.	Aucune action requise
3	C'est clair, mais manque clairement de faits pertinents à une bonne prise de décision du patient.	Aucune action requise
	Ça va passer ou casser selon l'écoute active du MD	Aucune action requise
	Le document nous amène rapidement sur les 2 choix et présente l'étude scientifique de façon claire et succincte. Les choix sont expliqués simplement et les pour et les contres sont facilement compréhensibles pour le patient. Le schéma de prise de décision est bien structuré et sans ambiguïté. C'est excellent.	Aucune action requise
4	J'suis plutôt en accord, le concept est bien, mais déçu de certaines informations qui vont jouer avec la vie des gens.... et on joue pas avec la vie des gens..	Aucune action requise

Question du sondage concernée	Commentaires reçus	Réponse de l'équipe projet (9 répondants dont 3 de l'AQML)
	Sauf, que dans les POUR Option 2, il serait mieux de lire ceci: le patient pourrait estimer qu'il ne vaut pas la peine de prendre un antibiotique étant donné le très faible taux d'études scientifiques au sujet de l'efficacité de la PPE. Encore une fois, la notion de faible risque peut fortement porter préjudice au patient en le dirigeant vers une banalisation de la ML!	Il est maintenant écrit "Le patient pourrait estimer qu'il ne vaut pas la peine de prendre un antibiotique étant donné le faible risque de développer un EM après une piqûre de tique et du faible impact clinique de cette mesure préventive."
	Le MD croit-il vraiment d'avoir besoin du consentement éclairé de son patient!?!	Aucune action requise
	C'est clair et informatif pour le patient. J'aurais bien aimé que le premier médecin que j'ai rencontré après ma pique me présenter cet outil ! Cela m'aurait rassuré et éclairé.	Aucune action requise
5	Non vous avez fait un beau travail pour ces points.. c'est les informations qui a dedans qui m'inquiète fortement	Aucune action requise
	La qualité des documents est exceptionnelle. C'est clair et l'information est facile à intégrer	
	Très clair et bien fait	
	Grosseur des caractères	Ce commentaire a été pris en compte lorsque l'espace disponible le permettait
6	Je suis très heureux que des actions d'amélioration comme celle-ci soit mis en place	Aucune action requise

RÉFÉRENCES

- Abdulah R, Khairinisa MA, Pratiwi AA, Barliana MI, Pradipta IS, Halimah E, et al. Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(4):409-12.
- Aberer E. What should one do in case of a tick bite? *Curr Probl Dermatol* 2009;37:155-66.
- Agre F et Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child* 1993;147(9):945-7.
- Alvarez-Hernandez G, Murillo-Benitez C, Candia-Plata Mdel C, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(2):125-30.
- Angelakis E, Million M, Kankoe S, Lagier JC, Armougom F, Giorgi R, Raoult D. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(6):3342-7.
- Anon. Tick bites: monitor closely, without routine antibiotic prophylaxis. *Prescrire Int* 2015;24(164):249.
- Anonymous. Corrections: Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial (The Lancet Infectious Diseases (2017) 17(3) (322-329) (S1473309916305291) (10.1016/S1473-3099(16)30529-1)). *The Lancet Infectious Diseases* 2018;18 (1):21.
- Anonymous. Warning sign erythema migrans: After tick bite a timely antibiotic therapy can prevent severe Lyme disease progressions. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2017;157(31)
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Tétracyclines – Monographie de l'APhC [site Web]. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Ottawa, ON : APhC; 2016. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr> (consulté le 18 juin 2018).
- Bayhan GI, Akbayram S, Ozaydin Yavuz G, Oner AF. Cutaneous side effects of doxycycline: a pediatric case series. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36(2):140-4.
- Bhate C et Schwartz RA. Lyme disease: Part II. Management and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(4):639-53; quiz 54, 53.
- Boast A, Curtis N, Gwee A. QUESTION 1: Teething issues: can doxycycline be safely used in young children? *Arch Dis Child* 2016;101(8):772-4.
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35(11):1052-62.

- Bratincsak A, Limm-Chan BN, Nerurkar VR, Ching LL, Reddy VD, Lim E, et al. Study design and rationale to assess Doxycycline Efficacy in preventing coronary Artery Lesions in children with Kawasaki disease (DEAL trial) - A phase II clinical trial. *Contemporary Clinical Trials* 2018;65:33-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation*, eleventh edition. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2017.
- Casado MJ. Doxycycline in respiratory tract infections. Report of a retrospective study in Spain during the winter 1972-1973. *Chemotherapy* 1975;21 Suppl 1:76-90.
- Cetinkaya A et Akova YA. Pediatric Ocular Acne Rosacea: Long-Term Treatment With Systemic Antibiotics. *American Journal of Ophthalmology* 2006;142 (5):816.e1-.e9.
- Chanta C et Phloenchaiwanit P. Randomized Controlled Trial of Azithromycin versus Doxycycline or Chloramphenicol for Treatment of Uncomplicated Pediatric Scrub Typhus. *J Med Assoc Thai* 2015;98(8):756-60.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23(1):18-28.
- Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *Conn Med* 1989;53(6):338-40.
- Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(11):978-85.
- Croft AM. Malaria: prevention in travellers. *BMJ Clin Evid* 2010;2010
- Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(3):367-82.
- Czeizel AE et Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):524-8.
- Feder HM, Jr. Lyme disease. *N Engl J Med* 2014;371(7):683-4.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. 2e éd. Montréal : Édition du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Foissac M, Socolovschi C, Raoult D. [Update on SENLAT syndrome: scalp eschar and neck lymph adenopathy after a tick bite]. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140(10):598-609.
- Forti G et Benincori C. Doxycycline and the teeth. *Lancet* 1969;1(7598):782.
- Frenzel T, Lee CZ, Kim H, Quinnine NJ, Hashimoto T, Lawton MT, et al. Feasibility of minocycline and doxycycline use as potential vasculostatic therapy for brain vascular malformations: pilot study of adverse events and tolerance. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(1-2):157-63.

- Gaillard T, Briolant S, Madamet M, Pradines B. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malar J* 2017;16(1):148.
- Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in north-western Greece: A retrospective analysis. *European Journal of Pediatrics* 1996;155 (1):1-6.
- Ganesh R, Suresh N, Pratyusha LL, Janakiraman L, Manickam M, Andal A. Clinical profile and outcome of children with scrub typhus from Chennai, South India. *Eur J Pediatr* 2018;177(6):887-90.
- Garcia-Alvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Prevention and prophylaxis of tick bites and tick-borne related diseases. *American Journal of Infectious Diseases* 2013;9 (3):104-16.
- Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(4)
- Gutierrez RL et Decker CF. Prevention of Tick-Borne Illness. *Disease-a-Month* 2012;58 (6):377-87.
- Hansmann Y. Treatment and prevention of Lyme disease. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:111-29.
- Hellgren U et Rombo L. Alternatives for malaria prophylaxis during the first trimester of pregnancy: our personal view. *J Travel Med* 2010;17(2):130-2.
- Hoff DS, Gremmels DB, Hall KM, Overman DM, Moga FX. Dosage and effectiveness of intrapleural doxycycline for pediatric postcardiotomy pleural effusions. *Pharmacotherapy* 2007;27(7):995-1000.
- INESSS. Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement. Québec : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2019.
- Kane ID et Arnold DH. Safety of empiric outpatient treatment of suspected tick-borne infection in the pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(12):1308.
- Kato S, Kobayashi M, Sato H, Saito Y, Komatsu K, Harada Y. Doxycycline-induced hemorrhagic esophagitis: a pediatric case. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(5):762-5.
- Kato S, Komatsu K, Harada Y. Medication-induced esophagitis in children. *Gastroenterol Jpn* 1990;25(4):485-8.
- King NM, Wong HM, Kumar VLN. Doxycycline: Are its 'side-effects' a contra-indication to its use? *Hong Kong Journal of Paediatrics* 2007;12 (2):105-10.
- Knothe H et Dette GA. Antibiotics in pregnancy: Toxicity and teratogenicity. *Infection* 1985;13 (2):49-51.

- Lascher S et Goldmann DR. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Lyme Disease After Tick Bite. *American Journal of Medicine* 2016;
- Lee KY, Lee HS, Hong JH, Hur JK, Whang KT. Roxithromycin treatment of scrub typhus (tsutsugamushi disease) in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2):130-3.
- Leinmuller R. Prevention of Lyme borreliosis after tick bite: Topical azithromycin disappoints in prevention. *Deutsches Arzteblatt International* 2017;114 (18):A900.
- Leoni S, Mesplie N, Aitali F, Chamaillard M, Boralevi F, Marques da Costa C, et al. [Metronidazole: alternative treatment for ocular and cutaneous rosacea in the pediatric population]. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(10):703-10.
- Lochary ME, Lockhart PB, Williams WT, Jr. Doxycycline and staining of permanent teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):429-31.
- Long SS. Optimizing antimicrobial therapy in children. *J Infect* 2016;72 Suppl:S91-7.
- Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, Mana Ndhari DS, Aray GF, Hafez HA, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1989;8 (2):75-8.
- Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):849-77.
- Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Beigi RH, Zotti ME, Hutchings Y, Bower WA, et al. Prophylaxis and treatment of anthrax in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;122(4):885-900.
- Mitrano JA, Spooner LM, Belliveau P. Excretion of antimicrobials used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections during lactation: safety in breastfeeding infants. *Pharmacotherapy* 2009;29(9):1103-9.
- Molgaard-Nielsen D et Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(3):246-53.
- Motz KM, Nickley KB, Bedwell JR, Yadav B, Guzzetta PC, Oh AK, Bauman NM. OK432 versus doxycycline for treatment of macrocystic lymphatic malformations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(2):81-8.
- Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017a;83(11):2557-71.
- Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017b;189(17):E625-E33.
- Mwenge W, Butler T, Mgema S, Mhina G, Almasi Y, Bradley C, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):614-21.

- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345(2):79-84.
- Nadelman RB et Wormser GP. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. Authors reply to comments on Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite [N Engl J Med 2001;345(2):79-84]. *N Engl J Med* 2001;345(18):1349-50.
- Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1120-38.
- Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf* 2006;1(1):1-15.
- Ogden NH, Lindsay LR, Schofield SW. Methods to Prevent Tick Bites and Lyme Disease. *Clin Lab Med* 2015;35(4):883-99.
- Palmer KM, Selbst SM, Shaffer S, Proujansky R. Pediatric chest pain induced by tetracycline ingestion. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(3):200-01.
- Pazzaglia M, Venturi M, Tosti A. Photo-onycholysis caused by an unusual beach game activity: a pediatric case of a side effect caused by doxycycline. *Pediatr Dermatol* 2014;31(1):e26-7.
- Peixoto S, Ferreira J, Carvalho J, Martins V. Mediterranean Spotted Fever in Children: Study of a Portuguese Endemic Region. *Acta Med Port* 2018;31(4):196-200.
- Peyriere H, Makinson A, Marchandin H, Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018;73 (3):553-63.
- Piesman J et Beard CB. Prevention of tick-borne diseases. *J Environ Health* 2012;74(10):30-2.
- Poloczek SV. [Possibility of tooth discoloration after doxycycline therapy in infants and small children from the view point of the residential pediatricist]. *Z Allgemeinmed* 1975;51(11):549-50.
- Poyhonen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lahdesmaki T. Dental staining after doxycycline use in children. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(10):2887-90.
- Pritt BS. Scutal Index and its role in guiding prophylaxis for Lyme disease following tick bite. *Clin Infect Dis* 2018;
- Purvis JJ et Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):871-4.
- Rahlenbeck S, Fingerle V, Doggett S. Prevention of tick-borne diseases: an overview. *Br J Gen Pract* 2016;66(650):492-4.

- Sako FB, Traore FA, Camara MK, Sylla M, Bangoura EF, Balde O. Cholera in pregnant women: the 2012 epidemic at the reference center at the Donka National Hospital in Conakry. *Med Sante Trop* 2016;26(2):199-202.
- Schwameis M, Kundig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):322-9.
- Shapiro ED. Doxycycline for tick bites--not for everyone. *N Engl J Med* 2001;345(2):133-4.
- Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Jr., Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992;327(25):1769-73.
- Shapiro ED et Wormser GP. Prophylaxis with topical azithromycin against Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):246-8.
- Sloan B et Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(5):571-7.
- Smith K et Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 2005;27(9):1329-42.
- Straily A, Drexler N, Cruz-Loustaunau D, Paddock CD, Alvarez-Hernandez G. Notes from the Field: Community-Based Prevention of Rocky Mountain Spotted Fever - Sonora, Mexico, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(46):1302-3.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook: Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations* 21e éd. Hudson, OH : American Pharmaceutical Association; 2014.
- Tickell-Painter M, Maayan N, Saunders R, Pace C, Sinclair D. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;(10)
- Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltran-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *J Pediatr* 2015;166(5):1246-51.
- Turner JD, Tendongfor N, Esum M, Johnston KL, Langley RS, Ford L, et al. Macrophilicidal activity after doxycycline only treatment of *Onchocerca volvulus* in an area of Loa loa co-endemicity: a randomized controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(4):e660.
- Valkeakari T. Doxycycline in children's respiratory tract infections. *Chemotherapy* 1970;15(2):111-7.
- Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(2):121-6.

- Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1137-44.
- Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J Gen Intern Med* 1996;11(6):329-33.
- Yang J, Xie RH, Krewski D, Wang YJ, Walker M, Wen SW. Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int J Infect Dis* 2011;15(5):e336-41.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

