

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang – Infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*

Revue systématique



Traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang – Infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*

Revue systématique

Rédigé par
Frédéric St-Pierre

Avec la collaboration de
Stéphane Gilbert

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 5 février 2018.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteur principal

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Collaborateur interne

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique et soutien documentaire

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018

Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-80928-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang – Infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* : revue systématique. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre. Québec, Qc : INESSS; 2018. 108 p.

L'institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Marc Boucher, gynécologue-obstétricien et périnatalogiste, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine

D^r Claude Fortin, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

M^{me} Danielle Gourde, pharmacienne, Pharmacie Martin Duquette

D^{re} Annie-Claude Labbé, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M. Éric Lefebvre, infirmier clinicien, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^r Stéphane Roy, médecin-conseil, Direction de la santé publique de la Montérégie, Secteur des maladies infectieuses et gestion des menaces, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Montérégie-Centre

D^r Marc Steben, médecin-conseil, Unité des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

D^{re} Sylvie Venne, médecin-conseil, Direction de la lutte contre les ITSS, ministère de la Santé et des services sociaux (MSSS)

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

M^{me} Sandra Chouinard, infirmière clinicienne, équipe SIDEPS-SABSA, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Carine Paquet, omnipratricienne, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS)

M. Frédéric Poitras, pharmacien communautaire; chargé de cours, Faculté de pharmacie, Université Laval

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

Présidence

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill

Membres

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Sylvain Couture, médecin de famille, Groupe de médecine familiale (GMF) Dix30

D^{re} Julie Couture, gériatre, CHU de Québec - Université Laval

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, administrateur, Collège québécois des médecins de famille (CQMF)

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M. Frédéric Grondin, conseiller-cadre clinicien, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

D^r Maxime Lamarre-Cliche, interniste, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

D^r Howard Margolese, psychiatre, Université McGill

Membres citoyens

M^{me} Lorraine Chartier

M. Jean-François Proteau

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport de revue systématique déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce guide. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Claude Fortin : projet de recherche sur le diagnostic de *N. gonorrhoeae* financé par Roche, financement ou allocation pour un voyage (*Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014*), rémunération à titre de consultant ou d'expert au comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS de l'INSPQ (CALI).

D^{re} Annie-Claude Labbé : projet de recherche sur le diagnostic de *N. gonorrhoeae* financé par Roche, allocation de voyage d'AMMI Canada pour une conférence développée en partenariat avec Hologic, versement d'honoraires pour la rédaction d'un article sur les ITSS (*Médecin du Québec*), rémunération à titre de consultant ou d'expert par l'INSPQ (membre du comité sur les ITSS et présidente du CALI), membre du groupe de travail d'experts pour le développement et la mise à jour des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement.

D^r Marc Steben : allocation de voyage, financement ou versement d'honoraires pour l'organisation ou la réalisation de communications orales ou écrites (de la part d'Allergan, Bayer, Beckton Dickinson, Cepheid, Genoea, Hologic, Inovio, Merck, Paladin, Sanofi Pasteur, Roche, Valeant), rémunération à titre de consultant ou d'expert par l'INSPQ (président du Comité sur les ITSS et membre du CALI), membre du groupe de travail d'experts pour le développement et la mise à jour des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement.

D^{re} Sylvie Venne : versement d'honoraires pour la rédaction d'un article sur les ITSS (*Médecin du Québec*), emploi au sein d'une entité visée par l'objet des travaux à réaliser (médecin-conseil à la Direction de la lutte contre les ITSS du MSSS) et membre du CALI.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

Sigles et abréviations	I
Résumé	III
Summary	VI
Introduction	1
1. Méthodologie	2
1.1. Questions de recherche	2
1.2. Stratégie de recherche d'information.....	2
1.3. Critères de sélection des études	4
1.4. Sélection des études	5
1.5. Évaluation de la qualité méthodologique des études.....	6
1.6. Extraction des données	6
1.7. Analyse et synthèse des données.....	7
1.8. Appréciation de la preuve	7
1.9. Validation par les pairs	8
2. Résultats.....	9
2.1. Infections urogénitales à <i>C. trachomatis</i>	9
2.1.1. Études repérées	9
2.1.2. Efficacité	9
2.1.3. Innocuité	11
2.2. Infections rectales à <i>C. trachomatis</i>	12
2.2.1. Études repérées	12
2.2.2. Description des études retenues	13
2.2.3. Synthèse des résultats	13
2.3. Gentamicine plus azithromycine dans le traitement des infections à <i>N. gonorrhoeae</i> .	14
2.3.1. Études repérées	14
2.3.2. Description de l'étude retenue	15
2.3.3. Synthèse des résultats	15
Discussion	16
Conclusion	21
Références	22
Annexe A Stratégie de recherche d'information.....	29
Annexe B Sélection des études.....	40
Annexe C Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études.....	46
Annexe D Outil de gradation de la preuve	51
Annexe E Tableau des résultats.....	54
Annexe F Tableaux d'appréciation de la preuve scientifique	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour les questions de recherche 1 et 2.....	4
Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour les questions de recherche 3 et 4.....	5
Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	7
Tableau B-1 Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion, questions de recherche 1A et 2	41
Tableau B-2 Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion, questions de recherche 1B et 2	43
Tableau B-3 Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion, questions de recherche 3 et 4.....	45
Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR.....	46
Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR (suite)	47
Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR (suite)	48
Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR (suite)	49
Tableau C-2 Évaluation de la qualité des études de cohortes à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-cohortes.....	50
Tableau D-1 Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	51
Tableau D-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique.....	53
Tableau E-1 Synthèse des résultats des ECRA comparant l'efficacité de l'azithromycine comparée à la doxycycline dans le traitement des infections urogénitales non compliquées à <i>C. trachomatis</i>	54
Tableau E-2 Synthèse des résultats des ECRA comparant l'innocuité de l'azithromycine comparée à la doxycycline dans le traitement des infections urogénitales non compliquées à <i>C. trachomatis</i>	77
Tableau E-3 Synthèse des données issues des monographies et des agences gouvernementales (Santé Canada et FDA) concernant l'innocuité de l'azithromycine et de la doxycycline	93
Tableau E-4 Synthèse des résultats des études de cohorte comparant l'efficacité de l'azithromycine comparée à la doxycycline dans le traitement des infections rectales non compliquées à <i>C. trachomatis</i>	94
Tableau E-5 Synthèse des résultats de l'ECRA comparant l'efficacité de la combinaison gentamicine plus azithromycine comparée à la combinaison ceftriaxone plus azithromycine dans le traitement des infections non compliquées à <i>N. gonorrhoeae</i>	101
Tableau F-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement d'une infection urogénitale non compliquée à <i>C. trachomatis</i>	102

Tableau F-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement d'une infection urogénitale non compliquée à <i>C. trachomatis</i>	104
Tableau F-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement d'une infection rectale non compliquée à <i>C. trachomatis</i>	106
Tableau F-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la combinaison gentamicine et azithromycine dans le traitement d'une infection non compliquée à <i>N. gonorrhoeae</i>	108

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux, questions de recherche 1A et 2	40
Figure B-2	Diagramme de flux, questions de recherche 1B et 2	42
Figure B-3	Diagramme de flux, questions de recherche 3 et 4	44

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ARN	Acide ribonucléique
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BID	<i>bis in die</i> (deux fois par jour)
CALI	Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEC	Comité d'excellence clinique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
DFA	<i>Direct fluorescent antibody</i>
DIE	<i>diebus</i> (une fois par jour)
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>
FDA	Food and Drug Administration
GMF	Groupe de médecine familiale
GUO	Guide d'usage optimal
HARSAH	Hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes
HPF	<i>High power field</i>
IC	Intervalle de confiance
IM	Intramusculaire
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRCM	Institut de recherches cliniques de Montréal
ITS	Infection transmissible sexuellement
ITSS	Infection transmissible sexuellement et par le sang
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
LCR	<i>Ligase chain reaction</i>

LGV	Lymphogranulomatose vénérienne
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MAUDE	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience</i>
mITT	<i>modified Intention-to-Treat</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
ND	Non disponible
NÉ	Non évalué
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PICO	Population, intervention, contexte, <i>outcomes</i> (résultats d'intérêt)
PMN	Polymorphonucléé
PO	<i>per os</i> (administration orale)
R-AMSTAR	<i>Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
RR	Risque relatif
RS	Revue systématique
SO	Sans objet
SS	Statistiquement significatif
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
UOM	Usage optimal du médicament
WHO	World Health Organization

RÉSUMÉ

Introduction

La présente revue systématique a été réalisée dans le cadre de la mise à jour du guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS), volet infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*. Pour cette mise à jour, deux principaux aspects du traitement des infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae* ont soulevé des questions. D'une part, certaines études ont suggéré que la doxycycline est plus efficace que l'azithromycine dans le traitement des infections rectales à *C. trachomatis*, alors que l'efficacité de ces deux antibiotiques semble jugée équivalente dans le traitement des infections urogénitales. D'autre part, les lignes directrices canadiennes recommandent maintenant un traitement combinant la gentamicine et l'azithromycine comme option de remplacement pour traiter les infections à *N. gonorrhoeae* chez les personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à la pénicilline ou une allergie aux céphalosporines, alors que le traitement recommandé dans la version de 2015 du GUO ITSS – Infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae* est l'azithromycine, en une dose unique de 2 g.

Dans ce contexte, une revue systématique des données scientifiques disponibles a donc été nécessaire afin de statuer sur les options de traitement à recommander dans ces situations pour les infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae*.

Méthodologie

Quatre questions de recherche ont été formulées dans le cadre de cette revue systématique :

1. Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urogénitale ou rectale à *C. trachomatis*?
2. Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urogénitale ou rectale à *C. trachomatis*?
3. Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à l'azithromycine seule, la ceftriaxone seule ou la combinaison ceftriaxone et azithromycine chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée à *N. gonorrhoeae*?

4. Quels sont les effets indésirables associés à l'usage d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à l'azithromycine seule, la ceftriaxone seule ou la combinaison ceftriaxone et azithromycine chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée à *N. gonorrhoeae*?

La recherche de l'information scientifique relative à l'ensemble des questions de recherche a été effectuée dans plusieurs bases de données et elle a été limitée à certains types de publications en français ou en anglais. Les bibliographies des documents retenus ont aussi été consultées. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée indépendamment par deux examinateurs à l'aide d'outils dont la validité est reconnue, soit deux outils d'évaluation *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptés aux essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou aux études de cohortes. Les résultats ont été extraits de façon indépendante par deux évaluateurs à l'aide de grilles préétablies, et présentés sous forme d'une synthèse narrative. Pour chaque paramètre de résultat analysé, la qualité de l'ensemble de la preuve scientifique a été évaluée selon quatre critères prédéterminés (qualité méthodologique, cohérence, impact clinique de l'intervention et généralisabilité).

Résultats

Dans un premier temps, les résultats des études retenues dans la présente revue systématique montrent que les taux de guérison microbiologique et d'effets indésirables sont similaires entre un traitement avec une dose unique de 1 g d'azithromycine et un traitement avec 100 mg de doxycycline BID pendant 7 jours dans le cas des infections urogénitales à *C. trachomatis* (niveau de preuve modéré). Ces résultats ne seraient toutefois pas complètement transposables aux infections rectales à *C. trachomatis*, puisque les résultats des études retenues montrent que les taux de guérison microbiologique sont plus élevés avec la doxycycline qu'avec l'azithromycine pour ce type d'infection (niveau de preuve modéré). Enfin, même s'ils sont tout de même élevés, les taux de guérison microbiologique avec le traitement combinant la gentamicine et l'azithromycine sont plus faibles qu'avec le traitement combinant la ceftriaxone et l'azithromycine dans les cas d'infections non compliquées à *N. gonorrhoeae* (niveau de preuve élevé) alors que les taux d'effets indésirables sont similaires entre ces deux traitements (niveau de preuve élevé).

Conclusion

Les résultats présentés dans ce rapport de revue systématique ont permis de répondre aux quatre questions de recherche établies. Ces résultats présentent cependant certaines limites. Ainsi, un risque de biais important a été reconnu dans la plupart des études retenues. De plus, une grande hétérogénéité a été constatée dans les méthodes de mesure du taux de guérison microbiologique et par rapport

au délai de suivi des participants. Enfin, plusieurs des études concernant les infections urogénitales à *C. trachomatis* comprenaient un faible échantillonnage, ce qui pourrait avoir limité la capacité de détecter de faibles différences d'efficacité entre les traitements. Dans l'ensemble, la revue systématique a toutefois permis, selon un niveau de preuve scientifique oscillant entre modéré et élevé, de recueillir l'information nécessaire à l'élaboration de certaines recommandations du GUO sur le traitement pharmacologique des ITSS – Infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae*, notamment en ce qui concerne le traitement des infections rectales et urogénitales à *C. trachomatis* de même que le traitement des infections à *N. gonorrhoeae* en présence d'une allergie à une céphalosporine ou à un antibiotique de la classe des pénicillines.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SEXUALLY TRANSMITTED AND BLOOD-BORNE INFECTIONS — INFECTIONS CAUSED BY *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* AND *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Introduction

This systematic review was conducted as part of the update of the optimal use guide (OUG) on the pharmacological treatment of sexually transmitted and blood-borne diseases (STBBIs) concerning *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. With regard to this update, two main aspects of the treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections raised some questions. First, certain studies have suggested that doxycycline is more effective than azithromycin in the treatment of rectal *C. trachomatis* infections, while the efficacy of these two antibiotics seems to be considered equivalent in the treatment of urogenital infections. Second, the Canadian guidelines now recommend treatment combining gentamicin and azithromycin as an alternative for treating *N. gonorrhoeae* infections in persons who previously experienced an anaphylactic reaction to penicillin or an allergy to cephalosporins, whereas the treatment recommended in the 2015 version of the STBBI OUG on *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* infections was azithromycin, as a single 2-g dose.

Therefore, a systematic review of the available scientific data was necessary for deciding on the treatment options to recommend in these situations for *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* infections.

Methodology

Four research questions were defined for the purposes of this systematic review:

1. What is the efficacy of antibiotic therapy with azithromycin compared to doxycycline in persons aged 14 years and older treated for an uncomplicated rectal or urogenital *C. trachomatis* infection?
2. What adverse effects are associated with the use of azithromycin compared to doxycycline in persons aged 14 years and older treated for an uncomplicated rectal or urogenital *C. trachomatis* infection?
3. What is the efficacy of antibiotic therapy combining gentamicin and azithromycin compared to azithromycin alone, ceftriaxone alone or ceftriaxone in combination with azithromycin in persons aged 14 years and older treated for an uncomplicated *N. gonorrhoeae* infection?

4. What adverse effects are associated with the use of antibiotic therapy combining gentamicin and azithromycin compared to azithromycin alone, ceftriaxone alone or ceftriaxone in combination with azithromycin in persons aged 14 years and older treated for an uncomplicated *N. gonorrhoeae* infection?

Several databases were searched for scientific data pertaining to all four of these research questions, and the search was limited to certain types of publications in French or English. The bibliographies in the publications selected were searched as well. The quality of the publications selected was assessed independently by two examiners using tools with recognized validity, namely, two Critical Appraisal Skills Program (CASP) assessment tools adapted for randomized clinical trials (RCTs) or cohort studies. The results were extracted independently by two evaluators using preestablished grids and were presented in the form of a narrative synthesis. For each outcome analyzed, the quality of all the scientific evidence was assessed using four predetermined criteria (methodological quality, consistency, clinical impact of the intervention, and generalizability).

Results

First, the results of the studies selected for this systematic review show that the microbiologic cure and adverse effect rates are similar for treatment with a single 1-gram dose of azithromycin and treatment with 100 mg of doxycycline BID for 7 days in urogenital *C. trachomatis* infections (moderate level of evidence). However, these results are not completely transposable to rectal *C. trachomatis* infections, since the results of the studies selected show that the microbiologic cure rates are higher with doxycycline than with azithromycin for this type of infection (moderate level of evidence). Lastly, even if they are high, the microbiologic cure rates for treatment combining gentamicin and azithromycin are lower than for treatment combining ceftriaxone and azithromycin in uncomplicated *N. gonorrhoeae* infections (high level of evidence), while the adverse effect rates for these two treatments are similar (high level of evidence).

Conclusion

The results presented in this systematic review report provided answers to the four research questions. These results do, however, have certain limitations. For instance, a significant risk of bias was identified in most of the studies selected. Furthermore, there was considerable heterogeneity in the methods for measuring the microbiologic cure rate and in the participant follow-up times. Lastly, several of the studies concerning urogenital *C. trachomatis* infections involved a small sample, which may have limited the ability to detect small differences in efficacy between the treatments. On the whole, the systematic review nonetheless enabled us, with a level of scientific evidence ranging from moderate to high, to gather the necessary data for developing certain recommendations in the OUG on the

pharmacological treatment of STBBIs concerning *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* infections, specifically with regard to the treatment of rectal and urogenital *C. trachomatis* infections and the treatment of *N. gonorrhoeae* infections in patients with an allergy to a cephalosporin or a penicillin antibiotic.

INTRODUCTION

La présente revue systématique a été réalisée dans le cadre de la mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang, volet sur les infections non compliquées à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* [INESSS, 2018]. Pour cette mise à jour, deux principaux aspects du traitement des infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae* ont soulevé des questions pour lesquelles la consultation des études primaires les plus pertinentes a été nécessaire.

D'abord, une augmentation de la résistance à l'azithromycine de *N. gonorrhoeae* et de *Mycoplasma genitalium* a été observée au cours des dernières années [Blouin *et al.*, 2017; Golden *et al.*, 2017; Lefebvre et Labbé, 2016], ce qui a incité à diminuer l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement des ITSS lorsqu'un autre traitement efficace était disponible. De plus, certaines études montrent un taux de guérison microbiologique plus élevé avec la doxycycline comparativement à l'azithromycine dans le traitement des infections rectales à *C. trachomatis*.

Ensuite, les lignes directrices canadiennes recommandent, depuis juillet 2017, un traitement combinant la gentamicine et l'azithromycine comme option de remplacement pour traiter les infections à *N. gonorrhoeae* chez les personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à la pénicilline ou une réaction allergique aux céphalosporines, alors que l'azithromycine en monothérapie n'est plus recommandée chez ces patients en raison d'une augmentation de la résistance de *N. gonorrhoeae* à cet antibiotique [ASPC, 2017]. Le schéma posologique du traitement combinant la gentamicine et l'azithromycine n'est toutefois pas idéal, car il nécessite deux injections intramusculaires en plus de la prise orale de l'azithromycine. De plus, peu de données sont disponibles quant à la surveillance de la résistance à la gentamicine, et son accès est difficile pour les cliniciens hors des milieux hospitaliers.

Une revue systématique des données scientifiques disponibles a donc été nécessaire afin de se positionner concernant les options de traitement à privilégier pour les infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae*.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie employée pour mener la présente revue systématique (RS) respecte les normes de production des revues systématiques de l'INESSS [2013].

1.1. Questions de recherche

Les questions de recherche ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO : la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs et les résultats d'intérêt (*outcomes*).

Question 1

Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie avec l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urogénitale (*question 1A*) ou rectale (*question 1B*) à *Chlamydia trachomatis* concernant la guérison microbiologique?

Question 2

Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée urogénitale ou rectale à *Chlamydia trachomatis*?

Question 3

Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à l'azithromycine seule, la ceftriaxone seule ou la combinaison ceftriaxone et azithromycine chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae* concernant la guérison microbiologique?

Question 4

Quels sont les effets indésirables associés à l'usage d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à l'azithromycine seule, la ceftriaxone seule ou la combinaison ceftriaxone et azithromycine chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée à *Neisseria gonorrhoeae*?

1.2. Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche de l'information a été effectuée dans plus d'une base de données, dans au moins deux registres d'études cliniques en cours. Seules les

publications en français ou en anglais ont été retenues. De plus, une recherche particulière a été menée afin de répertorier les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques qui ont un processus de révision par les pairs.

Les bases de données suivantes ont été consultées pour chacune des questions de recherche :

- MEDLINE (PubMed)
- Embase
- EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews – Health Technology Assessment – NHS Economic Evaluation Database)
- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (World Health Organization – WHO)

Les bibliographies des publications retenues ont aussi été consultées afin de répertorier d'autres études pertinentes. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont également été interrogés. De plus, les monographies officielles homologuées par Santé Canada, les avis de Santé Canada, la base de données de la Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) de la Food and Drug Administration (FDA) ont été consultés pour compléter l'évaluation sur l'innocuité. Les stratégies de recherche d'information sont décrites en détail à l'annexe A du présent document.

Questions 1 et 2

Deux revues systématiques de bonne qualité méthodologique et qui répondaient à la question 1 ont été repérées dans la littérature, soit une première sur les infections urogénitales [Kong *et al.*, 2014] et une seconde sur les infections rectales [Kong *et al.*, 2015]. Les études primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont donc été évaluées et une recherche supplémentaire a été faite afin de vérifier si de nouvelles études primaires pertinentes avaient été réalisées depuis la publication de ces deux revues. Étant donné que la recherche de littérature pour ces deux revues systématiques couvrait une période allant jusqu'au 31 décembre 2013 et à la fin du mois d'avril 2014, respectivement, la recherche a été limitée aux documents publiés entre 2014 et 2017.

Pour les analyses portant sur les infections urogénitales, seulement les revues systématiques et les essais comparatifs à répartition aléatoire ont été retenus. Par contre, étant donné qu'aucun ECRA n'avait été recensé par la revue systématique sur les infections rectales et que la qualité de l'ensemble de la preuve était qualifiée de faible par les auteurs, aucune exclusion fondée sur le devis de l'étude et sur des critères de qualité n'a été initialement appliquée pour les documents traitant des infections rectales.

Questions 3 et 4

Deux revues systématiques sur la gentamicine, dont la qualité méthodologique n'a pas été évaluée, ont été repérées dans la littérature [Hathorn *et al.*, 2014; Dowell et Kirkcaldy, 2012]. Ces revues systématiques ont toutefois tenu compte uniquement des études qui avaient évalué l'efficacité d'une monothérapie à la gentamicine, alors que les études sur les traitements de combinaison avec la gentamicine ont été exclues de ces RS. Étant donné que la question 3 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine à l'azithromycine, le résultat de ces deux revues systématiques ne pouvait être retenu et mis à jour; une revue systématique complète a donc été réalisée afin de répondre à cette question. En raison de l'évolution rapide de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques, la recherche a été limitée aux documents publiés depuis l'année 2000, ce qui concorde avec le début de la résistance aux quinolones.

Aucune exclusion fondée sur le devis de l'étude et sur des critères de qualité n'a été appliquée.

1.3. Critères de sélection des études

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour les questions de recherche 1 et 2

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection urogénitale/rectale non compliquée à <i>Chlamydia trachomatis</i>
INTERVENTION	Azithromycine
COMPARATEUR	Doxycycline
RÉSULTATS	- Efficacité (guérison microbiologique) - Effets indésirables
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	A. Infections urogénitales : - RS comportant ou non une méta-analyse - ECRA B. Infections rectales : - RS comportant ou non une méta-analyse - ECRA ou essais cliniques à répartition non aléatoire - Études observationnelles (étude de cohortes et étude cas témoins) - Séries de cas et études de cas
Critères d'exclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Infection compliquée
INTERVENTION	Autre régime posologique
COMPARATEUR	Autre traitement pharmacologique

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	• Aucune exclusion
LANGUE	• Autre que français et anglais

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour les questions de recherche 3 et 4

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	• Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection urogénitale, rectale ou pharyngée non compliquée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
INTERVENTION	• Gentamicine PLUS azithromycine
COMPARATEUR	• Azithromycine seule, ceftriaxone seule ou la combinaison azithromycine PLUS ceftriaxone
RÉSULTATS	• Efficacité (guérison microbiologique) • Effets indésirables
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	• RS comportant ou non une méta-analyse • ECRA ou essais cliniques à répartition non aléatoire • Études observationnelles (étude de cohortes et étude cas témoins) • Séries de cas et études de cas
Critères d'exclusion — Études scientifiques	
POPULATION	• Infection compliquée
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	• Aucune exclusion
LANGUE	• Autre que français et anglais

1.4. Sélection des études

La sélection des articles répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (FSP, SG) selon les critères de sélection des études présentés précédemment. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur (MCB). L'information issue de la littérature grise a aussi été sélectionnée par deux examinateurs (FSP, SG). En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue. Les arguments pour une inclusion ou une exclusion ont été conservés dans un fichier de gestion des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté à l'annexe B.

1.5. Évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité des études a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (FSP, SG). Les grilles ou outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été employés sont les suivants :

- les différents *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP)¹ pour les ECRA et les études de cohortes.

Dans le cadre de ce projet, en tenant compte des résultats des deux évaluateurs :

- les ECRA devaient répondre positivement aux questions 1 à 6 de la grille CASP pour les ECRA afin d'être considérés de bonne qualité méthodologique; ils devaient répondre positivement à 4 ou 5 questions, parmi les questions 1 à 6, pour être considérés de qualité méthodologique moyenne; ils devaient répondre positivement à 3 questions ou moins, parmi les questions 1 à 6, pour être considérés de faible qualité méthodologique;
- les études de cohortes devaient répondre positivement aux questions 1 à 5a/b de la grille CASP pour les études de cohortes afin d'être considérées de bonne qualité méthodologique; elles devaient répondre positivement à 4 questions, parmi les questions 1 à 5a/b, pour être considérées de qualité méthodologique moyenne; elles devaient répondre positivement à 2 ou 3 questions, parmi les questions 1 à 5a/b, pour être considérées de faible qualité méthodologique; elles devaient répondre positivement une question ou moins, parmi les questions 1 à 5a/b, pour être considérées de très faible qualité méthodologique.

Les désaccords ont été réglés par consensus ou, à défaut de consensus, en considérant l'avis d'un troisième examinateur (MCB).

1.6. Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par un examinateur (FSP) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont ensuite été validées par un deuxième examinateur (SG). Lorsque les résultats des revues systématiques sélectionnées n'étaient pas suffisamment détaillés, les données ont été extraites à partir des études primaires incluses dans ces revues systématiques.

Pour pallier le manque de données pertinentes à l'analyse dans certaines études, leurs auteurs ont été contactés.

¹ Critical Appraisal Skills Programme. CASP checklists [site Web]. Disponible à : <http://www.casp-uk.net/casp-tools-checklists>.

1.7. Analyse et synthèse des données

Les résultats d'intérêt ont été extraits et synthétisés sous forme de tableaux. L'ensemble des données ont été analysées et présentées en fonction des paramètres de résultat d'intérêt sous forme d'une synthèse narrative analytique. Lorsqu'aucun risque relatif comparant le taux de guérison microbiologique et le traitement à l'azithromycine par rapport au traitement à la doxycycline n'avait été calculé par les auteurs des études retenues, celui-ci a été calculé à partir des données extraites des études primaires à l'aide de l'outil Web MedCalc®, disponible à l'adresse suivante : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

1.8. Appréciation de la preuve

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur une analyse de l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits à l'annexe E.

Un niveau de preuve scientifique global a été attribué, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration de l'analyse des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance des évaluateurs (FSP, SG) envers les résultats des données scientifiques rapportées (tableau 3).

Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Interprétation
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est cohérent par rapport aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré selon lequel l'effet estimé est cohérent par rapport aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données sera affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est cohérent par rapport aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

Niveau de preuve	Interprétation
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent tirer de conclusion à partir des données présentées.

1.9. Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été envoyé à trois réviseurs scientifiques externes. Les commentaires de ces réviseurs ont été analysés par les auteurs de la présente revue systématique. La décision d'intégrer ou non certains commentaires a été laissée à la discrétion des auteurs.

2. RÉSULTATS

2.1. Infections urogénitales à *C. trachomatis*

2.1.1. Études repérées

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de répertorier 379 références à des documents publiés entre 2014 et 2017 concernant l'azithromycine ou la doxycycline dans le traitement de la chlamydia urogénitale, parmi lesquels une seule étude primaire (ECRA) répondait aux critères de sélection et a alors été retenue [Geisler *et al.*, 2015]. Cet ECRA s'ajoute donc aux études primaires répertoriées dans la revue systématique de Kong et ses collaborateurs publiée en 2014, qui a servi de point de départ à la présente recherche documentaire [Kong *et al.*, 2014]. Cette revue systématique, jugée de bonne qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR lors de la mise à jour du GUO ITSS – Approche syndromique [INESSS, 2017], comprenait l'analyse de 23 ECRA dont 22 ont satisfait aux critères d'inclusion de la présente revue systématique.

L'annexe B présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme (figure B-1) ainsi que la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion (tableau B-1).

Les résultats de 23 ECRA ont donc été extraits à partir des articles originaux selon les paramètres de résultat suivants :

- l'efficacité des traitements définie par le taux de guérison microbiologique des patients, soit l'absence de détection de *C. trachomatis* après le traitement antibiotique (annexe E, tableau E-1);
- les effets indésirables observés (annexe E, tableaux E-2 et E-3).

2.1.2. Efficacité

2.1.2.1. Description des études retenues

Les données d'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement des infections urogénitales à *C. trachomatis* ont pu être extraites des 23 ECRA retenus. Ces études ont été évaluées selon la grille CASP-ECR et les résultats de cette évaluation sont détaillés à l'annexe C (tableau C-1). Suivant cette analyse, une seule de ces études a été jugée de bonne qualité méthodologique, alors que 7 études ont été jugées de qualité méthodologique moyenne et 15 de qualité méthodologique faible.

Des 23 ECRA, 1 s'est déroulé au Canada, 8 aux États-Unis et 7 en Europe. Notons cependant qu'une étude américaine a été effectuée en centre correctionnel

[Geisler *et al.*, 2015]. Les 7 autres études se sont déroulées en Asie et en Afrique. Seulement 7 ECRA ont été réalisés à l'aveugle, dont 6 à double insu. Par ailleurs, des capsules ou des comprimés de placebo ont été ajoutés dans seulement 3 études pour contrôler la différence possible entre la prise de médicament en une dose unique par rapport à la prise pendant 7 jours [Manhart *et al.*, 2013; Stamm *et al.*, 1995; Nilsen *et al.*, 1992]. Un total de 2 394 patients traités avec l'azithromycine ou la doxycycline pour une infection urogénitale confirmée à *C. trachomatis* ont été inclus dans l'analyse finale des études, la plupart étant des patients symptomatiques (exclusivement dans 19 ECRA). L'âge moyen des participants était compris entre 17 et 38,2 ans et le temps de suivi s'étalait sur 1 à 6 semaines. Parmi les 23 études, 10 ont recruté uniquement des hommes, 7 études ont recruté uniquement des femmes et 6 études ont rapporté des résultats autant pour les hommes que pour les femmes. Seulement 7 des 23 études ont utilisé un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour évaluer la guérison microbiologique des patients, méthode qui est la plus sensible pour faire cette évaluation. Toutes les études ont comparé une dose unique de 1 g d'azithromycine à un traitement de doxycycline de 100 mg BID pendant 7 jours, sauf une étude qui incluait une première dose de doxycycline de 200 mg au lieu de 100 mg [Whatley *et al.*, 1991].

2.1.2.2. Synthèse des résultats

Le taux de guérison microbiologique observé dans toutes les études retenues était élevé et similaire entre le traitement à l'azithromycine et le traitement à la doxycycline, atteignant respectivement des taux supérieurs ou égaux à 90 % dans 17 et 19 études, et des taux supérieurs ou égaux à 80 % dans 21 et 22 études (annexe E, tableau E-1). Selon un niveau de preuve qualifié de modéré (annexe F, tableau F-1), 21 des 23 études n'ont montré aucune différence statistiquement significative (SS) entre les deux groupes de traitement. Toutefois, 2 des études qui ont utilisé un TAAN pour évaluer la guérison microbiologique des patients ont montré une différence SS en faveur du traitement à la doxycycline. Dans ces 2 études, le risque relatif (RR) calculé était de 0,82 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,70 à 0,96) et de 0,97 (IC 95 % : 0,940 à 0,996) [Geisler *et al.*, 2015; Schwebke *et al.*, 2011]. Il est à noter qu'une de ces deux études a été effectuée uniquement en centre correctionnel pour adolescents, ce qui pourrait limiter sa généralisabilité au contexte québécois [Geisler *et al.*, 2015]. De plus, l'absence de différence SS observée dans la majorité des études doit être interprétée avec prudence en raison d'une puissance statistique potentiellement inadéquate dans ces études pour détecter une différence SS entre les groupes, si une telle différence existe.

2.1.3. Innocuité

2.1.3.1. Description des études retenues

Les effets indésirables associés au traitement à l'azithromycine ou à la doxycycline ont été rapportés dans 15 des 23 ECRA retenus. L'analyse de la qualité méthodologique de ces études a révélé 1 seule étude de bonne qualité méthodologique, alors que 5 études ont été jugées de qualité méthodologique moyenne et 9 de qualité méthodologique faible.

Des 15 ECRA, 6 se sont déroulés aux États-Unis, 6 en Europe, 2 en Asie et 1 en Afrique. Par contre, 1 étude américaine a été effectuée uniquement en centre correctionnel [Geisler *et al.*, 2015]. Seulement 3 ECRA ont été réalisés à double insu et ont ajouté au traitement des capsules ou des comprimés de placebo pour contrôler la différence possible entre la prise de médicament en une dose unique par rapport à la prise pendant 7 jours [Manhart *et al.*, 2013; Stamm *et al.*, 1995; Nilsen *et al.*, 1992]. Un total de 1 705 patients traités avec l'azithromycine ou la doxycycline pour une infection urogénitale confirmée à *C. trachomatis* ont été inclus dans l'analyse finale des études, la plupart étant des patients symptomatiques (exclusivement dans 19 ECRA). L'âge moyen des participants était compris entre 17 et 38 ans et le temps de suivi s'étalait sur 1 à 6 semaines. Toutes les études ont comparé une dose unique de 1 g d'azithromycine à un traitement de doxycycline de 100 mg BID pendant 7 jours, sauf une étude qui incluait une première dose de doxycycline de 200 mg au lieu de 100 mg [Whatley *et al.*, 1991].

2.1.3.2. Synthèse des résultats

Le taux global des effets indésirables observés dans les différentes études retenues était plutôt modéré pour les deux groupes de traitement, alors que 11 études rapportent des taux d'effets indésirables dépassant les 10 % comparativement à seulement 4 études rapportant moins de 10 % d'effets indésirables (annexe E, tableau E-2). Aucune différence SS à ce sujet n'a toutefois été observée entre les deux groupes de traitement dans toutes les études retenues, selon un niveau de preuve modéré (annexe F, tableau F-2).

Par ailleurs, 7 des 15 études qui ont documenté les effets indésirables observés dans les deux groupes de traitement ont détaillé le nombre de patients qui ont été aux prises avec de la diarrhée au cours de l'étude (1 étude de bonne qualité méthodologique, 4 de qualité méthodologique moyenne et 2 de faible qualité méthodologique). Parmi ces études, 3 ont montré une différence SS entre les deux groupes de traitement, selon un niveau de preuve modéré (annexe F, tableau F-2), une plus grande fréquence de diarrhée étant observée dans le groupe traité à l'azithromycine avec des RR allant de 2,18 (IC 95 % : 1,03 à 4,61) à 7,27 (IC 95 % : 1,73 à 30,54). De plus, une tendance à la hausse pour la fréquence de diarrhée avec l'azithromycine comparativement à la doxycycline a pu être observée dans 3 des 4 études pour lesquelles une différence SS n'a pu être montrée.

En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus :
 - les taux de guérison microbiologique avec une dose unique d'azithromycine (1 g) comparativement à un traitement de 7 jours de doxycycline (100 mg BID) sont similaires dans les cas d'**infection urogénitale** à *C. trachomatis* (**niveau de preuve modéré**);
 - les taux d'effets indésirables observés avec une dose unique d'azithromycine (1 g) comparativement à un traitement de 7 jours de doxycycline (100 mg BID) sont similaires (**niveau de preuve modéré**).

2.2. Infections rectales à *C. trachomatis*

2.2.1. Études repérées

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de répertorier 306 références à des documents publiés entre 2014 et 2017 concernant l'azithromycine ou la doxycycline dans le traitement de la chlamydia rectale, parmi lesquels 2 études primaires (cohortes) répondaient aux critères de sélection et ont alors été retenues [Li *et al.*, 2018; Gratrix *et al.*, 2016]. Ces études de cohortes s'ajoutent donc aux études primaires répertoriées dans la revue systématique de Kong et ses collaborateurs publiée en 2015 et qui a servi de point de départ pour la présente recherche documentaire [Kong *et al.*, 2015]. Cette revue systématique, jugée de bonne qualité méthodologique lors de la mise à jour du GUO ITSS – Approche syndromique [INESSS, 2017], comprenait l'analyse de 8 études de cohortes dont 5 ont satisfait aux critères d'inclusion de la présente revue systématique.

L'annexe B présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme (figure B-2) ainsi que la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion (tableau B-2).

Les résultats de 7 études de cohortes ont donc été extraits (annexe E, tableau E-4) à partir des articles originaux selon les paramètres de résultat suivants :

- l'efficacité des traitements définie par le taux de guérison microbiologique des patients, soit l'absence de détection de *C. trachomatis* après le traitement antibiotique;
- les effets indésirables observés.

2.2.2. Description des études retenues

Les données d'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline pour le traitement des infections rectales à *C. trachomatis* ont pu être extraites des 7 études de cohortes retenues. Ces études ont été évaluées selon la grille CASP-cohorte et les résultats de cette évaluation sont détaillés à l'annexe C (tableau C-2). Suivant cette analyse, 1 seule de ces études a été jugée de qualité méthodologique moyenne, alors que les 6 autres études ont été jugées de qualité méthodologique de faible à très faible.

Des 7 études de cohortes, 1 s'est déroulée au Canada, 2 aux États-Unis, 3 en Europe et 1 en Australie. Un total de 2 402 patients traités avec l'azithromycine ou la doxycycline pour une infection rectale confirmée à *C. trachomatis* ont été inclus dans l'analyse finale des études, la plupart étant des patients asymptomatiques (4 études comportant plus de 90 % de patients asymptomatiques). Lorsqu'il était indiqué, l'âge moyen des participants était compris entre 25 et 33 ans et le temps de suivi s'étalait sur 2 à 26 semaines. Sur les 7 études, 4 ont utilisé un TAAN pour évaluer la guérison microbiologique des patients, alors qu'une seule étude a procédé à un typage pour la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) pour tous les échantillons de l'étude positifs à *C. trachomatis*. Enfin, 4 des 7 études ont recruté uniquement des hommes alors que 3 études ont rapporté des résultats autant pour les hommes que pour les femmes (pour un total d'environ 300 femmes sur les 2 402 participants, 1 étude ne précisant que le nombre de femmes recrutées initialement sans indiquer le nombre retenu dans l'analyse finale). La plupart des études ont comparé une dose unique de 1 g d'azithromycine à un traitement de doxycycline de 100 mg BID pendant 7 jours, sauf 2 études qui incluaient des patients traités pendant 10 jours [Li *et al.*, 2018] ou de 7 à 14 jours [Gratrix *et al.*, 2016] avec la doxycycline.

2.2.3. Synthèse des résultats

2.2.3.1. Efficacité

Le taux de guérison microbiologique des infections rectales à *C. trachomatis* observé avec la doxycycline était supérieur à 90 % dans toutes les études retenues dans l'analyse alors qu'avec l'azithromycine ce taux se situait sous les 85 % dans 6 des 7 études retenues. Une différence SS en faveur de la doxycycline a par ailleurs été montrée entre les deux groupes de traitement dans 5 des 7 études, avec des RR allant de 0,56 (IC 95 % : 0,37 à 0,84) à 0,84 (IC 95 % : 0,78 à 0,90), selon un niveau de preuve modéré (annexe F, tableau F-3). Les résultats doivent cependant être interprétés avec prudence en raison, notamment, de l'absence dans la majorité des études d'un typage systématique des souches de *C. trachomatis* pour repérer les cas de LGV et du long délai de suivi maximal (qui allait de 24 à 26 semaines après traitement) observé dans 3 études [Li *et al.*, 2018; Khosropour *et al.*, 2014a; Khosropour *et al.*, 2013]. L'inclusion de cas de LGV parmi les études pourrait biaiser le résultat en faveur de

la doxycycline alors que le long délai de suivi peut augmenter le risque de réinfection, qui ne pouvait par ailleurs être contrôlé adéquatement étant donné le devis de type observationnel des études primaires retenues.

2.2.3.2. Innocuité

Aucun résultat sur les effets indésirables de l'azithromycine ou de la doxycycline n'a été rapporté dans les études sélectionnées.

En résumé...

- ✓ Selon les documents retenus :
 - les taux de guérison microbiologique avec une dose unique d'azithromycine (1 g) sont plus faibles comparativement à un traitement de 7 jours de doxycycline (100 mg BID) dans les cas d'**infection rectale** non compliquée à *C. trachomatis* (**niveau de preuve modéré**);
 - les taux d'effets indésirables n'ont pu être évalués entre les deux traitements.

2.3. Gentamicine plus azithromycine dans le traitement des infections à *N. gonorrhoeae*

2.3.1. Études repérées

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de répertorier 565 références à des documents publiés entre 2000 et 2017 concernant le traitement de la gonorrhée, parmi lesquels seulement 2 documents (1 protocole et 1 résumé de conférence) provenant d'une même étude primaire (ECRA) répondaient aux critères de sélection et ont été retenus [Ross *et al.*, 2017; Brittain *et al.*, 2016]. Après communication avec les auteurs, des détails supplémentaires n'ont pu être obtenus sur cette étude dont le contenu intégral devrait être publié en 2018.

L'annexe B présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme (figure B-3) ainsi que la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion (tableau B-3).

Les résultats d'un seul ECRA ont donc été extraits (annexe E, tableau E-5) à partir des documents originaux (protocole et résumé de conférence) selon les paramètres de résultat suivants :

- l'efficacité des traitements définie par le taux de guérison microbiologique des patients, soit l'absence de détection de *N. gonorrhoeae* après le traitement antibiotique;
- les effets indésirables observés.

2.3.2. Description de l'étude retenue

Bien qu'une seule étude primaire ait été retenue pour répondre à cette question de recherche, celle-ci a été jugée de qualité méthodologique moyenne selon la grille CASP-ECR, pour laquelle l'information contenue dans le protocole et le résumé de conférence a été utilisée. Cet ECRA a été réalisé en double insu et en groupes parallèles, et sur 14 sites cliniques du Royaume-Uni spécialisés en ITSS. De plus, un total de 720 patients, hommes et femmes atteints de gonorrhée non compliquée, ont été inclus dans l'étude et traités avec la gentamicine (240 mg en intramusculaire, en dose unique et en une seule injection de 6 mL) ou la ceftriaxone (500 mg en intramusculaire, en dose unique), tous deux en combinaison avec l'azithromycine (1g, PO, en dose unique). De ces patients, 598 ont complété l'étude et ont été inclus dans l'analyse finale; le suivi a été effectué 2 semaines après le début du traitement (maximum 60 jours). Le taux de guérison microbiologique a été évalué lors de cette étude par les résultats d'un TAAN.

2.3.3. Synthèse des résultats

2.3.3.1. Efficacité

Le taux de guérison microbiologique observé dans cette étude était élevé et similaire entre les deux groupes de traitement, avec des taux supérieurs ou égaux à 90 % (annexe E, tableau E-5). Toutefois, une différence SS en défaveur de la combinaison gentamicine plus azithromycine a pu être montrée avec un RR de 0,94 (IC 95 % : 0,90 à 0,97), selon un niveau de preuve élevé (annexe F, tableau F-4). La plus grande différence d'efficacité entre les deux groupes de traitement semble porter sur les infections pharyngées : une guérison microbiologique a pu être observée chez seulement 80 % des patients traités avec la combinaison gentamicine plus azithromycine, comparativement à 96 % chez les patients traités avec la combinaison ceftriaxone plus azithromycine. Par contre, le nombre total de cas d'infection pharyngée n'est pas détaillé par les auteurs et la pertinence de cette observation devra être validée lorsque les résultats de l'étude seront publiés en entier.

2.3.3.2. Innocuité

Aucune donnée concernant spécifiquement les effets indésirables observés n'a été rapportée par les auteurs de l'étude, qui mentionnent toutefois que la fréquence des effets indésirables était similaire entre les deux groupes de traitement.

En résumé...

- ✓ Selon l'étude retenue :
 - quoiqu'ils soient tout de même élevés, les taux de guérison microbiologique pour la combinaison gentamicine plus azithromycine sont plus faibles que ceux obtenus avec la combinaison ceftriaxone plus azithromycine dans le traitement des infections non compliquées à *N. gonorrhoeae* (**niveau de preuve élevé**);
 - les taux d'effets indésirables observés avec la combinaison gentamicine plus azithromycine comparativement à la combinaison ceftriaxone plus azithromycine sont similaires (**niveau de preuve élevé**).

DISCUSSION

Dans les revues systématiques réalisées dans le cadre de ce projet, l'efficacité et l'innocuité de l'azithromycine par comparaison avec la doxycycline ont été évaluées pour le traitement des infections non compliquées à *C. trachomatis*, alors que l'efficacité et l'innocuité de la combinaison gentamicine et azithromycine ont été évaluées pour le traitement des infections non compliquées à *N. gonorrhoeae*.

Bilan des principaux constats

Tout d'abord, les résultats des études retenues comparant l'azithromycine et la doxycycline pour le traitement des infections urogénitales à *C. trachomatis* montrent, selon un niveau de preuve jugé modéré, que les taux de guérison microbiologique sont similaires entre les deux traitements. De plus, des taux de guérison microbiologique supérieurs à 90 % ont été obtenus pour ces deux antibiotiques dans la majorité des études incluses dans l'analyse, ce qui suggère une bonne efficacité de l'azithromycine et de la doxycycline pour le traitement de ce type d'infection. La faible puissance statistique et l'hétérogénéité des méthodes diagnostiques, le délai de suivi et les méthodes employées pour mesurer le taux de guérison microbiologique dans les études retenues invitent toutefois à la prudence quant à l'interprétation de ces données. Quoiqu'aucune méta-analyse des données n'ait été effectuée dans le cadre de la présente revue systématique, ces résultats concordent avec ceux obtenus dans une revue systématique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique (évaluée dans [INESSS, 2017]) de Kong et ses collaborateurs [2014]. À la suite de leur méta-analyse, les auteurs concluaient à une efficacité légèrement plus élevée de la doxycycline comparativement à l'azithromycine (de 1,5 à 2,6 % de différence) pour le traitement des infections urogénitales à *C. trachomatis*, différence à propos de laquelle ils remettaient en question l'impact clinique réel.

Les résultats obtenus concernant les infections urogénitales non compliquées à *C. trachomatis* ne seraient toutefois pas transposables aux infections rectales, puisque les résultats des études retenues montrent, selon un niveau de preuve jugé modéré, que les taux de guérison microbiologique sont plus élevés avec la doxycycline qu'avec l'azithromycine pour ce type d'infection. Dans ces études, il faut toutefois noter que l'azithromycine a tout de même une certaine efficacité dans le traitement de ce type d'infection alors que le taux de guérison microbiologique observé avec cet antibiotique dépasse généralement 75 %. Par contre, ces données doivent aussi être interprétées avec prudence, pour plusieurs raisons. Premièrement, aucune étude prospective n'a été repérée dans la présente revue systématique, et seulement un nombre limité d'études rétrospectives ont été retenues. Le devis de l'étude n'était donc pas optimal pour répondre à des questions sur l'efficacité d'un traitement. Ensuite, une seule de ces études a procédé à un typage systématique des souches de *C. trachomatis*.

isolées des participants à l'étude pour exclure les personnes atteintes de LGV [Hathorn *et al.*, 2012], infection pour laquelle la doxycycline pourrait être plus efficace que l'azithromycine [INESSS, 2017]. Enfin, le délai de suivi était généralement long et très variable entre les participants et entre les études, alors que plus de la moitié de ces dernières ont inclus des participants pour qui le délai de suivi dépassait les 7 semaines, ce qui peut augmenter considérablement le risque de réinfection et ainsi faire surestimer le taux d'échec au traitement. Les résultats obtenus dans le cadre de la présente revue systématique concordent toutefois avec ceux observés dans une revue systématique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique (évaluée dans [INESSS, 2017]) réalisée par Kong et ses collaborateurs [2015]. À la suite de leur méta-analyse, les auteurs concluaient à une différence d'efficacité de 20 % en faveur de la doxycycline par rapport à l'azithromycine pour le traitement des infections rectales à *C. trachomatis*, soulignant par ailleurs la faible qualité des données retenues dans leur analyse.

Ensuite, les données sur l'efficacité de l'azithromycine et de la doxycycline doivent être équilibrées avec les résultats d'innocuité chez les personnes atteintes de ce type d'infection pour éclairer davantage le choix du traitement des infections à *C. trachomatis*. À cet égard, les résultats des études retenues montrent, selon un niveau de preuve jugé modéré, que les taux d'effets indésirables observés avec ces deux antibiotiques sont similaires, ce constat étant appuyé uniquement par des données recueillies chez des personnes atteintes d'une infection urogénitale. Par ailleurs, en dépit d'un taux d'occurrence supérieur à 10 % dans la plupart des études retenues, la majorité des effets indésirables répertoriés sont d'origine gastro-intestinale et ils sont très rarement associés à un arrêt du traitement.

Enfin, une seule étude portant sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement combinant la gentamicine et l'azithromycine pour traiter les infections à *N. gonorrhoeae* a été recensée dans la présente revue systématique. Les résultats de cette étude montrent, selon un niveau de preuve jugé élevé, que les taux de guérison microbiologique sont plus faibles lorsque l'azithromycine (1 g) est combinée à la gentamicine comparativement à la ceftriaxone pour traiter ce type d'infection. Le traitement combinant l'azithromycine et gentamicine aurait toutefois une bonne efficacité, puisque les taux de guérison microbiologique observés sont généralement supérieurs ou égaux à 90 %, exception faite des infections pharyngées pour lesquelles le taux de guérison microbiologique est égal à 80 %. De plus, les résultats de cette étude montrent, selon un niveau de preuve jugé élevé, que les taux d'effets indésirables observés pour ces deux traitements antibiotiques sont similaires. Même si une seule étude a été retenue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement combinant l'azithromycine et la gentamicine, celle-ci a été réalisée en double insu, avec un calcul préalable de la taille de l'échantillonnage requis, des analyses statistiques et un délai de suivi assez court pour limiter le risque de réinfection (soit un délai de suivi maximal de 60 jours). Fait à noter, un protocole très détaillé a été publié et il a pu faire état de la qualité

méthodologique de cette étude, mais l'essentiel des résultats extraits dans la présente revue systématique provient d'un résumé de conférence qui mériterait d'être bonifié lorsque le rapport complet de l'étude sera disponible [Ross *et al.*, 2017; Brittain *et al.*, 2016].

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales des revues systématiques réalisées pour ce projet est que celles-ci reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite comprenant une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. De plus, pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon des critères d'appréciation prédéfinis. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

Elles concernent tout d'abord les données disponibles. D'une façon générale, il existe un enjeu lié à la généralisabilité des résultats observés dans les études. Tout d'abord, 19 des 23 études retenues concernant les infections urogénitales à *C. trachomatis* ont été réalisées exclusivement avec des participants symptomatiques, alors que la majorité de ces infections seraient asymptomatiques [Kong *et al.*, 2014]. Ainsi, les données pourraient ne pas refléter les taux de guérison microbiologique obtenus avec ces antibiotiques chez des personnes asymptomatiques. Ensuite, une étude américaine portant sur les infections urogénitales à *C. trachomatis* a été réalisée dans un centre correctionnel pour jeunes (de 12 à 21 ans), ce qui pourrait aussi en limiter la généralisabilité à l'ensemble de la population [Geisler *et al.*, 2015]. Par ailleurs, quoique les systèmes de santé et la population soient comparables entre le Québec et le Royaume-Uni, il existe des différences géographiques importantes dans les profils de résistance aux antibiotiques des souches de *N. gonorrhoeae* [Wi *et al.*, 2017], qui pourraient limiter la transposition des résultats obtenus par le groupe de Ross et ses collaborateurs au contexte québécois [Ross *et al.*, 2017; Brittain *et al.*, 2016]. Enfin, les résultats de cette dernière étude ont pu être extraits uniquement à partir d'un résumé de conférence, puisque le rapport complet détaillant les résultats de l'étude n'a pas encore été publié.

Ensuite, le traitement à l'azithromycine consiste en l'administration orale d'une dose unique d'antibiotique alors que le traitement à la doxycycline nécessite l'administration orale de 14 doses réparties sur 7 jours. Cette différence substantielle du type d'administration soulève un enjeu d'adhésion au traitement à la doxycycline, qui pourrait être important dans le choix du médicament à privilégier pour traiter les infections à *C. trachomatis*. Cette adhésion au traitement à la doxycycline a par contre été considérée dans moins de la moitié des études retenues portant sur les infections urogénitales et dans aucune des études sur les infections rectales. Par ailleurs, seulement 6 des études rapportent des données

plus précises concernant l'adhésion des participants au traitement à la doxycycline, données qui montrent des taux d'adhésion très variables qui s'étendent de 60 à plus de 90 % et qui incluent au total à peine plus de 500 participants [Geisler *et al.*, 2015; Schwebke *et al.*, 2011; Rustomjee *et al.*, 2002; Hillis *et al.*, 1998; Hammerschlag *et al.*, 1993; Ossewaarde *et al.*, 1992]. Il faut toutefois préciser que cet aspect particulier du traitement à la doxycycline n'a pas fait l'objet d'une revue systématique complète dans le cadre de la présente étude. De plus, il a été suggéré par certains auteurs qu'un traitement multidose réparti sur plusieurs jours pourrait favoriser l'abstinence de la personne traitée en agissant comme un rappel pendant la période du traitement, contrairement à un traitement unidose [Kong *et al.*, 2015; Hillis *et al.*, 1998; Lister *et al.*, 1993]. Or, seulement trois des études retenues dans la présente revue systématique ont pris en considération cette différence potentielle en ajoutant un placebo au traitement pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en dose unique par rapport à un traitement multidose s'échelonnant sur plusieurs jours [Manhart *et al.*, 2013; Stamm *et al.*, 1995; Nilsen *et al.*, 1992].

Enfin, afin de mieux orienter la prise de décision concernant les options de remplacement pour traiter les infections à *N. gonorrhoeae*, il aurait été intéressant d'étudier les données probantes concernant précisément l'efficacité et l'innocuité d'un traitement combinant la gentamicine avec 2 g d'azithromycine comparativement à une même dose d'azithromycine utilisée en monothérapie, cette option étant actuellement recommandée, entre autres, en cas d'allergie aux céphalosporines. Aucune étude n'a toutefois été recensée à cet égard.

CONCLUSION

Le présent rapport de revues systématiques a permis de répondre aux quatre questions de recherche établies. Le niveau de preuve global des données scientifiques repérées a été évalué (annexe F), et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- Chez les personnes présentant une infection non compliquée à *C. trachomatis* :
 - L'azithromycine et la doxycycline ont une efficacité élevée et similaire entre elles pour le traitement des infections urogénitales (niveau de preuve modéré).
 - L'azithromycine a une efficacité plus faible que la doxycycline pour le traitement des infections rectales (niveau de preuve modéré).
 - L'innocuité de l'azithromycine et de la doxycycline est similaire entre les deux traitements (niveau de preuve modéré).
- Chez les personnes présentant une infection non compliquée à *N. gonorrhoeae* :
 - Il est impossible d'évaluer directement l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec 2 g d'azithromycine en monothérapie ou en combinaison avec la gentamicine en dose unique, puisque ces traitements n'ont pas fait l'objet d'articles scientifiques répondant aux critères de recherche fixés.
 - Toutefois, cette revue systématique a permis de recenser une étude qui montre qu'un traitement combinant 240 mg de gentamicine avec 1 g d'azithromycine a une efficacité élevée pour ce type d'infection, quoique plus faible que le traitement de référence combinant 500 mg de ceftriaxone avec 1 g d'azithromycine (niveau de preuve élevé).

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Traitement des infections gonococciques par suite du retrait du marché de la spectinomycine : Déclaration d'orientation pour les traitements de remplacement. Ottawa, ON : ASPC; 2017. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/gonorrhea-alternate-treatment/traitements-de-remplacement-07-2017.pdf>.
- Anonymous. Doxycycline more effective than azithromycin for chlamydia [site Web]. *Clinical Pharmacist* 2016;8(2): Disponible à : <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/research-briefing/doxycycline-more-effective-than-azithromycin-for-chlamydia/20200441.article>.
- Bai ZG, Bao XJ, Cheng WD, Yang KH, Li YP. Efficacy and safety of ceftriaxone for uncomplicated gonorrhoea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J STD AIDS* 2012;23(2):126-32.
- Beyda RM, Benjamins LJ, Symanski E, Swartz M, Risser WL, Eissa M. Azithromycin efficacy in the treatment of Chlamydia trachomatis among detained youth. *Sex Transm Dis* 2014;41(10):592-4.
- Bignell C et Garley J. Azithromycin in the treatment of infection with Neisseria gonorrhoeae. *Sex Transm Infect* 2010;86(6):422-6.
- Blouin K, Venne S, Lambert G. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec – Année 2016 et projections 2017. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2017. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2324_portrait_infections_transmissibles_sexuellement_sang.pdf.
- Brittain C, Childs M, Duley L, Harding J, Hepburn T, Meakin G, et al. Gentamicin versus ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-TOG trial): Study protocol for a randomised trial. *Trials* 2016;17(1):558.
- Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000098.
- Cluver C, Novikova N, Eriksson DO, Bengtsson K, Lingman GK. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010485.
- Craig AP, Kong FYS, Yeruva L, Hocking JS, Rank RG, Wilson DP, Donovan B. Is it time to switch to doxycycline from azithromycin for treating genital chlamydial infections in women? Modelling the impact of autoinoculation from the gastrointestinal tract to the genital tract. *BMC Infect Dis* 2015;15:200.
- Ding A et Challenor R. Rectal chlamydia in heterosexual women: More questions than answers. *Int J STD AIDS* 2014;25(8):587-92.

- Dowell D et Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: Systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2012;88(8):588-94.
- Drummond F, Ryder N, Wand H, Guy R, Read P, McNulty AM, et al. Is azithromycin adequate treatment for asymptomatic rectal chlamydia? *Int J STD AIDS* 2011;22(8):478-80.
- Elgalib A, Skingsley A, Dosekun O, Tong CY, White J. One week of doxycycline is an effective treatment for asymptomatic rectal Chlamydia trachomatis infection [L'information présentée est reprise dans : Elgalib A, Alexander S, Tong CY, White JA. Seven days of doxycycline is an effective treatment for asymptomatic rectal Chlamydia trachomatis infection. *Int J STD AIDS*. 2011;22(8):474-7]. *HIV Med* 2010;11(Suppl 1):15 [abstract O40].
- Geisler WM, Perry RC, Kerndt PR. Azithromycin versus doxycycline for chlamydia [The authors reply]. *N Engl J Med* 2016;374(18):1787.
- Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RC, et al. Azithromycin versus doxycycline for urogenital Chlamydia trachomatis infection. *N Engl J Med* 2015;373(26):2512-21.
- Golden MR, Workowski KA, Bolan G. Developing a public health response to Mycoplasma genitalium. *J Infect Dis* 2017;216(Suppl 2):S420-S426.
- Gratrix J, Brandley J, Dane M, Plitt SS, Smyczek P, Read R, Singh AE. A retrospective review of treatment failures using azithromycin and doxycycline in the treatment of rectal chlamydia infections in women and men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2016;43(2):110-2.
- Gruber F, Tomic D, Brajac I. Comparative trial with azithromycin and doxycycline in gonococcal and chlamydial infections in females. *G Ital Dermatol Venereol* 1996;131(6):403-6.
- Guven MA, Gunyeli I, Dogan M, Ciragil P, Bakaris S, Gul M. The demographic and behavioural profile of women with cervicitis infected with Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum and the comparison of two medical regimens. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272(3):197-200.
- Habib AR et Fernando R. Efficacy of azithromycin 1g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2004;15(4):240-2.
- Hammerschlag MR, Golden NH, Oh MK, Gelling M, Sturdevant M, Brown PR, et al. Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents. *J Pediatr* 1993;122(6):961-5.
- Hananta IP, De Vries HJ, van Dam AP, van Rooijen MS, Soebono H, Schim van der Loeff MF. Persistence after treatment of pharyngeal gonococcal infections in patients of the STI clinic, Amsterdam, the Netherlands, 2012-2015: A retrospective cohort study. *Sex Transm Infect* 2017;93(7):467-71.
- Hathorn E, Ward D, Goold P. What is the most appropriate treatment for rectal Chlamydia trachomatis infection? *Sex Transm Infect* 2016;92(2):115.

- Hathorn E, Ward D, Goold P. Is test of cure necessary after doxycycline therapy for rectal chlamydia trachomatis infection? [Un erratum au sujet de ce résumé a été publié : Hathorn E, Ward D, Goold P. Correction: Is test of cure necessary after doxyxcline therapy for rectal chlamydia trachomatis infection? (Sex Transm Infect 2015;91:A26). Sex Transm Infect 2015;91(5):382]. Sex Transm Infect 2015;91(Suppl 1):A26 [abstract P33].
- Hathorn E, Dhasmana D, Duley L, Ross JD. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: A systematic review. Syst Rev 2014;3:104.
- Hathorn E, Opie C, Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal Chlamydia trachomatis in men and women? Sex Transm Infect 2012;88(5):352-4.
- Hillis SD, Coles FB, Litchfield B, Black CM, Mojica B, Schmitt K, St. Louis ME. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women. A use-effectiveness study in public health settings. Sex Transm Dis 1998;25(1):5-11.
- Hocking JS, Kong FY, Timms P, Huston WM, Tabrizi SN. Treatment of rectal chlamydia infection may be more complicated than we originally thought. J Antimicrob Chemother 2014;70(4):961-4.
- Hörner M, Heller-Vitouch C, Ziegler C, Söltz-Szöts J. Azithromycin in the treatment of chlamydial cervicitis and urethritis. Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat 1995;4(3):121-5.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang - Infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* : rapport en soutien au guide d'usage optimal. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique des infections transmissible sexuellement et par le sang – Approche syndromique. Rapport rédigé par Karine Lejeune. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_ITSS/INESSS_ITSS_App-Syndrome_Rapport.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Jang D, Sellors J, Howard M, Mahony J, Frost E, Patrick D, et al. Correlation between culture testing of swabs and ligase chain reaction of first void urine from patients recently treated for Chlamydia trachomatis. Sex Transm Infect 2003;79(3):237-9.

- Jordan SJ et Geisler WM. Azithromycin for rectal chlamydia: Is it time to leave azithromycin on the shelf?...Not yet. *Sex Transm Dis* 2014;41(2):86-8.
- Khosropour CM, Dombrowski JC, Barbee LA, Manhart LE, Golden MR. Comparing azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydial infection: A retrospective cohort study. *Sex Transm Dis* 2014a;41(2):79-85.
- Khosropour CM, Manhart LE, Colombara DV, Gillespie CW, Lowens MS, Totten PA, et al. Suboptimal adherence to doxycycline and treatment outcomes among men with non-gonococcal urethritis: A prospective cohort study. *Sex Transm Infect* 2014b;90(1):3-7.
- Khosropour CM, Duan R, Metsch LR, Feaster DJ, Golden MR. Persistent/recurrent chlamydial infection among STD clinic patients treated with CDC-recommended therapies. *Sex Transm Infect* 2013;89(Suppl 1):A29 [abstract O02.4].
- Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, Philip SS, Wiesenfeld HC, Papp JR, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1083-91.
- Kissinger PJ, White S, Manhart LE, Schwebke J, Taylor SN, Mena L, et al. Azithromycin treatment failure for *Chlamydia trachomatis* among heterosexual men with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2016;43(10):599-602.
- Kong FY et Hocking JS. Treatment challenges for urogenital and anorectal *Chlamydia trachomatis*. *BMC Infect Dis* 2015;15:293.
- Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, Phillips S, Fehler G, Law M, et al. Higher organism load associated with failure of azithromycin to treat rectal chlamydia. *Epidemiol Infect* 2016;144(12):2587-96.
- Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, Vodstrcil LA, Huston WM, Chen M, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5):1290-7.
- Kong FY, Tabrizi SN, Law M, Vodstrcil LA, Chen M, Fairley CK, et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):193-205.
- Kreuter A et Wieland U. Azithromycin versus doxycycline for chlamydia. *N Engl J Med* 2016;374(18):1786-7.
- Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):115-21.
- Lau A, Kong F, Fairley CK, Donovan B, Chen M, Bradshaw C, et al. Treatment efficacy of azithromycin 1 g single dose versus doxycycline 100 mg twice daily for 7 days for the treatment of rectal chlamydia among men who have sex with men – a double-blind randomised controlled trial protocol. *BMC Infect Dis* 2017;17:35.

- Lauharanta J, Saarinen K, Mustonen MT, Happonen HP. Single-dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):177-83.
- Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EPF, Dimovski K, Kong FYS, Hocking JS, et al. Treatment outcomes for rectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men using doxycycline, azithromycin, or both: A review of clinical cases. *Sex Transm Dis* 2017;44(4):245-8.
- Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EP, Kong FY, Hocking JS, Bissessor M, et al. Systematic review and meta-analysis of doxycycline efficacy for rectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis* 2016;22(10):1778-84.
- Lefebvre B et Labbé A-C. Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec : rapport 2015. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2255_surveillance_n_eisseria_gonorrhoeae_antibiotiques.pdf.
- Li B, Hocking JS, Bi P, Bell C, Fairley CK. The efficacy of azithromycin and doxycycline treatment for rectal chlamydial infection: A retrospective cohort study in South Australia. *Intern Med J* 2018;48(3):259-64.
- Lister PJ, Balechandran T, Ridgway GL, Robinson AJ. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):185-92.
- Manavi K, Hettiarachchi N, Hodson J. Comparison of doxycycline with azithromycin in treatment of pharyngeal chlamydia infection. *Int J STD AIDS* 2016;27(14):1303-8.
- Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Khosropour CM, Colombara DV, Golden MR, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(7):934-42.
- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones RB, Hopkins SJ, Johnson RB. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992;327(13):921-5.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Nilsen A, Halsos A, Johansen A, Hansen E, Tørud E, Moseng D, et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. *Genitourin Med* 1992;68(5):325-7.
- Ossewaarde JM, Plantema FH, Rieffe M, Nawrocki RP, de Vries A, van Loon AM. Efficacy of single-dose azithromycin versus doxycycline in the treatment of cervical infections caused by *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(8):693-7.

- Ota KV, Fisman DN, Tamari IE, Smieja M, Ng LK, Jones KE, et al. Incidence and treatment outcomes of pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections in men who have sex with men: A 13-year retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2009;48(9):1237-43.
- Quinn TC et Gaydos CA. Treatment for chlamydia infection—Doxycycline versus azithromycin. *N Engl J Med* 2015;373(26):2573-5.
- Ross JD, Harding J, Duley L, Montgomery AA, Hepburn T, Tan W, et al. The efficacy and safety of gentamicin for the treatment of genital, pharyngeal and rectal gonorrhoea: A randomised controlled trial. *Sex Transm Infect* 2017;93(Suppl 2):A42-A43 [abstract LB1.5].
- Rustomjee R, Kharsany AB, Connolly CA, Karim SS. A randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource-poor setting. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(5):875-8.
- Schachter J. Azithromycin versus doxycycline for chlamydia. *N Engl J Med* 2016;374(18):1786.
- Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, Seña AC, Martin DH, Lopez LM, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: Emphasizing emerging pathogens—A randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;52(2):163-70.
- Şendağ F, Terek C, Tuncay G, Özkinay E, Güven M. Single dose oral azithromycin versus seven day doxycycline in the treatment of non-gonococcal mucopurulent endocervicitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40(1):44-7.
- Singh V, Bala M, Bhargava A, Kakran M, Bhatnagar R. In vitro synergy testing of gentamicin, an old drug suggested as future treatment option for gonorrhoea, in combination with six other antimicrobials against multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Sex Transm Dis* 2017;45(2):127-31.
- Škerk V, Schönwald S, Strapač Z, Beus A, Francetić I, Krhen I, et al. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by *Chlamydia trachomatis* treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2001;13(2):176-81.
- Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, Leone P, Hook EW 3rd, Cooper RH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: A randomized double-blind study. *JAMA* 1995;274(7):545-9.
- Steedman NM et McMillan A. Treatment of asymptomatic rectal *Chlamydia trachomatis*: Is single-dose azithromycin effective? *Int J STD AIDS* 2009;20(1):16-8.
- Steingrimsón O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis* 1994;21(1):43-6.

- Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):109-14.
- Tan HH et Chan RK. An open label comparative study of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males and *Chlamydia trachomatis* cervicitis in female sex workers in an STD clinic in Singapore. *Singapore Med J* 1999;40(8):519-23.
- Thorpe EM, Stamm WE, Hook EW 3rd, Gall SA, Jones RB, Henry K, et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: Single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practises. *Genitourin Med* 1996;72(2):93-7.
- Van Bergen J et Dukers-Muijers NH. Doxycycline effectiever dan azitromycine bij Chlamydia? [Is doxycycline more effective than azithromycin for Chlamydia?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D117.
- Whatley JD, Thin RN, Mumtaz G, Ridgway GL. Azithromycin vs doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 1991;2(4):248-51.
- White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(1):57-66.
- Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med* 2017;14(7):e1002344.

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information

Questions 1A et 2 : Efficacité/innocuité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement des infections urogénitales non compliquées à *Chlamydia trachomatis*.

Bases de données bibliographiques

Date de la recherche : 3 novembre 2017

Limites : 2014- ; anglais et français

MEDLINE (OvidSP)

- #1 chlamydia/ OR chlamydia trachomatis/
- #2 (chlamydia OR chlamydia trachomatis).ti,ab.
- #3 #1 OR #2
- #4 azithromycin/ OR doxycycline/
- #5 (aruzilina OR atizor OR azadose OR atizor OR azasite OR azenil OR azimin OR azithral OR azithromycin OR azitrocin OR azitrocin OR azitromax OR azitromicina OR aziwok OR azomyne OR aztrin OR azythromycin OR CP-62993 OR cp 62933 OR cp 62993 OR cp62933 OR cp62993 OR goxal OR forcin OR inedol OR isv 401 OR isv401 OR kromicin OR macrozit OR mezatrin OR octavax OR sumamed OR sunamed OR tobyl OR toraseptol OR tromix OR ultreon OR vinzam OR xithrone OR xz 450 OR xz450 or zaret OR zarom OR zentavion OR zeto OR zibramax OR zifin OR zimericina OR zistic OR zithromax OR zithrox or zitrim OR zitrim u OR zitrobifan OR zitromax OR zmax).ti,ab.
- #6 (adoxa OR alpha-6-Deoxyoxytetracycline OR "alpha 6 desoxy 5 oxytetracycline" OR amermycin OR atridox OR atrax OR azudoxat OR bactidox OR banndoclin OR basedillin OR bassado OR biocolyn OR biodoxi OR bronmycin OR BMY-28689 OR BU-3839T OR cloran OR cyclidox OR dentistar OR deoxycycline OR deoxymycin dispersal OR deoxymykoin OR deoxyoxytetracycline OR desoxy oxytetracycline OR desoxycycline OR doinmycin OR doryx OR dosil OR dotur OR doxaciclin OR doxacycline OR doxat OR doxatet OR doxi-sergo OR doxibiotic OR doxicycline OR doxilin OR doximed OR doximycin OR doxin OR doxine OR doxocycline OR doxsig OR doxy OR doxybiocin OR doxyacen OR doxychel OR doxyacin OR doxycyclin OR doxycycline OR doxylag OR doxylin OR doxymycin OR doxypuren OR doxytec OR doxytrim OR dumoxin OR duracycline OR esdoxin OR etidoxina OR gewacyclin OR gs 3065 OR hydramycin OR ibralene OR idocyclin OR idocyklin OR interdoxin OR investin OR longamycin OR lydoh OR magdrin OR medomycin OR mespafin OR mildox OR miraclin OR monodox OR nordox OR nsc 56228 OR oracea OR paldomycin OR periostat OR pernox gel OR radox OR remycin OR respidox OR roximycin OR serodoxy OR servidoxine OR servidoxyne OR siadocin OR siclidon OR sigadoxin OR spanor OR supracyclin OR supramycina OR tenutan OR tolexine OR tormycin OR tsurupioxin OR unidox OR veemycin OR viadoxin OR vibra s OR vibra-tabs OR

vibrabiotic OR vibracina OR vibradox OR vibramicina OR vibramycin OR vibramycine OR vibratab OR vibratabs OR vibraveineuse OR vibravenos OR vibravenos sf OR vibravet OR viradoxyl-n OR wanmycin OR zadorin OR zenavod).ti,ab.

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

#9 (randomized controlled trial OR review).pt.

#10 (random* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*))) .ti,ab.

#11 #9 OR #10

#12 #8 AND #11

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

#1 chlamydia.mp.

#2 (aruzilina OR atizor OR azadose OR atizor OR azasite OR azenil OR azimin OR azithral OR azithromycin OR azitrocin OR azitrocin OR azitromax OR azitromicina OR aziwok OR azomyne OR aztrin OR azythromycin OR CP-62993 OR cp 62933 OR cp 62993 OR cp62933 OR cp62993 OR goxal OR forcin OR inedol OR isv 401 OR isv401 OR kromicin OR macrozit OR mezatrin OR octavax OR sumamed OR sunamed OR tobyl OR toraseptol OR tromix OR ultreon OR vinzam OR xithrone OR xz 450 OR xz450 or zaret OR zarom OR zentavion OR zeto OR zibramax OR zifin OR zimericina OR zistic OR zithromax OR zithrox or zitrim OR zitrim u OR zitrobifan OR zitromax OR zmax).mp.

#3 (adoxa OR alpha-6-deoxyoxytetracycline OR "alpha 6 desoxy 5 oxytetracycline" OR amermycin OR atridox OR atrax OR azudoxat OR bactidox OR banndoclin OR basedillin OR bassado OR biocolyn OR biodoxi OR bronmycin OR BMY-28689 OR BU-3839T OR cloran OR cyclidox OR dentistar OR deoxycycline OR deoxymycin dispersal OR deoxymycoin OR deoxyoxytetracycline OR desoxy oxytetracycline OR desoxycycline OR doinmycin OR doryx OR dosil OR dotur OR doxaciclin OR doxacycline OR doxat OR doxatet OR doxi-sergo OR doxibiotic OR doxycycline OR doxilin OR doximed OR doximycin OR doxin OR doxine OR doxocycline OR doxsig OR doxy OR doxybiocin OR doxcen OR doxychel OR doxcin OR doxycyclin OR doxycycline OR doxylag OR doxylin OR doxymycin OR doxypuren OR doxytec OR doxytrim OR dumoxin OR duracycline OR esdoxin OR etidoxina OR gewacyclin OR gs 3065 OR hydramycin OR ibralene OR idocyclin OR idocyklin OR interdoxin OR investin OR longamycin OR lydox OR magdrin OR medomycin OR mespafin OR mildox OR miraclin OR monodox OR nordox OR nsc 56228 OR oracea OR paldomycin OR periostat OR pernox gel OR radox OR remycin OR respidox OR roximycin OR serodoxy OR servidoxine OR servidoxyne OR siadocin OR siclidon OR sigadoxin OR spanor OR supracyclin OR supramycina OR tenutan OR tolexine OR torymycin OR tsurupioxin OR unidox OR veemycin OR viadoxin OR vibra s OR vibra-tabs OR vibrabiotic OR vibracina OR vibradox OR vibramicina OR vibramycin OR vibramycine OR vibratab OR vibratabs OR vibraveineuse OR vibravenos OR

vibravenos sf OR vibravet OR viradoxyl-n OR wanmycin OR zadorin OR zenavod).mp.

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4

Embase (OvidSP)

#1 chlamydia/ OR chlamydia trachomatis/

#2 (chlamydia OR chlamydia trachomatis).ti,ab.

#3 #1 OR #2

#4 azithromycin/ OR doxycycline/

#5 (aruzilina OR atizor OR azadose OR atizor OR azasite OR azenil OR azimin OR azithral OR azithromycin OR azitrocin OR azitrocin ORazitromax OR azitromicina OR aziwok OR azomyne OR aztrin OR azythromycin OR CP-62993 OR cp 62933 OR cp 62993 OR cp62933 OR cp62993 OR goxal OR forcin OR inedol OR isv 401 OR isv401 OR kromicin OR macrozit OR mezatrin OR octavax OR sumamed OR sunamed OR tobyl OR toraseptol OR tromix OR ultreon OR vinzam OR xithrone OR xz 450 OR xz450 or zaret OR zarom OR zentavion OR zeto OR zibramax OR zifin OR zimericina OR zistic OR zithromax OR zithrox or zitrim OR zitrim u OR zitrobifan OR zitromax OR zmax).ti,ab.

#6 (adoxa OR alpha-6-deoxyoxytetracycline OR "alpha 6 desoxy 5 oxytetracycline" OR amermycin OR atridox OR atrax OR azudoxat OR bactidox OR banndoclin OR basedillin OR bassado OR biocolyn OR biodoxi OR bronmycin OR BMY-28689 OR BU-3839T OR cloran OR cyclidox OR dentistar OR deoxycycline OR deoxymycin dispersal OR deoxymykoin OR deoxyoxytetracycline OR desoxy oxytetracycline OR desoxycycline OR doinmycin OR doryx OR dosil OR dotur OR doxaciclin OR doxacycline OR doxat OR doxatet OR doxi-sergo OR doxibiotic OR doxycycline OR doxilin OR doximed OR doximycin OR doxin OR doxine OR doxocycline OR doxsig OR doxy OR doxybiocin OR doxycen OR doxychel OR doxycin OR doxycyclin OR doxycycline OR doxytag OR doxylin OR doxymycin OR doxypuren OR doxytec OR doxytrim OR dumoxin OR duracycline OR esdoxin OR etidoxina OR gewacyclin OR gs 3065 OR hydramycin OR ibralene OR idocyclin OR idocyklin OR interdoxin OR investin OR longamycin OR lydox OR magdrin OR medomycin OR mespafin OR mildox OR miraclin OR monodox OR nordox OR nsc 56228 OR oracea OR paldomycin OR periostat OR pernox gel OR radox OR remycin OR respidox OR roximycin OR serodoxy OR servidoxine OR servidoxyne OR siadocin OR siclidon OR sigadoxin OR spanor OR supracyclin OR supramycina OR tenutan OR tolexine OR tormycin OR tsurupioxin OR unidox OR veemycin OR viadoxin OR vibra s OR vibra-tabs OR vibrabiotic OR vibracina OR vibradox OR vibramicina OR vibramycin OR vibramycine OR vibratab OR vibratabs OR vibraveineuse OR vibravenos OR vibravenos sf OR vibravet OR viradoxyl-n OR wanmycin OR zadorin OR zenavod).ti,ab.

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

#9	randomized controlled trial/ OR systematic review/
#10	(random* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*))).ti,ab.
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11

Questions 1B et 2 : Efficacité/innocuité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement des infections rectales non compliquées à *Chlamydia trachomatis*.

Bases de données bibliographiques

Date de la recherche : 3 novembre 2017

Limites : 2014- ; anglais et français

MEDLINE (OvidSP)

- #1 chlamydia/ OR chlamydia trachomatis/
- #2 (chlamydia OR chlamydia trachomatis).ti,ab.
- #3 #1 OR #2
- #4 rectum/ OR anal canal/
- #5 (rect* OR anal OR analis OR anus).ti,ab.
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 (case reports OR clinical trial OR observational study OR review).pt.
- #9 case-control studies/ OR cohort studies/
- #10 ((systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR case control OR case histor* OR case report* OR case stud* OR case-base stud* OR case-comparison stud* OR case-compeer OR case-referent stud* OR case-refferent stud* OR cohort analysis OR cohort stud* OR concurrent stud* OR incidence stud* OR non experimental stud* OR nonexperimental stud* OR observation stud* OR observational stud* OR trial*).ti,ab.
- #11 #8 OR #9 OR #10
- #12 #7 AND #11

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

- #1 chlamydia.mp.
- #2 (rect* OR anal OR analis OR anus).mp
- #3 #1 AND #2

Embase (OvidSP)

- #1 chlamydia/ OR chlamydia trachomatis/
- #2 (chlamydia OR chlamydia trachomatis).ti,ab.
- #3 #1 OR #2
- #4 rectum/ OR exp anus/
- #5 (rect* OR anal OR analis OR anus).ti,ab.

- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 case control study/ OR case report/ OR cohort analysis/ OR clinical trial/ OR
observational study/ OR systematic review/
- #9 ((systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR
research*)) OR case control OR case histor* OR case report* OR case stud* OR
case-base stud* OR case-comparison stud* OR case-compeer OR case-referent
stud* OR case-referrent stud* OR cohort analysis OR cohort stud* OR concurrent
stud* OR incidence stud* OR non experimental stud* OR nonexperimental stud*
OR observation stud* OR observational stud* OR trial*).ti,ab.
- #10 #8 OR #9
- #11 #7 AND #10

Questions 3 et 4 : Efficacité/innocuité de la combinaison gentamicine plus azithromycine comparativement à l'azithromycine seule, la ceftriaxone seule ou la combinaison ceftriaxone plus azithromycine dans le traitement des infections rectales non compliquées à *Neisseria gonorrhoeae*.

Bases de données bibliographiques

Date de la recherche : 6-7 novembre 2017

Limites : 2000- ; anglais et français

MEDLINE (OvidSP)

- #1 gonorrhea/
- #2 (gonococcal OR gonococcosis OR gonococcus infection OR gonorrhea OR gonorrhoea OR gonorrhoeae).ti,ab.
- #3 #1 OR #2
- #4 azithromycin/ OR ceftriaxone/ OR gentamicins/
- #5 (aruzilina OR atizor OR azadose OR atizor OR azasite OR azenil OR azimin OR azithral OR azithromycin OR azitrocin OR azitrocin OR azitromax OR azitromicina OR aziwok OR azomyne OR aztrin OR azythromycin OR CP-62993 OR cp 62933 OR cp 62993 OR cp62933 OR cp62993 OR goxal OR forcin OR inedol OR isv 401 OR isv401 OR kromicin OR macrozit OR mezatrin OR octavax OR sumamed OR sunamed OR tobyl OR toraseptol OR tromix OR ultreon OR vinzam OR xithrone OR xz 450 OR xz450 or zaret OR zarom OR zentavion OR zeto OR zibramax OR zifin OR zimericina OR zistic OR zithromax OR zithrox OR zitrim OR zitrim u OR zitrobifan OR zitromax OR zmax).ti,ab.
- #6 (acantex OR axone OR benaxona OR biotrakson OR biotriax OR bioxon OR broadced OR brospec OR cef-3 OR cefaflox OR cefalogen OR cefatriaxone OR cefaxona OR cefaxone OR cefin OR cefotal OR cefotriaxon OR cefotriaxone OR cefriex OR ceftrex OR ceftrian OR ceftriaxon OR ceftriaxona OR ceftriaxone OR ceftrilem OR cefxon OR cephin OR cephtriaxone OR cerixon OR cikedrix OR ecotrixon OR elpicef OR eurocef OR exempla OR ferfacef OR forgram OR glicocef OR gomcephin OR grifotriaxona OR incephin OR keftriaxon OR keptrix OR lendacin OR longacef OR longaceph OR loplatin OR lyceft OR medoxonum OR megon OR mesporin OR monocef OR nakaxone OR novosef OR oframax OR pantrixon OR retrokor OR rinxofay OR ro 13-9904 OR ro-13-9904 OR ro13-9904 OR rocefalin OR rocefin OR rocephalin OR rocephin OR rocephine OR rocidar OR rowecef OR roxcef OR roxon OR samixon OR sintrex OR socef OR sunflow OR tacex OR terbac OR torocef-1 OR trexofin OR triaken OR triax OR triaxone OR tricefin OR tricephin OR trijec OR xtenda OR zefaxone).ti,ab.
- #7 (adelanin OR alcomicin OR apigent OR apogen OR apoten OR azupel OR bactiderm OR biogaracin OR bristagen OR cidomycin OR danigen OR dermogen OR dianfarma OR dispagent OR duragentam OR duragentamicin OR epigent OR frieso gent OR g-myticin OR garabiotic OR garalone OR garamicin OR garamicina OR garamicina cream OR garamicina crema OR garamicina oftalmica OR garamycin OR garbilocin OR gencin OR gendril OR genoptic OR genrex OR gensumycin OR genta 20 OR genta 50 OR genta grin OR gentabiotic OR

gentabiox OR gentac OR gentacidin OR gentacin OR gentacor OR gentacycol
OR gentacyl OR gentafair OR gentagram OR gentak OR gentall OR gentalline OR
gentalline OR gentallol OR gentallyn OR gentamax OR gentame OR gentamedical
OR gentamen OR gentamerck OR gentamicin OR gentamicins OR gentamina
OR gentamycin OR gentamycine OR gentamycins OR gentamyl OR gentamytrex
OR gentaplus OR gentarad OR gentasil OR gentasol OR gentasone OR
gentasporin OR gentatrim OR gentavet OR genticin OR genticina OR genticyn
OR gentiderm OR gentimycin OR gentocin OR gentogram OR gentomycin OR
genum OR geomycine OR gevracycin OR grammicin OR hexamycin OR isotonic
gentamicin sulfate OR isotonic gentamicin sulphate OR jenamicin OR konigen
OR lacromycin OR lisagent OR martigenta OR migenta OR miragenta OR
miramycin OR nichogencin OR nsc 82261 OR nsc82261 OR obogen OR ocu-
mycin OR ocugenta OR oftagen OR ophtagram OR ophagen OR opti-genta OR
optigen OR ottogenta OR pyogenta OR refobacin OR ribomicin OR rigaminol OR
rocy gen OR roxida OR rupegen OR sagestem eye drops OR sch 9724 OR
sch9724 OR sedanazin OR servigenta OR skinfect OR sulmycin OR tangyn OR
terramycin n augensalbe OR terramycin n augentropfen OR u-gencin OR
versigen OR yectamicina).ti,ab.

#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 #3 AND #8

#10 (case reports OR clinical trial OR observational study OR review).pt.

#11 case-control studies/ OR cohort studies/

#12 ((systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR
research*)) OR case control OR case histor* OR case report* OR case stud* OR
case-base stud* OR case-comparison stud* OR case-compeer OR case-referent
stud* OR case-referrent stud* OR cohort analysis OR cohort stud* OR concurrent
stud* OR incidence stud* OR non experimental stud* OR nonexperimental stud*
OR observation stud* OR observational stud* OR trial*).ti,ab.

#13 #10 OR #11 OR #12

#14 #9 AND #13

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

#1 (gonococcal OR gonococcosis OR gonococcus infection OR gonorrhea OR
gonorrhoea OR gonorrhoeae).mp.

#2 (aruzilina OR atizor OR azadose OR atizor OR azasite OR azenil OR azimin OR
azithral OR azithromycin OR azitrocin OR azitrocin OR azitromax OR
azitromicina OR aziwok OR azomyne OR aztrin OR azythromycin OR CP-62993
OR cp 62933 OR cp 62993 OR cp62933 OR cp62993 OR goxal OR forcin OR
inedol OR isv 401 OR isv401 OR kromicin OR macrozit OR mezatrin OR octavax
OR sumamed OR sunamed OR tobyl OR toraseptol OR tromix OR ultreon OR
vinzam OR xithrone OR xz 450 OR xz450 or zaret OR zarom OR zentavion OR
zeto OR zibramax OR zifin OR zimericina OR zistic OR zithromax OR zithrox OR
zitrim OR zitrim u OR zitrobifan OR zitromax OR zmax).mp.

- #3 (acantex OR axone OR benaxona OR biotrakson OR biotriax OR bioxon OR broadced OR brospec OR cef-3 OR cefaflox OR cefalogen OR cefatriaxone OR cefaxona OR cefaxone OR cefin OR cefotal OR cefotriaxon OR cefotriaxone OR cefriex OR ceftrex OR ceftrian OR ceftriaxon OR ceftriaxona OR ceftriaxone OR ceftrilem OR cefxon OR cephin OR cephtriaxone OR cerixon OR cikedrix OR ecotrixon OR elpicef OR eurocef OR exempla OR ferfacef OR forgram OR glicocef OR gomcephin OR grifotriaxona OR incephin OR keftriaxon OR keptrib OR lendacin OR longacef OR longaceph OR loplatin OR lyceft OR medoxonum OR megon OR mesporin OR monocef OR nakaxone OR novosef OR oframax OR pantrixon OR retrokor OR rinxfay OR ro 13-9904 OR ro-13-9904 OR ro13-9904 OR rocefalin OR rocefin OR rocephalin OR rocephin OR rocephine OR rocidar OR rowecef OR roxcef OR roxon OR samixon OR sintrex OR socef OR sunflow OR tacex OR terbac OR torocef-1 OR trexofin OR triaken OR triax OR triaxone OR tricefin OR tricephin OR trijec OR xtenda OR zefaxone).mp.
- #4 (adelanin OR alcomycin OR apigent OR apogen OR apoten OR azupel OR bactiderm OR biogaracin OR bristagen OR cidomycin OR danigen OR dermogen OR dianfarma OR dispagent OR duragentam OR duragentamicin OR epigent OR frieso gent OR g-myticin OR garabiotic OR garalone OR garamicin OR garamicina OR garamicina cream OR garamicina crema OR garamicina oftalmica OR garamycin OR garbilocin OR gencin OR gendril OR genoptic OR genrex OR gensumycin OR genta 20 OR genta 50 OR genta grin OR gentabiotic OR gentabiox OR gentac OR gentacidin OR gentacin OR gentacor OR gentacycol OR gentacyl OR gentafair OR gentagram OR gentak OR gentall OR gentalline OR gentalline OR gentallol OR gentallyn OR gentamax OR gentame OR gentamedical OR gentamen OR gentamerck OR gentamicin OR gentamicins OR gentamina OR gentamycin OR gentamycine OR gentamycins OR gentamyl OR gentamytrex OR gentaplus OR gentarad OR gentasil OR gentasol OR gentasone OR gentasporin OR gentatrim OR gentavet OR genticin OR genticina OR genticyn OR gentiderm OR gentimycin OR gentocin OR gentogram OR gentomycin OR genum OR geomycine OR gevrarmycin OR grammicin OR hexarmycin OR isotonic gentamicin sulfate OR isotonic gentamicin sulphate OR jenamicin OR konigen OR lacromycin OR lisagent OR martigenta OR migenta OR miragenta OR mirarmycin OR nichogencin OR nsc 82261 OR nsc82261 OR obogen OR ocu-mycin OR ocugenta OR oftagen OR ophtagram OR ophagen OR opti-genta OR optigen OR ottogenta OR pyogenta OR refobacin OR ribomicin OR rigaminol OR rocy gen OR roxida OR rupegen OR sagestam eye drops OR sch 9724 OR sch9724 OR sedanazin OR servigenta OR skinfect OR sulmycin OR tangyn OR terrarmycin n augensalbe OR terrarmycin n augentropfen OR u-gencin OR versigen OR yectarmicina).mp.
- #5 #2 OR #3 OR #4
- #6 #1 AND #5

Embase (OvidSP)

- #1 gonorrhea/
- #2 (gonococcal OR gonococcosis OR gonococcus infection OR gonorrhea OR gonorrhoea).ti,ab.
- #3 #1 OR #2
- #4 azithromycin/ OR ceftriaxone/ OR gentamicin/
- #5 (aruzilina OR atizor OR azadose OR atizor OR azasite OR azenil OR azimin OR azithral OR azithromycin OR azitrocin OR azitrocin OR azitromax OR azitromicina OR aziwok OR azomyne OR aztrin OR azythromycin OR CP-62993 OR cp 62933 OR cp 62993 OR cp62933 OR cp62993 OR goxal OR forcin OR inedol OR isv 401 OR isv401 OR kromicin OR macrozit OR mezatrin OR octavax OR sumamed OR sunamed OR tobyl OR toraseptol OR tromix OR ultreon OR vinzam OR xithrone OR xz 450 OR xz450 or zaret OR zarom OR zentavion OR zeto OR zibramax OR zifin OR zimericina OR zistic OR zithromax OR zithrox OR zitrim OR zitrim u OR zitrobifan OR zitromax OR zmax).ti,ab.
- #6 (acantex OR axone OR benaxona OR biotrakson OR biotriax OR bioxon OR broadced OR brospec OR cef-3 OR cefaflox OR cefalogen OR cefatriaxone OR cefaxona OR cefaxone OR cefin OR cefotal OR cefotriaxon OR cefotriaxone OR cefriex OR ceftrex OR ceftrian OR ceftriaxon OR ceftriaxona OR ceftriaxone OR ceftroleam OR cefxon OR cephin OR cephtriaxone OR cerixon OR cikedrix OR ecotrixon OR elpicef OR eurocef OR exempla OR ferfacef OR forgram OR glicocef OR gomcephin OR grifotriaxona OR incephin OR keftriaxon OR kepatrix OR lendacin OR longacef OR longaceph OR loplatin OR lyceft OR medoxonum OR megin OR mesporin OR monocef OR nakaxone OR novosef OR oframax OR pantrixon OR retrokor OR rinxofay OR ro 13-9904 OR ro-13-9904 OR ro13-9904 OR rocefalin OR rocefin OR rocephalin OR rocephin OR rocephine OR rocidar OR rowecef OR roxcef OR roxon OR samixon OR sintrex OR socef OR sunflow OR tacex OR terbac OR torocef-1 OR trexofin OR triaken OR triax OR triaxone OR tricefin OR tricephin OR trijec OR xtenda OR zefaxone).ti,ab.
- #7 (adelanin OR alcomycin OR apigent OR apogen OR apoten OR azupel OR bactiderm OR biogaracin OR bristagen OR cidomycin OR danigen OR dermogen OR dianfarma OR dispagent OR duragentam OR duragentamicin OR epigent OR frieso gent OR g-myticin OR garabiotic OR garalone OR garamicin OR garamicina OR garamicina cream OR garamicina crema OR garamicina oftalmica OR garamycin OR garbilocin OR gencin OR gendril OR genoptic OR genrex OR gensumycin OR genta 20 OR genta 50 OR genta grin OR gentabiotic OR gentabiox OR gentac OR gentacidin OR gentacin OR gentacor OR gentacycol OR gentacyl OR gentafair OR gentagram OR gentak OR gentall OR gentalline OR gentalline OR gentallol OR gentallyn OR gentamax OR gentame OR gentamedical OR gentamen OR gentamerck OR gentamicin OR gentamicins OR gentamina OR gentamycin OR gentamycine OR gentamycins OR gentamyl OR gentamytrex OR gentaplus OR gentarad OR gentasil OR gentasol OR gentasone OR gentasporin OR gentatrim OR gentavet OR genticin OR genticina OR genticyn OR gentiderm OR gentimycin OR gentocin OR gentogram OR gentomycin OR genum OR geomycine OR gevrarmycin OR grammicin OR hexamycin OR isotonic

gentamicin sulfate OR isotonic gentamicin sulphate OR jenamicin OR konigen
 OR lacromycin OR lisagent OR martigenta OR migenta OR miragenta OR
 miramycin OR nichogencin OR nsc 82261 OR nsc82261 OR obogen OR ocu-
 mycin OR ocugenta OR oftagen OR ophtagram OR ophagen OR opti-genta OR
 optigen OR ottogenta OR pyogenta OR refobacin OR ribomicin OR rigaminol OR
 rocy gen OR roxida OR rupegen OR sagestem eye drops OR sch 9724 OR
 sch9724 OR sedanazin OR servigenta OR skinfect OR sulmycin OR tangyn OR
 terramycin n augensalbe OR terramycin n augentropfen OR u-gencin OR
 versigen OR yectamicina).ti,ab.

#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 #3 AND #8

#10 case control study/ OR case report/ OR cohort analysis/ OR clinical trial/ OR
 observational study/ OR systematic review/

#11 ((systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR
 research*)) OR case control OR case histor* OR case report* OR case stud* OR
 case-base stud* OR case-comparison stud* OR case-compeer OR case-referent
 stud* OR case-referrent stud* OR cohort analysis OR cohort stud* OR concurrent
 stud* OR incidence stud* OR non experimental stud* OR nonexperimental stud*
 OR observation stud* OR observational stud* OR trial*).ti,ab.

#12 #10 OR #11

#13 #9 AND #12

Autres sources

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

ClinicalTrials.gov

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

The Campbell Collaboration

Organisation mondiale de la Santé (OMS)

Google Scholar

ANNEXE B

Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de flux, questions de recherche 1A et 2

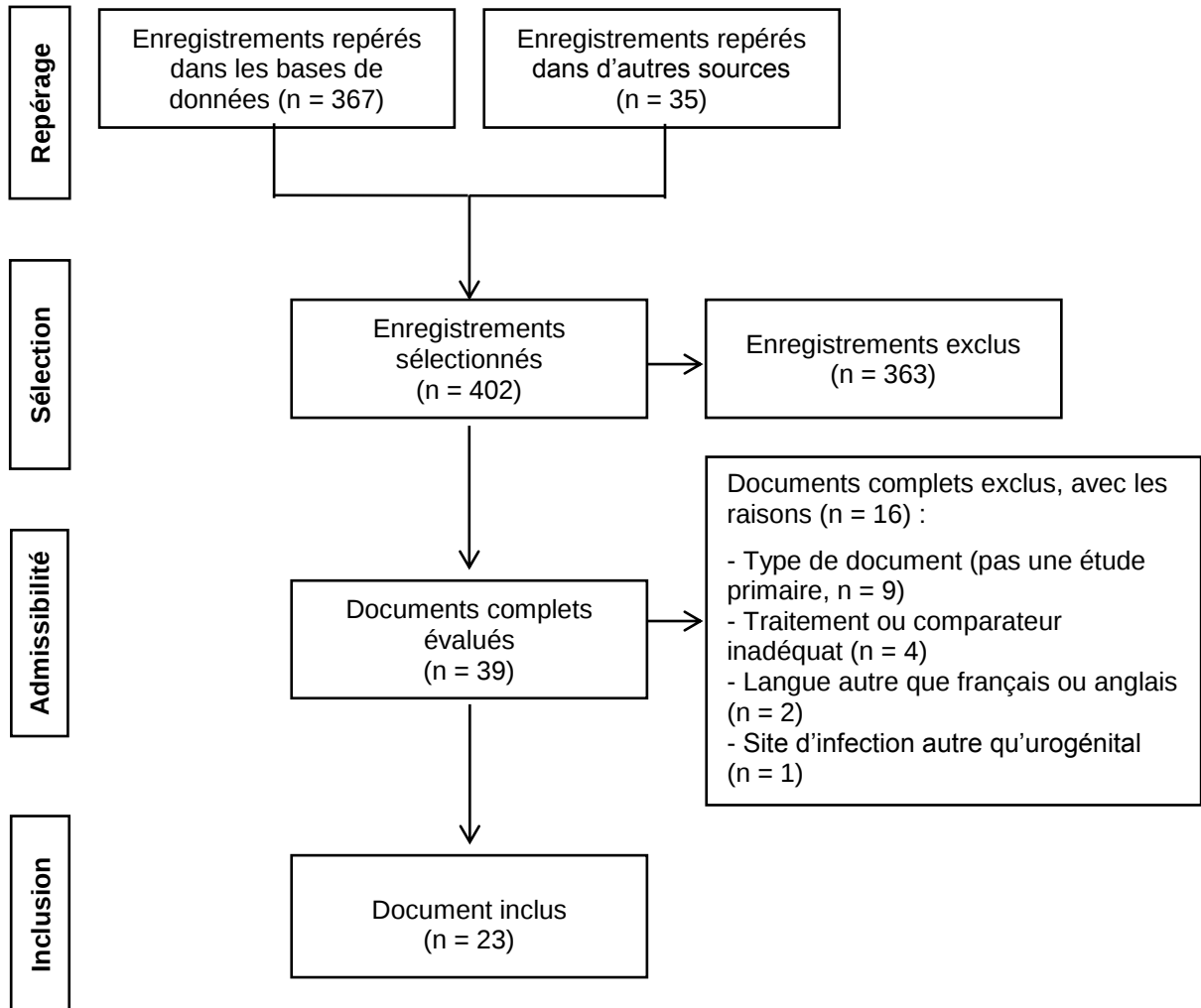


Tableau B-1 Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion, questions de recherche 1A et 2

Références	Raison de l'exclusion
Anonymous, 2016	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Beyda <i>et al.</i> , 2014	Comparateur inadéquat (absent)
Cluver <i>et al.</i> , 2017	Comparateur inadéquat (absent)
Craig <i>et al.</i> , 2015	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Geisler <i>et al.</i> , 2016	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Gruber <i>et al.</i> , 1996	Langue autre que le français ou l'anglais
Khosropour <i>et al.</i> , 2014b	Traitement inadéquat
Kissinger <i>et al.</i> , 2016	Comparateur inadéquat (absent)
Kong et Hocking, 2015	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Kong <i>et al.</i> , 2014	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Kreuter et Wieland, 2016	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Manavi <i>et al.</i> , 2016	Site d'infection inadéquat (infections pharyngées)
Quinn et Gaydos, 2015	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Schachter, 2016	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Van Bergen et Dukers-Muijers, 2016	Langue autre que le français ou l'anglais

Figure B-2 Diagramme de flux, questions de recherche 1B et 2

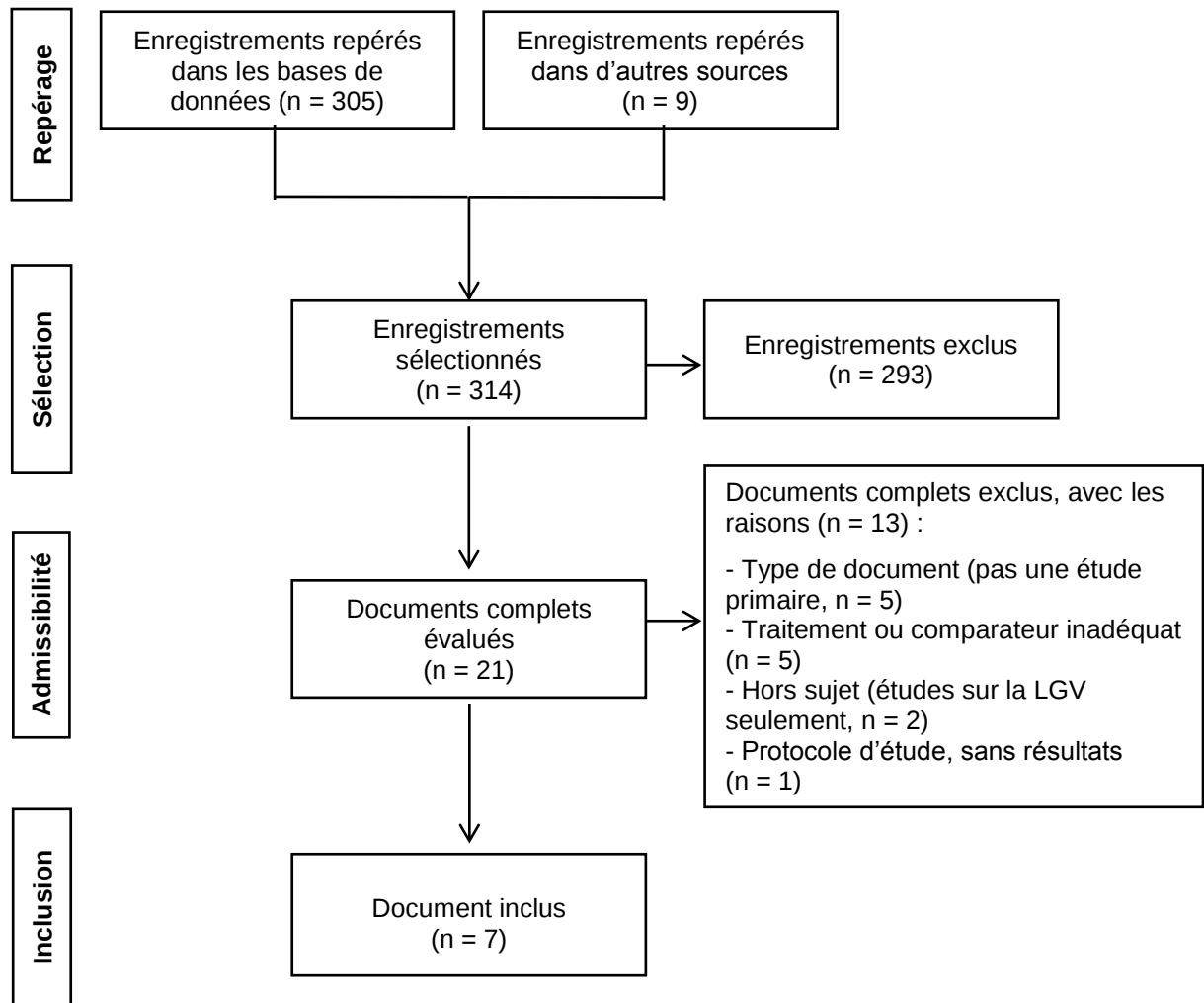


Tableau B-2 Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion, questions de recherche 1B et 2

Références	Raison de l'exclusion
Ding et Challenor, 2014	Comparateur inadéquat (absent)
Drummond <i>et al.</i> , 2011	Comparateur inadéquat (absent)
Hathorn <i>et al.</i> , 2015	Traitement inadéquat
Hathorn <i>et al.</i> , 2016	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Hocking <i>et al.</i> , 2014	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Jordan et Geisler, 2014	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Kong <i>et al.</i> , 2016	Comparateur inadéquat (absent)
Kong <i>et al.</i> , 2015	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Kong et Hocking, 2015	Type d'article inadéquat (pas une étude primaire)
Lau <i>et al.</i> , 2017	Protocole d'étude, sans résultats
Leeyaphan <i>et al.</i> , 2016	Hors sujet (étude portant sur la LGV seulement)
Leeyaphan <i>et al.</i> , 2017	Hors sujet (étude portant sur la LGV seulement)
Steedman et McMillan, 2009	Comparateur inadéquat (absent)

Figure B-3 Diagramme de flux, questions de recherche 3 et 4

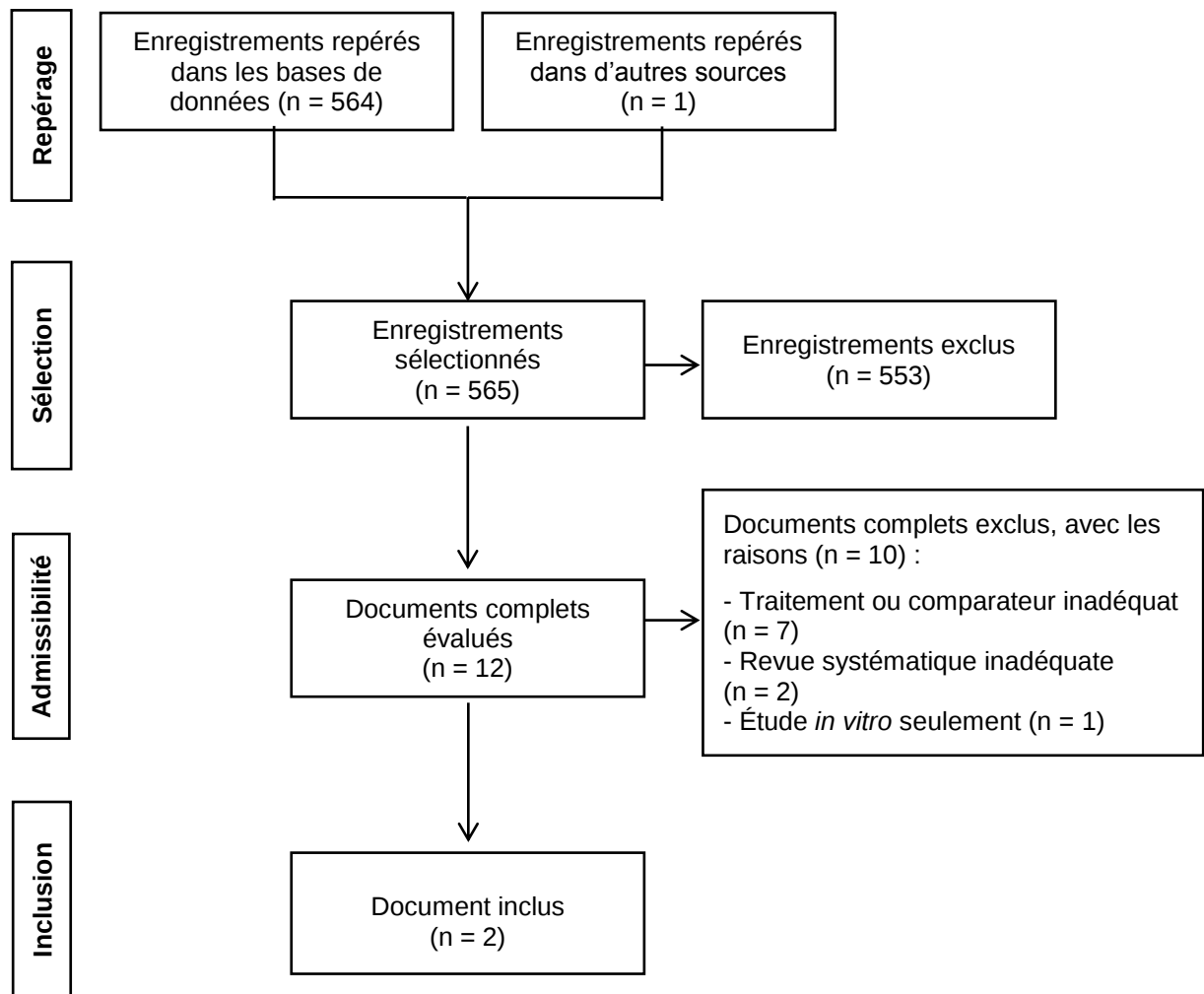


Tableau B-3 Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion, questions de recherche 3 et 4

Références	Raison de l'exclusion
Bai <i>et al.</i> , 2012	Traitement inadéquat (aucune donnée sur la gentamicine)
Bignell et Garley, 2010	Traitement inadéquat (aucune donnée sur la gentamicine)
Brocklehurst, 2002	Traitement inadéquat (aucune donnée sur la gentamicine)
Dowell et Kirkcaldy, 2012	Revue systématique inadéquate
Habib et Fernando, 2004	Traitement inadéquat (aucune donnée sur la gentamicine)
Hananta <i>et al.</i> , 2017	Traitement inadéquat (aucune donnée sur la gentamicine)
Hathorn <i>et al.</i> , 2014	Revue systématique inadéquate
Kirkcaldy <i>et al.</i> , 2014	Comparateur inadéquat
Ota <i>et al.</i> , 2009	Traitement inadéquat (aucune donnée sur la gentamicine)
Singh <i>et al.</i> , 2017	Étude <i>in vitro</i> seulement

ANNEXE C

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR

Question		Geisler <i>et al.</i> , 2015		Guven <i>et al.</i> , 2005		Hammerschlag <i>et al.</i> , 1993		Hillis <i>et al.</i> , 1998		Hörner <i>et al.</i> , 1995		Jang <i>et al.</i> , 2003	
		FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	1	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0	0
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
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?	0	0	0	0	0	0	0,5	1	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	0,5	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu? (ou à la population locale?)	0,5	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Considérations éthiques et conflits d'intérêts		Un des auteurs a reçu des subventions de recherche d'ActivBiotics Pharma.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Étude financée en partie par Pfizer Central Research.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.	
Total (questions 1 à 6)		4	3,5	3,5	3	3,5	3	3,5	4	3	3	2	2
Qualité méthodologique		Faible		Faible		Faible		Faible		Faible		Faible	

Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR (suite)

Question		Lassus, 1990		Lauharanta <i>et al.</i> , 1993		Lister <i>et al.</i> , 1993		Manhart <i>et al.</i> , 2013		Martin <i>et al.</i> , 1992		Nilsen <i>et al.</i> , 1992	
		FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1	1	0,5	1	0,5	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
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?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0,5	1	1	0	0	1	1	1	1	0,5	0,5
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu? (ou à la population locale?)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Considérations éthiques et conflits d'intérêts		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Pfizer a fourni les antibiotiques.		Pfizer a fourni les antibiotiques et la liste de randomisation.		Collaboration avec un employé de Pfizer et le Pfizer Central Research.	
Total (questions 1 à 6)		3,5	3,5	4,5	5	3,5	4	5	5	4,5	5	5	5,5
Qualité méthodologique		Faible		Moyenne		Faible		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR (suite)

Question		Ossewaarde <i>et al.</i> , 1992		Rustomjee <i>et al.</i> , 2002		Schwebke <i>et al.</i> , 2011		Şendağ <i>et al.</i> , 2000		Škerk <i>et al.</i> , 2001		Stamm <i>et al.</i> , 1995	
		FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	0,5	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0,5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
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?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0,5	0,5	1	1	0	0	0	0	0,5	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu? (ou à la population locale?)	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Considérations éthiques et conflits d'intérêts		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Étude financée par Pfizer.		Mission Pharmacal a fourni les antibiotiques.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Étude cofinancée par PLIVA.		Étude financée par Pfizer.	
Total (questions 1 à 6)		3	2,5	3	3,5	6	6	3,5	4	2,5	3	5	6
Qualité méthodologique		Faible		Faible		Bonne		Faible		Faible		Moyenne	

Tableau C-1 Évaluation de la qualité des ECRA à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-ECR (suite)

Question		Steingrimsson <i>et al.</i> , 1990		Steingrimsson <i>et al.</i> , 1994		Tan et Chan, 1999		Thorpe <i>et al.</i> , 1996		Whatley <i>et al.</i> , 1991		Ross <i>et al.</i> , 2017; Brittain <i>et al.</i> , 2016	
		FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	0,5	1	0,5	1	0,5	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
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?	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0	0	1	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu? (ou à la population locale?)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Considérations éthiques et conflits d'intérêts		Étude financée par Pfizer Central Research.		Étude financée par Pfizer.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Toutefois, Pfizer a fourni les antibiotiques.		Deux des auteurs sont affiliés à des compagnies pharmaceutiques et l'étude a été financée par Pfizer.		Étude financée par Pfizer.		Un des auteurs a reçu des honoraires de consultant et de présentation de Becton Dickinson.	
Total (questions 1 à 6)		3,5	3	4,5	5	1,5	1	4	4	3,5	4	6	5
Qualité méthodologique		Faible		Moyenne		Faible		Moyenne		Faible		Moyenne	

Tableau C-2 Évaluation de la qualité des études de cohortes à l'aide de l'outil d'évaluation CASP-cohortes

Questions		White, 2009		Elgalib <i>et al.</i> , 2010		Hathorn <i>et al.</i> , 2012		Khosropour <i>et al.</i> , 2013		Khosropour <i>et al.</i> , 2014a		Gratrix <i>et al.</i> , 2016		Li <i>et al.</i> , 2018	
		FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG	FSP	SG
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5a&b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	NÉ	0	NÉ	1	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	1	NÉ	0	NÉ
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	0	NÉ	1	NÉ	0	NÉ	1	NÉ
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	NÉ	0	NÉ	1	NÉ	0	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	0	NÉ
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ	1	NÉ
Considérations éthiques et conflits d'intérêts		L'auteur déclare qu'il n'a pas de conflit d'intérêts.		Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.		Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.		Aucune déclaration de conflits d'intérêts.		Un des auteurs a reçu des subventions de recherche de Cempra Pharmaceuticals, Bi-rad Diagnostics et Genprobe Diagnostics.		Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.		Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.	
Total (questions 1 à 5)		0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3
Qualité méthodologique		Très faible		Faible		Faible		Faible		Faible		Moyenne		Faible	

NÉ = Non évalué

ANNEXE D

Outil de gradation de la preuve

Tableau D-1 Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologique des études - La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. - Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. - Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. - La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique)	Qualité très élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais Qualité élevée ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais Qualité modérée ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais Qualité faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais
Cohérence des études La cohérence dans l'effet de l'intervention, en	Cohérence très élevée ✓ Toutes les études sont cohérentes Cohérence élevée

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures	✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée Cohérence modérée ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique. Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes Sans objet (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel - L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. - L'atteinte des objectifs d'intervention.	Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. Impact faible ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.
La généralisabilité - La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. - La possibilité d'adaptation de l'intervention.	Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles. Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles avec quelques mises en garde. Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés. Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau D-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique

Dimensions d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
Efficacité d'une intervention	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : étude contrôle historique ; étude à deux bras ou plus ; série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire; étude de cohortes; étude cas témoin; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohortes ; étude cas témoins ; essai clinique à répartition aléatoire		
Recommandations pour la pratique	Revue systématique des guides de pratique	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse narrative des données	Protocoles de soins
	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse systématique des données	Consensus d'experts et lignes directrices	Opinion d'experts

ANNEXE E

Tableau des résultats

Tableau E-1 Synthèse des résultats des ECRA comparant l'efficacité de l'azithromycine comparée à la doxycycline dans le traitement des infections urogénitales non compliquées à *C. trachomatis*

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ² (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Geisler, 2015, États-Unis	ECRA, ouvert Essai de non-infériorité 23 installations correctionnelles pour les jeunes, du comté de Los Angeles	Résidents ayant obtenu un résultat positif pour la Chlamydia au test d'amplification de l'acide nucléique (TAAN). Méthode diagnostique : TAAN (Gen-Probe Aptima Combo 2) Nb total de participants : 567 Groupe Azithromycine : 284 Groupe Doxycycline : 283 Nb total au premier suivi (28 jours) : 310 Groupe Azithromycine : 155 Groupe Doxycycline : 155 Age moyen (étendue) : Groupe Azithromycine : 17,1 ans (14,6-18,9) Groupe Doxycycline : 16,9 ans (13,5-20,4) Sexe (F/H) : Groupe Azithromycine : 53 / 102 Groupe Doxycycline : 56 / 99	Azithromycine régime recommandé par les CDC (1 g PO, en dose unique) Doxycycline régime recommandé par les CDC (100 mg BID x 7 jours)	Taux de guérison microbiologique ¹ Vérifié par TAAN et concordance entre la souche <i>C. trachomatis</i> du début et au suivi. 28 jours après le recrutement	150/155 (96,8%)	155/155 (100%)	0,97 (0,940-0,996) p = 0,025	Faible différence SS en faveur de la doxycycline.
Conclusion des auteurs : La non-infériorité de l'azithromycine par rapport à la doxycycline pour le traitement de l'infection à Chlamydia n'a pas été établie. Forces : L'exécution de l'essai dans un contexte institutionnel a pour effet de réduire au minimum les risques de réexposition à la Chlamydia qui proviendrait de partenaires non traités et elle limite l'exposition à de nouveaux partenaires. De même, dans ce contexte, la prise du médicament était directement observée par les responsables, ainsi le taux d'adhésion était beaucoup plus élevé que pour d'autres études. Le calcul des auteurs afin d'obtenir une puissance statistique de 90 % pour tester l'hypothèse de non-infériorité avec un niveau significatif unilatéral de 0,10 montrait qu'un nombre de 153 participants par groupe était suffisant, par conséquent la puissance statistique aurait été obtenue. Exclues les réinfections par génotypage. Limites : Analyse univariée, pas de distribution à l'aveugle, taux d'attrition élevé (45 %), déséquilibre homme vs femme dans les groupes, la forte adhésion au traitement limite la généralisabilité à la population en générale. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Taux de guérison calculé par l'INESSS à partir des données de l'article.

2. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Güven, 2005, Turquie	ECRA, ouvert Cliniques d'obstétrique et de gynécologie de la faculté de médecine de l'université Kahramanmaraş Sutcuimam et de l'hôpital d'enseignement Ankara Zekai Tahir Burak	Femmes actives sexuellement, en âge de procréer ou ménopausées précoces et non enceintes ont été recrutées et testées pour <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>U. urealyticum</i> et <i>M. hominis</i> . Méthode diagnostique : essai immuno-enzymatique optique (CHLAMYFAST TEST). Nb total de participants : 533 3,4 % avec infection <i>C. trachomatis</i> Age moyen : 31,4 ± 6,9 ans Sexe : Femmes 100% Nb de participants traités : 81 Groupe Azithromycine : 41 Groupe Doxycycline : 40 Nb de participants positifs pour <i>C. trachomatis</i> seulement, parmi les traités : 15 Groupe Azithromycine : 7 Groupe Doxycycline : 8	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique, sur un estomac vide Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique : Vérifié par un essai immuno-enzymatique optique. 10 jours après la fin du traitement.	7/7 (100%)	7/8 (87,5%)	1,14 (0,88 – 1,49) p = 0,32	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'efficacité de l'administration de doxycycline (7 jours) n'est pas significativement différente de celle de l'azithromycine en une dose unique pour le traitement de <i>C. trachomatis</i> . Forces : aucune Limites : La principale faiblesse de l'étude est la méthode de détection de <i>C. trachomatis</i> , qui est vraiment moins sensible qu'un TAAN. Le taux d'attrition en ce qui concerne les groupes de traitement est très élevé (passe de 533 à 81 patients traités). Puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter une différence statistiquement significative entre les groupes. La distribution et le traitement n'ont pas été effectués à l'aveugle. Des erreurs dans le texte de l'article ont également été notées. Ne parle pas de réinfection, de l'adhésion au traitement ou de puissance statistique. Généralisabilité difficile avec l'origine de l'étude (Turquie). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Hammerschlag, 1993, États-Unis	ECRA, ouvert 3 cliniques pour adolescents majoritairement	Les patients avec une infection à <i>C. trachomatis</i> , non enceintes ou allaitantes. Méthode diagnostique : culture et essai immunoenzymatique (1 établissement) Nb total de participants recrutés : 87 Âge moyen : 17,5 ans (écart : 15,1-20,2) Nb de participants séparés dans les groupes : 73 Groupe Azithromycine : 46 Groupe Doxycycline : 27 Sexe (F/H) : 65 / 8 Groupe Azithromycine : 40 / 6 Groupe Doxycycline : 25 / 2	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 1 semaine après le recrutement 2 semaines après le recrutement 4 semaines après le recrutement	28/30 (93,3%) 35/37 (94,6%) 42/44 (95,5%)	22/23 (95,7%) 18/18 (100%) 23/26 (88,5%)	0,98 (0,86-1,11) p = 0,710 0,95 (0,88-1,02) p = 0,157 1,08 (0,93-1,26) p = 0,330	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'efficacité d'une dose unique d'azithromycine sont comparables à celles de l'administration standard de doxycycline pendant 7 jours pour le traitement de la cervicite non compliquée causée par <i>C. trachomatis</i> chez les adolescents. Forces : Généralisable surtout aux adolescentes, Limites : Méthode de détection de faible sensibilité (culture). La distribution et le traitement n'a pas été effectué à l'aveugle, faible taille d'échantillon. Aucune analyse statistique. Il y a un déséquilibre dans les groupes en nombre de participants et dans les sexes. Ne parle pas de réinfection, de l'adhésion au traitement ou de puissance statistique. Étude sponsorisée par Pfizer Central Research. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ² (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Hillis, 1998, États-Unis	ECRA, en aveugle (jusqu'à ce que les traitements aient été distribués) 7 cliniques de santé publique (4 cliniques spécialisées en ITS, 2 cliniques spécialisées en planification familiale, 1 clinique spécialisée en soins primaires)	Femmes de 16 ans ou plus, non-enceintes avec une cervicite muco-purulente ou ayant un partenaire mâle avec une urétrite non gonococcique et pour lesquelles une infection de <i>C. trachomatis</i> a été confirmée en laboratoire Méthode diagnostique : soit un test direct d'anticorps fluorescents (DFA), un dosage immunoabsorbant enzymatique (EIA), ou un test de sonde ADN (Gen-Probe PACE-2). Nb total de participants : 261 Sexe : Femmes 100 % Nb de participants au suivi (1 mois) : 196 Groupe Azithromycine : 98 Groupe Doxycycline : 98 Nb de participants de moins de 25 ans : 122 Groupe Azithromycine : 60 Groupe Doxycycline : 62	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique ¹ Vérifié par un TAAN commercial (Amplicor PCR, Roche). 1 mois après le début du traitement	93/98 (94,9%)	94/98 (95,9%)	0,99 (0,93-1,05) p = 0,733	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'efficacité du traitement à «dose unique» ou « multidose » pour la prévention de la persistance ou la récurrence de l'infection à Chlamydia, évaluée 1 mois après le début du traitement, était similairement élevée dans les deux groupes. Forces : Selon le calcul des auteurs, l'étude avait une puissance statistique supérieure à 80% pour détecter un écart de 15% ou plus (avec un IC à 95%) dans les taux d'échec thérapeutique entre l'azithromycine et la doxycycline, en supposant un taux d'échec thérapeutique de 5% pour l'azithromycine. Données généralisables pour les femmes. L'adhésion au traitement a été évaluée. Limites : Ne parle pas de réinfection. N'utilise pas de placebo pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en une dose unique vs une prise durant 7 jours. Étude uniquement chez la femme. Taux d'attrition de 25% (65/261). Utilise plusieurs techniques de dépistage pour <i>C. trachomatis</i>, et n'utilise pas la même lors du suivi, donc risque d'erreur. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Taux de guérison calculé par l'INESSS à partir des données de l'article.

2. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azythromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Hörner, 1995, Autriche	ECRA, ouvert 1 Département clinique ITS	VAGUE DE PARTICIPANTS #1 Femmes avec des signes et symptômes de cervicite et une confirmation d'infection avec <i>C. trachomatis</i>. Méthode diagnostique : Hybridation ARN:ADN non-radioactif (Gene Probe); confirmé par une culture. Nb de participants initial : 36 Age moyen : 26,7 ans Sexe : Femmes 100 % Nb de participants complètement évaluables : 32 Groupe Azithromycine : 16 Groupe Doxycycline : 16 VAGUE DE PARTICIPANTS #2 Hommes et femmes avec différentes sortes d'indication clinique et avec un test positif pour <i>C. trachomatis</i>. Nb de participants initial : 37 Age moyen : 27,3 ans Sexe (F/H) : 12 / 25 Groupe Doxycycline : 0 Groupe Azithromycine : 37	Azithromycine 1g, dose unique, PO Doxycycline 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique VAGUE 1 : Vérifié par test d'hybridation et par culture Suivi à : 8-10 jours 14-16 et 21-28 jours VAGUE 2 : Vérifié par test d'hybridation seulement Suivi à : 2 semaines	16/16 (100%) 16/16 (100%) 16/16 (100%) 36/37* (97,3%) *Échec de traitement associé avec une suspicion de réinfection	16/16 (100%) 15/16 (93,8%) Ø	1,0 1,07 (0,94-1,21) p = 0,317 SO	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Dans le traitement de la cervicite et/ou de l'urétrite non compliquée à Chlamydia, une dose unique d'azithromycine est aussi efficace que la doxycycline 7 jours. Forces : Généralisable Limites : Faible taille d'échantillon. Aucune analyse statistique. Méthode de détection de faible sensibilité (culture, hybridation). Mentionne une possible réinfection mais ne font pas de vérification. Ne parle pas de l'adhésion au traitement ou de puissance statistique. Pas suffisamment de détails sur les groupes. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.
SO : sans objet

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Jang, 2003, Canada	ECRA, ouvert Multi-sites (cliniques spécialisées en ITS : Vancouver, Laval Sherbrooke, Régina)	Hommes avec des symptômes urétraux (écoulement urétral, dysurie, irritation urétrale) et avec un frotti urétral négatif pour <i>N. gonorrhoeae</i> montrant ≥ 4 neutrophiles polymorphonucléés par champ de haute intensité. Femmes avec un frotti endocervical montrant ≥ 10 neutrophiles polymorphonucléés par champ de haute intensité ou avec un test (culture ou EIA) positif pour chlamydia. Méthode diagnostique : culture, EIA (Chlamydiazyme; Abbott Laboratories), et TAAN (LCR) Nb de participants initial : 29 Age moyen : 25,2 ± 7,1 ans Sexe (F/H) : 19 / 10 Nb de participants complètement évaluables : Groupe Azythromycine : 17 Groupe Doxycycline : 12 Sexe (F/H) : Groupe Azythromycine : 11 / 6 Groupe Doxycycline : 8 / 4	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN (LCR) 8 jours après le début du traitement 28 jours après le début du traitement 42 jours après le début du traitement	16/17 (94,1%) 15/17 (88,2%) 15/16 (93,8%)	12/12 (100%) 12/12 (100%) 12/12 (100%)	0,94 (0,84-1,06) p = 0,317 0,88 (0,74-1,05) p = 0,158 0,94 (0,83-1,06) p = 0,317	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Pas de conclusion sur l'efficacité des traitements Forces : Plus d'un temps de suivi. Population canadienne. Méthode diagnostique sensible. Vérifie les risques de reinfection. Généralisable. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Pas d'analyses statistiques. Aucune information sur l'adhésion des patients au traitement. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Les patients proviennent d'une autre étude (sans référence) et il manque beaucoup d'informations sur leur sélection et leur distribution. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Lassus, 1990, Finlande	ECRA, ouvert 1 seule clinique (type non précisé)	Patients avec des signes et symptômes d'urétrite et/ou de cervicite avec une confirmation d'infection avec <i>C. trachomatis</i> . Méthode diagnostique : culture et test utilisant un anticorps conjugué à la fluorescéine (EIA). Nb de participants initial (toute infection confondue) : 74 Age moyen : Groupe Azithromycine : 28,5 ans Groupe Doxycycline : 30,1 ans Sexe (F/H) : Groupe Azithromycine : 16 / 22 Groupe Doxycycline : 17 / 19 Nb de participants positifs pour <i>C. trachomatis</i> : Groupe Azithromycine : 20 Groupe Doxycycline : 23 Nb de participants complètement évaluables : Groupe Azithromycine : 18 (17 au 2 ^e suivi) Groupe Doxycycline : 20	Azithromycine : 1g, dose unique, PO Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par EIA 1 semaine après le début du traitement 2 semaines après le début du traitement	18/18 (100%) 17/17 (100%)	19/20 (95,0%) 20/20 (100%)	1,05 (0,95-1,16) p = 0,317 1,00	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'azithromycine a eu un avantage sur le traitement comparateur en termes de fréquence de dosage et surtout en termes d'efficacité d'une dose unique. Mais aucune différence statistiquement significative n'est obtenue entre les deux traitements. Forces : Faible taux d'attrition. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Pas d'analyses statistiques. Aucune information sur l'adhésion des patients au traitement ou le risque de réinfection. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Étude réalisée sur un seul site, de type inconnu (généralisabilité faible). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Lauharanta, 1993, Finlande	ECRA, ouvert Nombre et type de sites non précisés	Hommes avec des signes et symptômes d'urétrite non gonococcique avec une confirmation d'infection avec <i>C. trachomatis</i> . Méthode diagnostique : culture Nb de participants initial : 120 Groupe Azithromycine : 60 Groupe Doxycycline : 60 Age moyen : Groupe Azithromycine : 28,8 ± 6,6 ans Groupe Doxycycline : 28,6 ± 6,8 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia : Groupe Azithromycine : 31 Groupe Doxycycline : 32 Nb de participants complètement évaluables : Groupe Azithromycine : 28 (1 ^{er} suivi) Groupe Doxycycline : 29 (1 ^{er} suivi)	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, sur un estomac vide Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 8 jours après le début du traitement 15 jours après le début du traitement 35 jours après le début du traitement	27/28 (96,4%) 24/26 (92,3%) 20/21 (95,2%)	29/29 (100%) 26/26 (100%) 22/24 (91,6%)	0,96 (0,90-1,04) p = 0,317 0,92 (0,83-1,03) p = 0,157 1,04 (0,89-1,21) p = 0,627	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'efficacité d'un traitement standard d'une semaine à la doxycycline n'est pas statistiquement différent d'un traitement avec un dose unique de 1g d'azithromycine pour le traitement des urétrites non compliquées à <i>Chlamydia trachomatis</i> chez les hommes. Forces : Aucune différence significative dans les caractéristiques de base entre les 2 groupes. Faible taux d'attrition. Évaluation de la réinfection des patients (questions aux patients positifs). Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Aucune information sur l'adhésion des patients au traitement. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Pas d'information sur le nombre et le type de site où l'étude a été réalisée (généralisabilité inconnue). Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Lister, 1993, Royaume-Uni	ECRA, ouvert 1 site (département de médecine génito-urinaire, University College Hospital, Londres)	Hommes de 18 ans ou plus avec des signes et/ou symptômes d'urétrite non gonococcique et ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés par champ de haute intensité sur un frotti urétral avec coloration Gram. Méthode diagnostique : culture Nb de participants initial : 143 Groupe Azithromycine : 72 Groupe Doxycycline : 71 Age moyen : 29,5 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour <i>C. trachomatis</i> et complètement évaluable : 51 Groupe Azithromycine : 29 (1 ^{er} suivi) Groupe Doxycycline : 22 (1 ^{er} suivi)	Azithromycine : 1g, dose unique, PO Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 7-10 jours après le début du traitement 14-21 jours après le début du traitement	27/29 (93,1%) 13/16 (81,3%)	21/22 (95,5%) 12/12 (100%)	0,98 (0,85-1,12) p = 0,717 0,81 (0,64-1,03) p = 0,084	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Une dose unique d'1g d'azithromycine est un traitement alternatif à la doxycycline efficace, bien toléré et sécuritaire pour le traitement de l'urétrite non gonococcique. Étant donné l'efficacité similaire, la décision concernant quel traitement doit être utilisé dépendrait du coût et de la longueur du traitement qui serait considéré approprié. Forces : Les patients ont été questionnés sur leur adhésion au traitement et sur leur comportement sexuel entre le traitement et le suivi. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Il a été impossible d'exclure de façon confiante la possibilité de réinfection pour certain cas d'échec au traitement. Étude réalisée sur un seul site spécialisé en ITS et seulement avec des hommes (généralisabilité faible). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Ratio de prévalence ajusté (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Manhart, 2013, États-Unis	ECRA, à double insu, à groupes parallèles, avec placebo Étude de supériorité 1 site (clinique spécialisée en ITS,	Hommes ≥16 ans présentant un écoulement urétral visible ou ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés (PMN) par champ à haute intensité (HPF) sur une lame d'exsudat urétral avec une coloration Gram. Méthode diagnostique : culture et TAAN (Aptima) Nb total Intention-to-Treat (ITT) : 606	Azithromycine : (1g, dose unique, PO) 1 g d'azithromycine active plus 14 capsules de placebo équivalent au traitement doxycycline	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN. 3 semaines après enrôlement	mITT 44/51 (86,3%) [IC 95%; 73,7-94,3]	mITT 45/50 (90,0%) [IC 95%; 78,2-96,7]	mITT 0,97 (0,83-1,13) p = 0,68	Aucune différence SS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Ratio de prévalence ajusté (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
	Seattle)	Groupe Azithromycine : 304 Groupe Doxycycline : 302 Sexe : Hommes 100% Nb total modified Intention-to-Treat (mITT) : 422 Critère d'inclusion révisé pour le suivant: "symptômes urétraux (dysurie, écoulement, démangeaisons, picotements) rapportés par le patient ou signes cliniques visibles d'écoulement urétral et ≥5 PMNs/HPF." Groupe Azithromycine : 216 Groupe Doxycycline : 206 Âge moyen mITT: Groupe Azithromycine = 34,6 ±9,5 ans Groupe Doxycycline = 33,9 ±10,0 ans Nb total ITT positifs pour chlamydia : Groupe Azithromycine : 74 Groupe Doxycycline : 68 Nb total mITT positifs pour chlamydia : Groupe Azithromycine : 51 Groupe Doxycycline : 50	Doxycycline : (100 mg BID x 7 jours) Comprimés placebo équivalent au traitement azithromycine, plus 14 capsules de doxycycline active.		ITT 67/74 (90,5%)	ITT 63/68 (92,6%)	(ajusté pour les relations sexuelles non protégées entre les visites) ITT p= 0,65	
Conclusion des auteurs : Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre l'azithromycine et la doxycycline et ceci, autant pour la guérison clinique que microbiologique. Forces : Utilise des placebos pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en une dose unique vs une prise durant 7 jours. Après l'examen initial, les patients ont reçu leur médication en plus d'un journal pour inscrire leur adhésion au traitement, leurs symptômes et effets indésirables et leurs activités sexuelles journaliers pendant le traitement. Les caractéristiques de base des patients (mITT) étaient similaires entre les deux bras de traitement et similaires au groupe ITT. En ajustant pour les relations sexuelles non protégées entre les visites, les ratios de prévalence pour la guérison microbiologique et clinique étaient similaires aux résultats non ajustés. Les résultats semblent généralisables. Limites : l'échantillonnage a été estimé pour les résultats primaires, soit le taux de guérison microbiologique de <i>M. genitalium</i> (puissance de 85% pour détecter une différence de 25 points de pourcentage). Taux de guérison microbiologique de <i>Chlamydia trachomatis</i> comme un résultat secondaire. Malgré un échantillonnage robuste, il y avait un plus faible nombre de patients dans les analyses de sous-groupes et les estimations spécifiques à certains pathogènes pourraient être moins stables. Aucune information sur la possibilité de coinfection. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

ITT : Intention-to-Treat

mITT : modified Intention-to-Treat

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Martin, 1992, États-Unis	ECRA, ouvert Multi-site (21 cliniques spécialisées en ITS, en santé de l'adolescent ou de l'étudiant collégial, ou en planification familiale, États-Unis)	Patients ≥ 16 ans considérés à haut risque d'une infection à <i>C. trachomatis</i> (avec des signes et symptômes d'urétrite et/ou de cervicite ou des partenaires asymptomatiques de patients avec une infection à <i>C. trachomatis</i> confirmée). Seulement les patients avec un échantillon positif pour <i>C. trachomatis</i> étaient recrutés. Méthode diagnostique : culture et test utilisant un anticorps conjugué à la fluorescéine (EIA). Nb de participants initial : 457 Groupe Azithromycine : 237 Groupe Doxycycline : 220 Sexe (F/H) : Groupe Azithromycine : 152 / 85 Groupe Doxycycline : 147 / 73 Age moyen : Femmes / hommes Groupe Azithromycine : 22,0 / 25,2 ans Groupe Doxycycline : 22,0 / 24,9 ans Nb de participants positifs pour chlamydia : 287 Groupe Azithromycine : 154 Groupe Doxycycline : 133 Nb de participants évaluable : 266 Groupe Azithromycine : 141 Groupe Doxycycline : 125	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, 1 heure avant ou 2 heures après un repas Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours, 1 heure avant ou 2 heures après un repas	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture. 5-11 jours après le début du traitement (Hommes et Femmes) 12-20 jours après le début du traitement (Hommes et Femmes) 21-35 jours après le début du traitement (Hommes et Femmes) Résultats cumulatifs (Hommes et Femmes) Femmes seulement Hommes seulement	127/130 (97,7%) 109/111 (98,2%) 112/112 (100%) 136/141 (96,5%) 95/98 (96,9%) 41/43 (95,3%)	112/114 (98,2%) 96/96 (100%) 101/102 (99,0%) 122/125 (97,6%) 85/87 (97,7%) 37/38 (97,4%)	0,99 (0,96-1,03) p = 0,759 0,98 (0,96-1,01) p = 0,157 1,01 (0,99-1,03) p = 0,317 0,99 (0,95-1,03) p = 0,581 0,99 (0,95-1,04) p = 0,748 0,98 (0,90-1,07) p = 0,626	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Une dose unique de 1g d'azithromycine est aussi efficace que le régime standard de 7 jours de traitement à la doxycycline pour le traitement des chlamydias génitales non compliquées. Forces : Étude multi-site (généralisabilité de l'étude). L'adhésion au traitement a été évaluée en comptant le nombre de pilules restantes et par une revue de l'histoire du patient. Questionnement du patient sur le comportement sexuel après traitement pour évaluer le risque de réinfection. Limites : Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Aucune déclaration de conflits d'intérêts (mais 2 auteurs sont affiliés avec le Pfizer Central Research) et utilisent les table de randomisation de Pfizer qui fournissent aussi les antibiotiques. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Nilsen, 1992, Norvège	ECRA, à double insu, avec placebo 4 cliniques universitaires norvégiennes spécialisées en ITS (Bergen, Trondheim, Tromsø et au centre de santé municipal d'Oslo).	Hommes ≥ 18 ans avec un diagnostic et des signes et symptômes d'urétrite aiguë non gonococcique. Méthode diagnostique : culture (4 sites) et test antigénique (1 site). Nb de participants initial : 130 Groupe Azithromycine : 66 Groupe Doxycycline : 64 Sexe : Hommes 100% Age moyen : Groupe Azithromycine : 25,5 ans Groupe Doxycycline : 26,2 ans Nb de participants positifs pour chlamydia : Groupe Azithromycine : 50 Groupe Doxycycline : 49 Nb de participants évaluable : Groupe Azithromycine : 44 (1 ^{er} suivi), 35 (2 ^e suivi) Groupe Doxycycline : 42 (1 ^{er} suivi), 34 (2 ^e suivi)	Azithromycine : 1 g dose unique, PO plus placebo BID x 7 jours Doxycycline : 100 mg BID x 7 jours plus placebo en dose unique	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture + immunofluorescence 6-12 jours après le début du traitement 13-21 jours après le début du traitement	44/44 (100%) 35/35 (100%)	42/42 (100%) 34/34 (100%)	1,00 1,00	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'administration d'une dose unique de 1g d'azithromycine est aussi efficace qu'un traitement standard à la doxycycline pour le traitement des urétries causées par <i>C. trachomatis</i> chez les hommes. Forces : Utilise des placebos pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en une dose unique vs une prise durant 7 jours. Exclusion des patients rapportant des relations sexuelles entre le traitement et le suivi; double insu. Étude probablement généralisable (4 sites, Norvège). Limites : Faible taille d'échantillon; pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Aucune évaluation de l'adhésion au traitement. Participation à l'étude d'un membre affilié à Pfizer et au Pfizer Central Research. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Ossewaarde, 1992, Pays-Bas	ECRA, ouvert En collaboration avec une étude multicentrique. Mais aucune information précise sur le nombre de site et le type d'établissement.	Femmes avec des signes et symptômes de cervicite. Méthode diagnostique : test utilisant un anticorps conjugué à la fluorescéine (EIA), culture et TAAN. Nb de participants initial (positifs EIA): 60 Sexe : Femmes 100% Nb de participants (positifs en culture) : 31 Groupe Azithromycine : 17 Groupe Doxycycline : 14	Azithromycine : 1 g dose unique, PO Doxycycline : 200 mg/jour PO x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 1 semaine après le début du traitement Vérifié par TAAN 1 semaine après le début du traitement	17/17 (100%) 14/16 (87,5%)	14/14 (100%) 12/13 (92,3%)	1,00 0,95 (0,74-1,21) p = 0,666	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Une dose unique d'azithromycine est aussi efficace qu'un traitement de 7 jours à la doxycycline pour le traitement des infections cervicales à <i>C. trachomatis</i>. Forces : L'adhésion au traitement et le risque de réinfection a été évalué par l'histoire du patient. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Étude réalisée sur un seul site spécialisé en ITS (généralisabilité faible). Manque d'informations sur les groupes (facteurs confondants). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Rustomjee, 2002, Afrique du Sud	ECRA, ouvert 1 site (clinique spécialisée en ITS, Durban, Afrique du Sud)	Femmes (non enceintes) avec un écoulement cervical muco-purulent et un diagnostic de cervicite non gonococcique. Méthode diagnostique : TAAN (LCR : réaction de ligature en chaîne). Nb de participants initial : 89 Sexe : Femmes 100% Nb de participants avec suivi : 82 Groupe Azithromycine : 45 Groupe Doxycycline : 37 Age médian : Groupe Azithromycine : 26 ans Groupe Doxycycline : 22 ans Nb de participants positifs pour chlamydia et avec suivi : 45 Groupe Azithromycine : 24 Groupe Doxycycline : 21 Nb de participants positifs pour chlamydia seulement et avec suivi : 45 Groupe Azithromycine : 14 Groupe Doxycycline : 12	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique Doxycycline* : 100 mg BID PO x 7 jours * Ajout de ciprofloxacine 1 semaine après le début du traitement chez les patients coinfectés avec <i>N. gonorrhoeae</i> dans ce groupe. (n=9)	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN 2 semaines après le début du traitement	23/24 (95,8%)	19/21 (90,5%) Sans ajout de ciprofloxacine : 12/12 (100%)	1,06 (0,90-1,25) p = 0,486 0,96 (0,88-1,04) p = 0,317	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Une dose unique de 1g d'azithromycine pourrait s'avérer être un traitement plus efficace et pratique pour les ITS chez les femmes dans un environnement pauvre en ressources. Forces : Évaluation de l'adhésion au traitement (les 3 patients non adhérent à la doxycycline ont été guéris). Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Évaluation du comportement sexuel entre le traitement et le suivi chez les patients non guéris, mais aucun résultat n'est exclu de l'analyse finale selon ce critère (l'échec de traitement dans le groupe azithromycine a rapporté avoir eu des relations sexuelles avec un partenaire non traité après 1 semaine alors que le test de contrôle était négatif lors de ce suivi). Financé par Pfizer International. Étude réalisée en Afrique du sud (système de santé différent) et dans un seul site spécialisé en ITS (généralisabilité faible). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p ²	Interprétation
Schwebke, 2011, États-Unis	ECRA, à double insu, avec placebo (pour la composante tinidazole seulement) Phase IIB Multi-site (4 cliniques spécialisées en ITS, États-Unis)	Hommes hétérosexuels de 16 à 45 ans avec des signes et symptômes d'urétrite (écoulement urétral ou dysurie et ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés (PMN) par 3-5 champs d'huile à immersion), sans évidence de gonorrhée. Méthode diagnostique : TAAN (Aptima Combo II, Gen-Probe). Nb de participants initial : 305 Groupe Azithromycine : 156 Groupe Doxycycline : 149 Age moyen : 26,8 ± 6,9 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia : 131 Groupe Azithromycine : 65 Groupe Doxycycline : 66 Nb de participants évaluable : 111 Groupe Azithromycine : 53 Groupe Doxycycline : 58	Azithromycine : 1 g dose unique, PO +/- tinidazole Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours +/- tinidazole	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN 15 à 45 jours après le début du traitement	41/53 (77,4%)	55/58 (94,8%)	0,816 (0,70-0,96) p = 0,011	Différence SS en faveur de la doxycycline.
Conclusion des auteurs : Le traitement à la doxycycline a une efficacité significativement supérieure à l'azithromycine pour le traitement des urétries à <i>C. trachomatis</i> chez les hommes. Forces : Double insu. Évaluation du comportement sexuel depuis le début du traitement (risque de réinfection). Évaluation de l'adhésion au traitement (décompte des pilules restantes). Taux d'attrition relativement faible. Aucun conflit d'intérêts potentiel déclaré par les auteurs. Résultats généralisables (multi-site et États-Unis). Limites : Faible taille d'échantillon. Les auteurs ont fait un calcul préalable de la taille d'échantillonnage, mais pour évaluer le taux de guérison clinique total (pas seulement <i>C. trachomatis</i>). L'utilisation d'un placebo se limite à masquer uniquement le traitement au tinidazole. Aucune prise en compte des risques de réinfection dans l'analyse des résultats. Qualité méthodologique de l'étude : Bonne								

1. Risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95% calculés par l'INESSS.

2. Valeur de p calculé par les auteurs.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Şendağ, 2000, Turquie	ECRA, ouvert Nombre de site et établissement non précisé	Femmes avec des signes et symptômes de cervicite mucopurulente (écoulement endocervical purulent, œdème, érythème et friabilité de la zone d'ectopie). Méthode diagnostique: culture. Nb de participants initial : 131 Groupe Azithromycine : 67 Groupe Doxycycline : 64 Age moyen : Groupe Azithromycine : 37,31 ± 1,08 ans Groupe Doxycycline : 39,15 ± 1,04 ans Sexe : Femmes 100% Nb de participants (positifs pour chlamydia en culture) : 15 Groupe Azithromycine : 4 Groupe Doxycycline : 11	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique sur un estomac vide Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 14 jours après le début du traitement	4/4 (100%)	10/11 (90,9%)	1,10 (0,91-1,33) p = 0,318	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Aucune différence d'efficacité statistiquement significative entre une dose unique d'azithromycine et un traitement de 7 jours à la doxycycline. Forces : Aucune Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Très peu de caractéristiques de base pour la population à l'étude ont été consignées. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement ou du risque de réinfection. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Généralisabilité de l'étude incertaine. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Škerk, 2001, Croatie	ECRA, ouvert 1 site (département ambulatoire pour les infections urogénitales, Zagreb, Croatie)	Femmes ≥ 18 ans diagnostiquées d'un syndrome urétral aigu (présence d'au moins deux symptômes suivants : dysurie, pollakiurie, urgence urinaire et ≥ 6 neutrophiles dans chaque zone visible (x400)) combiné à la présence de <i>C. trachomatis</i> confirmée par culture ou par méthode d'hybridation. Méthode diagnostique : culture et méthode d'hybridation (DNA/RNA Digene). Nb de participants positifs pour <i>C. trachomatis</i> : <u>172</u> Sexe : Femmes 100% Nb de participants évaluable s : <u>151</u> (113 positifs en culture, 38 positifs avec la méthode d'hybridation) Groupe Azithromycine 1g : 38 Groupe Doxycycline 7 jours : 38 Age moyen : 35,28 ± 11,02 ans	Azithromycine : 1 g dose unique, PO Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par hybridation (DNA/RNA Digene) 3 semaines après la fin du traitement Patients symptomatiques < 3 semaines Patients symptomatiques ≥ 3 semaines Total	17/19 (89,5%) 6/19 (31,6%) 23/38 (60,5%)	18/19 (94,7%) 10/19 (52,6%) 28/38 (73,7%)	0,94 (0,78-1,14) p = 0,549 0,60 (0,27-1,32) p = 0,204 0,82 (0,60-1,13) p = 0,227	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Aucune différence statistiquement significative entre les 2 traitements pour les infections urétrales à <i>C. trachomatis</i> Forces : Résultats séparés selon l'histoire des patients. Faible taux d'attrition. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode diagnostique non constante entre les patients et peu sensible (culture). Aucune évaluation de l'adhésion au traitement ou du risque de réinfection. Très peu de caractéristiques de base pour la population à l'étude ont été consignées. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Cofinancement de l'étude par PLIVA, Pharmaceutical Company (Croatie). Généralisabilité de l'étude difficile (Croatie, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Stamm, 1995, États-Unis	ECRA, à double insu, avec placebo Multi-site (11 cliniques spécialisées en ITS, États-Unis)	Hommes ≥ 18 ans avec des signes et symptômes typiques d'urétrite (écoulement urétral et une coloration Gram d'un échantillon urétral avec ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés dans au moins 3 champs d'huile à immersion) depuis 14 jours ou moins. Méthode diagnostique : culture. Nb de participants initial : 452 Groupe Azithromycine : 301 Groupe Doxycycline : 151 Age moyen : Groupe Azithromycine : 26,1 ± 6,5 ans Groupe Doxycycline : 26,6 ± 5,8 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia et évaluable : Groupe Azithromycine : 40 Groupe Doxycycline : 29	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique, plus placebo doxycycline Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours, plus placebo azithromycine	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 2 semaines après le début du traitement 5 semaines après le début du traitement Taux global (patients évalués lors des 2 suivis)	36/38 (94,7%) [IC 95% : 81-99%] 27/30 (90,0%) [IC 95% : 72-97%] 25/30 (83,3%) [IC 95%, 65% - 94%]	26/28 (92,9%) [IC 95% : 75-99%] 23/23 (100%) [IC 95% : 82-99%] 19/21 (90,5%) [IC 95%, 68% - 98%]	1,02 (0,90-1,16) p = 0,757 0,90 (0,80-1,01) p = 0,083 0,92 (0,75-1,14) p = 0,447	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Aucune différence significative dans la comparaison entre les 2 bras de traitement pour les infections à <i>C. trachomatis</i>. Forces : Double insu. Utilise des placebos pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en une dose unique vs une prise durant 7 jours. Évaluation de l'adhésion au traitement par décompte des pilules restantes. Généralisabilité de l'étude possible (multi-site, États-Unis). Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Les infections à <i>C. trachomatis</i> sont des résultats secondaires seulement. Peu de caractéristiques de base pour la population à l'étude ont été consignées. Pas d'évaluation du risque de réinfection. Un des auteurs est affilié à Pfizer Central Research et l'étude a été financée par Pfizer. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Steingrímsson, 1990, Islande	ECRA, à double insu (third party blinded), sans placebo 1 site (clinique spécialisée en ITS, Islande)	Hommes âgés de 17 à 58 ans (1 femme post-ménopausée) avec des signes et symptômes d'ITS ou qui sont des partenaires de patients avec une ITS. Méthode diagnostique : culture. <u>Nb de participants initial: 182</u> <u>Âge moyen :</u> 24,7 ans <u>Sexe (F/H):</u> 1 / 181 <u>Nb de participants évaluable: 168</u> (5 perdus au suivi) <u>Nb de participants positifs pour chlamydia et évaluable :</u> Groupe Azithromycine : 44 Groupe Doxycycline : 49	Azithromycine : 1 g dose unique, PO (2e phase de l'étude) Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours (1 ^{re} et 2 ^e phase de l'étude)	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 4 semaines après le début du traitement	43/44* (97,7%) *Échec du traitement chez un patient qui a eu une relation sexuelle avec une personne infectée	48/49* (98,0%) *Échec du traitement chez un patient qui a eu une relation sexuelle avec une personne infectée	1,00 (0,94-1,06) p = 0,939	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : En raison de son apparente efficacité, l'azithromycine s'approche davantage du concept de l'antibiotique idéal pour le traitement des ITS que les antibiotiques plus communément utilisés actuellement. Forces : Faible taux d'attrition. Évaluation du risque de réinfection en examinant l'histoire du patient. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Pas d'information sur les caractéristiques de base des patients dans les différents groupes de traitement. Aucune analyse statistique. Pas d'information sur l'adhésion aux traitements. Étude réalisée en 2 phases sans que les résultats spécifiques à chacune des phases soient présentés. Étude financée par une subvention de Pfizer Central Research. Généralisabilité de l'étude difficile (Islande, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Steingrímsson, 1994, Islande	ECRA, à double insu (third party blinded), sans placebo 1 site (clinique spécialisée en ITS, Reykjavik, Islande)	Hommes se présentant à la clinique avec des symptômes urogénitaux ou en tant que partenaire d'un patient infecté. Méthode diagnostique : culture. Nb de participants initial: 183 Groupe Azithromycine : 100 Groupe Doxycycline : 83 Âge médian : Groupe Azithromycine : 22 ans Groupe Doxycycline : 22 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants évaluable: 176 Groupe Azithromycine : 96 Groupe Doxycycline : 80 Nb de participants positifs pour chlamydia et évaluable : 148 Groupe Azithromycine : 79 Groupe Doxycycline : 69	Azithromycine : 1 g dose unique, PO Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 4 semaines après le début du traitement	73/79* (92,4%) *4 des 6 échecs de traitement sont survenus chez des patients qui ont rapporté des relations sexuelles avec des partenaires infectés.	68/69* (98,5%) *L'échec de traitement est survenu chez un patient qui a rapporté des relations sexuelles avec un partenaire infecté.	0,94 (0,87-1,01) p = 0,069	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Le taux d'éradication spécifiques à chaque agent pathogène étaient légèrement plus faibles (mais pas statistiquement significatif) chez les patients ayant reçu l'azithromycine par rapport aux patients ayant reçu la doxycycline. Forces : Faible taux d'attrition. Évaluation du risque de réinfection en examinant l'histoire du patient. Échantillon de taille moyenne. Limites : Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Très peu d'information sur les caractéristiques de base des patients dans les différents groupes de traitement. Aucune analyse statistique. Pas d'information sur l'adhésion aux traitements. Étude financée par Pfizer Central Research. Généralisabilité de l'étude difficile (Islande, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Tan, 1999, Singapour	ECRA, ouvert 1 site (clinique du département de contrôle des ITS, Singapour)	Hommes ≥ 18 ans qui présentent des signes et symptômes d'urétrite aiguë (et ≥ 5 globules blancs par champ de haute intensité lors de l'examen microscopique d'un frotté urétral avec coloration Gram). Méthode diagnostique : essai immuno-enzymatique (EIA) (Chlamydiazyme, Abbott Laboratories). Nb de participants initial : 53 Groupe Azithromycine = 27 Groupe Doxycycline = 26 Âge moyen : Groupe Azithromycine = 28,8 ans Groupe Doxycycline = 29,3 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants évaluable avec EIA positif pour <i>C. trachomatis</i> : Groupe Azithromycine = 13 Groupe Doxycycline = 12	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par EIA 2 semaines après le début du traitement	13/13 (100%)	12/12 (100%)	1,00	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'azithromycine est aussi efficace que la doxycycline pour le traitement des urétries non gonococciques et l'éradication de <i>C. trachomatis</i> . Forces : Évaluation du risque de réinfection en examinant l'histoire du patient. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Très peu d'information sur les caractéristiques de base des patients dans les différents groupes de traitement. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement des participants. Pas de déclaration de conflits d'intérêts. Étude financée en partie par Pfizer (azithromycine fournie). Généralisabilité de l'étude difficile (Singapour, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Thorpe, 1996, États-Unis	ECRA, ouvert 40 sites au travers des États-Unis (Clinique d'ITSS, Clinique de gynécologie en hôpital, cabinet de pratique privée et centre de santé pour étudiant et d'adolescent)	Patients avec une cervicite ou une urétrite mucopurulente ou partenaires asymptomatiques de patients avec une infection à Chlamydia confirmée. Un test positif de détection de l'antigène de <i>C. trachomatis</i> était requis pour chaque patient. Méthode diagnostique : détection de l'antigène de <i>C. trachomatis</i> (EIA) Nb de participants initial : 597 Azithromycine : 402 Doxycycline : 195 Âge moyen : Groupe Azithromycine = 24,4 ± 7,3 ans Groupe Doxycycline = 23,6 ± 6,7 ans Sexe F/H : Groupe Azithromycine : 257 / 145 Groupe Doxycycline = 118 / 77 Nb de participants évaluable : Azithromycine : 351 (347 au 2^e suivi) Doxycycline : 164 (163 au 2^e suivi)	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, au moins 1h avant ou 2 h après le repas Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par EIA 1 semaine après le recrutement 2 semaines après le recrutement	323/351 (92,0%) 338/347 (97,4%)	146/164 (89,0%) 161/163 (98,8%)	1,03 (0,97-1,10) p = 0,295 0,99 (0,96-1,01) p = 0,260	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : une dose unique de 1 g d'azithromycine est aussi efficace que le schéma thérapeutique de doxycycline de sept jours pour le traitement des infections cervicales et urétrales non compliquées causées par <i>C. trachomatis</i>. En comparaison avec des études précédentes, les effets indésirables étaient environ deux fois plus fréquents mais pour les deux médicaments. Forces : Chaque visite de suivi comprenait une évaluation de l'adhésion. L'analyse des données démographiques de base n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de traitement. Le taux d'attrition est de 13,2% (53/402) pour l'azithromycine et de 15,4% (30/195) pour la doxycycline. Taille de l'échantillon appropriée (près de 600 patients ont été recrutés). La possibilité de réinfection a été évaluée. Étude généralisable (États-Unis, multi-site) Limites : Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Pas de calculs statistiques pour le taux de guérison. Le calendrier de randomisation et les antibiotiques ont été fournis par Pfizer. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb élab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	RR ¹ (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Whatley, 1991, Royaume-Uni	ECRA, ouvert 1 site (Département de médecine génito-urinaire de l'hôpital St-Thomas, Londres)	Hommes ≥ 18 ans avec des signes et symptômes d'urétrite (écoulement urétral et coloration Gram qui montre l'absence de diplocoques et > 5 lymphocytes polymorphonucléés dans au moins 10 champs à haute intensité [avec un objectif 100x]). Méthode diagnostique : culture. Nb de participants initial : 62 (40) Groupe Azithromycine (dose unique) = 19 Groupe Doxycycline = 21 Âge moyen = 27,6 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia : 19 Nb de participants positifs pour chlamydia et évaluable : 17 (12) Groupe Azithromycine (dose unique) = 6 Groupe Doxycycline = 6	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours (sauf la 1 ^{re} dose qui était à 200 mg)	Taux de guérison microbiologique Vérifié par culture 1 semaine après le début du traitement	6/6 (100%)	5/6* (83,3%) *Le patient positif après une semaine de traitement était négatif 2 semaines après traitement.	1,2 (0,84-1,72) p = 0,318	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Une dose unique de 1 g d'azithromycine produit une réponse aussi satisfaisante que la doxycycline 100 mg BID (sauf la 1 ^{re} dose à 200 mg) pendant 7 jours pour le traitement des urétrites non gonococciques lorsqu'évalué approximativement 14 jours après le début du traitement. Forces : Aucunes. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Très peu d'information sur les caractéristiques de base des patients dans les différents groupes de traitement. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement des participants et des risques de réinfection. Méthode de détection de faible sensibilité (culture). Pas de déclaration de conflits d'intérêts. Étude financée par Pfizer. Généralisabilité de l'étude difficile (12 patients, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Tableau E-2 Synthèse des résultats des ECRA comparant l'innocuité de l'azithromycine comparée à la doxycycline dans le traitement des infections urogénitales non compliquées à *C. trachomatis*

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Geisler, 2015, États-Unis	ECRA, ouvert Essai de non-infériorité 23 installations correctionnelles pour les jeunes, du comté de Los Angeles	Résidents ayant obtenu un résultat positif pour la Chlamydia au test d'amplification de l'acide nucléique (TAAN). Méthode diagnostique : TAAN (Gen-Probe Aptima Combo 2) Nb total de participants: 567 Groupe Azithromycine : 284 Groupe Doxycycline : 283 Nb total au premier suivi (28 jours) : 310 Groupe Azithromycine : 155 Groupe Doxycycline : 155 Âge moyen (étendue) : Groupe Azithromycine : 17,1 ans (14,6-18,9) Groupe Doxycycline : 16,9 ans (13,5-20,4) Sexe (F/H) : Groupe Azithromycine : 53 / 102 Groupe Doxycycline : 56 / 99	Azithromycine régime recommandé par les CDC (1 g PO, en dose unique) Doxycycline régime recommandé par les CDC (100 mg BID x 7 jours)	Effets indésirables Total	23 %	27 %	ND	Aucun événement indésirable grave ou très grave n'est survenu et aucun participant n'a cessé de participer en raison d'effets indésirables.
Conclusion des auteurs : Aucun événement indésirable grave ou très grave n'est survenu et aucun participant n'a cessé de participer en raison d'effets indésirables. Forces : L'exécution de l'essai dans un contexte institutionnel a pour effet de réduire au minimum les risques de réexposition à la Chlamydia qui proviendrait de partenaires non traités et elle limite l'exposition à de nouveaux partenaires. De même, dans ce contexte, la prise du médicament était directement observée par les responsables, ainsi le taux d'adhésion était beaucoup plus élevé que pour d'autres études. Le calcul des auteurs afin d'obtenir une puissance statistique de 90 % pour tester l'hypothèse de non-infériorité avec un niveau significatif unilatéral de 0,10 montrait qu'un nombre de 153 participants par groupe était suffisant, par conséquent la puissance statistique aurait été obtenue. Limites : Analyse univariée. Pas de distribution à l'aveugle. Taux d'attrition élevé (45 %). Déséquilibre homme vs femme dans les groupes. La forte adhésion au traitement limite la généralisabilité à la population en générale. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

ND : Non disponible

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Hammerschlag, 1993, États-Unis	ECRA, ouvert 3 cliniques pour adolescents majoritairement	Les patients avec une infection à <i>C. trachomatis</i> , non enceintes ou allaitantes. Méthode diagnostique : culture et essai immunoenzymatique (1 établissement) Nb total de participants recrutés : 87 Age moyen : 17,5 ans (écart : 15,1-20,2) Nb de participants séparés dans les groupes : 73 Groupe Azithromycine : 46 Groupe Doxycycline : 27 Sexe (F/H) : 65 / 8 Groupe Azithromycine : 40 / 6 Groupe Doxycycline : 25 / 2	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Effets indésirables Pendant le traitement ou dans les 35 jours suivant la fin du traitement Gastro-intestinaux légers à modérés	9/46 (19,6%)	9/27 (33,3%)	$\chi^2 = 1,74$ (p > 0,1) $^2RR = 0,59$ (0,27–1,30) p = 0,188	Aucune différence statistiquement significative pour les effets indésirables gastro-intestinaux.
Conclusion des auteurs : L'innocuité d'une dose unique d'azithromycine est comparables à celles de l'administration standard de doxycycline pendant 7 jours pour le traitement de la cervicite non compliquée causée par <i>C. trachomatis</i> chez les adolescents. Forces : Généralisable surtout aux adolescentes. Limites : La distribution et le traitement n'ont pas été effectués à l'aveugle. Faible taille d'échantillon. Aucune analyse statistique. Il y a un déséquilibre dans les groupes en nombre de participants et dans les sexes. Ne parle pas de l'adhésion au traitement ou de puissance statistique. Étude sponsorisée par Pfizer Central Research. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Valeur de chi-carré (χ^2) calculé par les auteurs.

2. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azythromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Hörner, 1995, Autriche	ECRA, ouvert 1 Département clinique ITS	VAGUE DE PARTICIPANTS #1 Femmes avec des signes et symptômes de cervicite et une confirmation d'infection avec <i>C. trachomatis</i> . Méthode diagnostique : Hybridation ARN:ADN non-radioactif (Gene Probe); confirmé par une culture. Nb de participants initial : 36 Age moyen : 26,7 ans Sexe : Femmes 100 % Nb de participants complètement évaluable : 32 Groupe Azithromycine : 16 Groupe Doxycycline : 16	Azithromycine 1g, dose unique, PO Doxycycline 100 mg PO BID x 7 jours	Effets indésirables VAGUE 1 : Inconfort gastro-intestinal léger	2/16 (12,5%)	1/16 (6,3%)	¹ RR = 2,00 (0,20-19,91) p = 0,554	Aucune différence statistiquement significative pour l'inconfort gastro-intestinal léger
Conclusion des auteurs : Dans le traitement de la cervicite et/ou de l'urétrite non compliquée à Chlamydia, une dose unique d'azithromycine génère autant d'effets indésirable que la doxycycline 7 jours. Forces : Généralisable. Limites : Faible taille d'échantillon. Aucune analyse statistique. Ne parle pas de l'adhésion au traitement ou de puissance statistique. Pas suffisamment de détails sur les groupes. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSE.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Lassus, 1990, Finlande	ECRA, ouvert 1 seule clinique (type non précisé)	Patients avec des signes et symptômes d'urétrite et/ou de cervicite avec une confirmation d'infection avec <i>C. trachomatis</i> . Méthode diagnostique : culture et test utilisant un anticorps conjugué à la fluorescéine (EIA). <u>Nb de participants initial (toute infection confondue)</u> : 74 <u>Age moyen</u> : Groupe Azithromycine : 28,5 ans Groupe Doxycycline : 30,1 ans <u>Sexe (F/H)</u> : Groupe Azithromycine : 16 / 22 Groupe Doxycycline : 17 / 19 <u>Nb de participants positifs pour <i>C. trachomatis</i></u> : Groupe Azithromycine : 20 Groupe Doxycycline : 23 <u>Nb de participants complètement évaluables</u> : Groupe Azithromycine : 18 (17 au 2 ^e suivi) Groupe Doxycycline : 20	Azithromycine : 1g, dose unique, PO Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Effets indésirables Mesuré jusqu'à 4 semaines après le début de la thérapie	Aucun effet indésirable n'a été rapporté par les patients ayant reçu un traitement à l'azithromycine ou à la doxycycline.		Les deux traitements semblent être bien tolérés.	
Conclusion des auteurs : Aucune différence n'est observée dans les effets indésirables entre les deux traitements. Forces : Faible taux d'attrition. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Pas d'analyses statistiques. Aucune information sur l'adhésion des patients au traitement. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Étude réalisée sur un seul site, de type inconnu (généralisabilité faible). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Lauharanta, 1993, Finlande	ECRA, ouvert Nombre et type de sites non précisés	Hommes avec des signes et symptômes d'urétrite non gonococcique avec une confirmation d'infection avec <i>C. trachomatis</i> . Méthode diagnostique : culture Nb de participants initial : 120 Groupe Azithromycine : 60 Groupe Doxycycline : 60 Age moyen : Groupe Azithromycine : 28,8 ± 6,6 ans Groupe Doxycycline : 28,6 ± 6,8 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia : Groupe Azithromycine : 31 Groupe Doxycycline : 32 Nb de participants complètement évaluables : Groupe Azithromycine : 28 (1 ^{er} suivi) Groupe Doxycycline : 29 (1 ^{er} suivi)	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, sur un estomac vide Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Effets indésirables Jusqu'à 35 jours après le début du traitement Gastrointestinaux Douleur abdominale Diarrhée Nausées ou vomissements Maux de tête et vertiges Total	8/60 (13,3%) 2/60 (3,3%) 5/60 (8,3%) 1/60 (1,7%) 3/60 (5,0%) 11/60 (18,3%)	8/59 (13,6%) 4/59 (6,8%) 3/59 (5,1%) 1/59 (1,7%) 0/59 (0%) 9/59 (15,3%)	¹ RR = 0,98 (0,40-2,45) p = 0,971 ¹ RR = 0,49 (0,09-2,58) p = 0,402 ¹ RR = 1,64 (0,41-6,55) p = 0,485 ¹ RR = 0,98 (0,06-15,36) p = 0,990 ¹ RR = 6,89 (0,36-130,47) p = 0,199 ¹ RR = 1,20 (0,54-2,69) p = 0,654	Aucune différence statistiquement significative pour le total des effets indésirables observés et pour tous les effets indésirables individuels.
Conclusion des auteurs : L'innocuité d'un traitement standard d'une semaine à la doxycycline n'est pas statistiquement différent d'un traitement avec un dose unique de 1g d'azithromycine pour le traitement des urétrites non compliquées à <i>Chlamydia trachomatis</i> chez les hommes. Forces : Aucune différence significative dans les caractéristiques de base entre les 2 groupes. Faible taux d'attrition. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Aucune information sur l'adhésion des patients au traitement. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Pas d'information sur le nombre et le type de site où l'étude a été réalisée (généralisabilité inconnue). Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Lister, 1993, Royaume-Uni	ECRA, ouvert 1 site (département de médecine génito-urinaire, University College Hospital, Londres)	Hommes de 18 ans ou plus avec des signes et/ou symptômes d'urétrite non gonococcique et ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés par champ de haute intensité sur un frotti urétral avec coloration Gram. Méthode diagnostique : culture Nb de participants initial : 143 Groupe Azithromycine : 72 Groupe Doxycycline : 71 Age moyen : 29,5 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour <i>C. trachomatis</i> et complètement évaluables : 51 Groupe Azithromycine : 29 (1 ^{er} suivi) Groupe Doxycycline : 22 (1 ^{er} suivi)	Azithromycine : 1g, dose unique, PO Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Effets indésirables Jusqu'à 21 jours après le début du traitement Nausées Douleurs abdominales Total	 2/62 (3,2%) 0/62 (0%) 5/62 (8,1%)	 4/66 (6,1%) 3/66 (4,5%) 9/66 (13,6%)	 ¹ RR = 0,53 (0,10-2,80) p = 0,457 ¹ RR = 0,15 (0,01-2,88) p = 0,210 ¹ RR = 0,59 (0,21-1,67) p = 0,321	 Aucune différence statistiquement significative pour la nausée, les douleurs abdominales ou pour le total des effets indésirables.
Conclusion des auteurs : Une dose unique d'1g d'azithromycine est un traitement alternatif à la doxycycline efficace, bien toléré et sécuritaire pour le traitement de l'urétrite non gonococcique. Forces : Les patients ont été questionnés sur leur adhésion au traitement. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Étude réalisée sur un seul site spécialisé en ITS et seulement avec des hommes (généralisabilité faible). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation	
Martin, 1992, États-Unis	ECRA, ouvert	Patients ≥ 16 ans considérés à haut risque d'une infection à <i>C. trachomatis</i> (avec des signes et symptômes d'urétrite et/ou de cervicite ou des partenaires asymptomatiques de patients avec une infection à <i>C. trachomatis</i> confirmée). Seulement les patients avec un échantillon positif pour <i>C. trachomatis</i> étaient recrutés. Méthode diagnostique : culture et test utilisant un anticorps conjugué à la fluorescéine (EIA). Nb de participants initial : 457 Groupe Azithromycine : 237 Groupe Doxycycline : 220 Sexe (F/H) : Groupe Azithromycine : 152 / 85 Groupe Doxycycline : 147 / 73 Age moyen : Femmes / hommes Groupe Azithromycine : 22,0 / 25,2 ans Groupe Doxycycline : 22,0 / 24,9 ans Nb de participants positifs pour chlamydia : 287 Groupe Azithromycine : 154 Groupe Doxycycline : 133 Nb de participants évaluable : 266 Groupe Azithromycine : 141 Groupe Doxycycline : 125	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, 1 heure avant ou 2 heures après un repas Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours, 1 heure avant ou 2 heures après un repas	Effets indésirables Pendant le traitement ou à l'intérieur de 35 jours suivant la fin du traitement.					
	Diarrhée				15/237 (6,3%)	4/220 (1,8%)	¹ RR = 3,48 (1,17-10,33) p = 0,025 ² RC = 3,6 (1,4 – 15,7)	Différence statistiquement significative pour la diarrhée (plus fréquent avec l'azithromycine).	
	Nausées				13/237 (5,5%)	24/220 (10,9%)	¹ RR = 0,50 (0,26-0,96) p = 0,038 ² RC = 0,5 (0,2 – 1,0)		Différence statistiquement significative pour la nausée (plus fréquent avec la doxycycline).
	Vomissements				5/237 (2,1%)	13/220 (5,9%)	¹ RR = 0,36 (0,13-0,99) p = 0,047 ² RC = 0,3 (0,1 – 1,0)		Différence statistiquement significative pour le vomissement (plus fréquent avec la doxycycline).
	Douleurs abdominales				9/237 (3,8%)	3/220 (1,4%)	¹ RR = 2,78 (0,76-10-15) p = 0,121		Aucune différence statistiquement significative pour les douleurs abdominales.
	Total				41/237 (17,3%)	43/220 (19,5%)	¹ RR = 0,89 (0,60-1,30) p = 0,536		Aucune différence statistiquement significative pour le total des effets indésirables.

Conclusion des auteurs : Tous les effets indésirables ont été jugés faibles à modérés, sauf pour un cas de nausées (groupe azithromycine) et un cas de photosensibilité (doxycycline). Un patient a dû arrêter son traitement (doxycycline) en raison de nausées et de vomissements. Et aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux traitements pour le total des effets indésirables.

Forces : Étude multi-site (généralisabilité de l'étude). L'adhésion au traitement a été évaluée en comptant le nombre de pilules restantes et par une revue de l'histoire du patient.

Limites : Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Aucune déclaration de conflits d'intérêts (mais 2 auteurs sont affiliés avec le Pfizer Central Research) et utilisent les table de randomisation de Pfizer qui fournissent aussi les antibiotiques.

Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

2. Rapport de côte (RC) et IC à 95% calculés par les auteurs.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Nilsen, 1992, Norvège	ECRA, à double insu, avec placebo 4 cliniques universitaires norvégiennes spécialisées en ITS (Bergen, Trondheim, Tromsø et au centre de santé municipal d'Oslo).	Hommes ≥ 18 ans avec un diagnostic et des signes et symptômes d'urétrite aiguë non gonococcique. Méthode diagnostique : culture (4 sites) et test antigénique (1 site). Nb de participants initial : 130 Groupe Azithromycine : 66 Groupe Doxycycline : 64 Sexe : Hommes 100% Âge moyen : Groupe Azithromycine : 25,5 ans Groupe Doxycycline : 26,2 ans Nb de participants positifs pour chlamydia : Groupe Azithromycine : 50 Groupe Doxycycline : 49 Nb de participants évaluable : Groupe Azithromycine : 44 (1 ^{er} suivi), 35 (2 ^e suivi) Groupe Doxycycline : 42 (1 ^{er} suivi), 34 (2 ^e suivi)	Azithromycine : 1 g dose unique, PO plus placebo BID x 7 jours Doxycycline : 100 mg BID x 7 jours plus placebo en dose unique	Effets indésirables Pendant le traitement ou à l'intérieur de 35 jours suivant la fin du traitement. Diarrhée Nausée Douleurs abdominales Total	15/66 (22,7%) 2/66 (3,0%) 3/66 (4,5%) 20/66 (30,3%)	2/64 (3,1%) 4/64 (6,3%) 2/64 (3,1%) 14/64 (21,9%)	¹ RR = 7,27 (1,73-30,54) p = 0,007 ¹ RR = 0,48 (0,09-2,56) p = 0,393 ¹ RR = 1,45 (0,25-8,42) p = 0,676 ¹ RR = 1,39 (0,77-2,50) p = 0,279	Différence statistiquement significative pour la diarrhée (plus fréquent avec l'azithromycine). Aucune différence statistiquement significative pour la nausée et les douleurs abdominales. Aucune différence statistiquement significative pour le total des effets indésirables.
Conclusion des auteurs : L'administration d'une dose unique de 1g d'azithromycine ne génère pas plus d'effets indésirables qu'un traitement standard à la doxycycline pour le traitement des urétries causées par <i>C. trachomatis</i> chez les hommes. Forces : Utilise des placebos pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en une dose unique vs une prise durant 7 jours. Double insu. Étude probablement généralisable (4 sites, Norvège). Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement. Participation à l'étude d'un membre affilié à Pfizer et au Pfizer Central Research. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Rustomjee, 2002, Afrique du Sud	ECRA, ouvert 1 site (clinique spécialisée en ITS, Durban, Afrique du Sud)	Femmes (non enceintes) avec un écoulement cervical muco-purulent et un diagnostic de cervicite non gonococcique. Méthode diagnostique : TAAN (LCR : réaction de ligature en chaîne). Nb de participants initial : 89 Sexe : Femmes 100% Nb de participants avec suivi : 82 Groupe Azithromycine : 45 Groupe Doxycycline : 37 Âge médian : Groupe Azithromycine : 26 ans Groupe Doxycycline : 22 ans Nb de participants positifs pour chlamydia et avec suivi : 45 Groupe Azithromycine : 24 Groupe Doxycycline : 21 Nb de participants positifs pour chlamydia seulement et avec suivi : 26 Groupe Azithromycine : 14 Groupe Doxycycline : 12	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique Doxycycline* : 100 mg BID PO x 7 jours * Ajout de ciprofloxacine 1 semaine après le début du traitement chez les patients coinfecteds avec <i>N. gonorrhoeae</i> dans ce groupe. (n=9)	Effets indésirables 2 semaines après le début du traitement Total	1/45* (2,2%) *Diarrhée légère	0/37 (0%)	¹ RR = 2,48 (0,10-59,10) p = 0,575	Aucune différence statistiquement significative pour le total des effets indésirables.
Conclusion des auteurs : Un traitement azithromycine est aussi bien toléré et sécuritaire qu'un traitement doxycycline pour le traitement d'ITS chez les femmes dans un environnement pauvre en ressources. Forces : Évaluation de l'adhésion au traitement (les 3 patients non adhérent à la doxycycline ont été guéris). Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Financé par Pfizer International. Étude réalisée en Afrique du sud (système de santé différent) et dans un seul site spécialisé en ITS (généralisabilité faible). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Schwebke, 2011, États-Unis	ECRA, à double insu, avec placebo (pour la composante tinidazole seulement) Phase IIB Multi-site (4 cliniques spécialisées en ITS, États-Unis)	Hommes hétérosexuels de 16 à 45 ans avec des signes et symptômes d'urétrite (écoulement urétral ou dysurie et ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés (PMN) par 3-5 champs d'huile à immersion), sans évidence de gonorrhée. Méthode diagnostique : TAAN (Aptima Combo II, Gen-Probe). Nb de participants initial : 305 Groupe Azithromycine : 156 Groupe Doxycycline : 149 Age moyen : 26,8 $\pm$ 6,9 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia : 131 Groupe Azithromycine : 65 Groupe Doxycycline : 66 Nb de participants évaluable : 111 Groupe Azithromycine : 53 Groupe Doxycycline : 58	Azithromycine : 1 g dose unique, PO Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Effets indésirables (sans tinidazole) 15 à 45 jours après le début du traitement Nausées Vomissements Douleurs abdominales Diarrhée	0/77 (0%) 0/77 (0%) 3/77 (3,9%) 3/77 (3,9%)	3/76 (3,9%) 4/76 (5,3%) 6/76 (7,9%) 0/76 (0%)	¹ RR = 0,14 (0,01-2,68) p = 0,193 ¹ RR = 0,11 (0,01-2,00) p = 0,136 ¹ RR = 0,49 (0,13-1,90) p = 0,305 ¹ RR = 6,91 (0,36-131,56) p = 0,199	Aucune différence statistiquement significative pour les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et la diarrhée.
Conclusion des auteurs : Le traitement à la doxycycline et celui à l'azithromycine sont bien tolérés lors du traitement des urétries à <i>C. trachomatis</i> chez les hommes. Forces : Double insu. Évaluation de l'adhésion au traitement (décompte des pilules restantes). Taux d'attrition relativement faible. Aucun conflit d'intérêts potentiel déclaré par les auteurs. Résultats généralisables (multi-site et États-Unis). Limites : Faible taille d'échantillon. Les auteurs ont fait un calcul préalable de la taille d'échantillonnage, mais pour évaluer le taux de guérison clinique total (pas seulement <i>C. trachomatis</i>). L'utilisation d'un placebo se limite à masquer uniquement le traitement au tinidazole. Qualité méthodologique de l'étude : Bonne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Şendağ, 2000, Turquie	ECRA, ouvert Nombre de site et établissement non précisé	Femmes avec des signes et symptômes de cervicite mucopurulente (écoulement endocervical purulent, œdème, érythème et friabilité de la zone d'ectopie). Méthode diagnostique: culture. Nb de participants initial : 131 Groupe Azithromycine : 67 Groupe Doxycycline : 64 Age moyen : Groupe Azithromycine : 37,31 ± 1,08 ans Groupe Doxycycline : 39,15 ± 1,04 ans Sexe : Femmes 100% Nb de participants (positifs pour chlamydia en culture) : 15 Groupe Azithromycine : 4 Groupe Doxycycline : 11	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique sur un estomac vide Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Effets indésirables 14 jours après le début du traitement Problèmes gastro-intestinaux	12%	10%	ND	Le taux d'effets indésirables gastro-intestinaux est similaire entre les 2 traitements.
Conclusion des auteurs : Aucune différence d'innocuité entre une dose unique d'azithromycine et un traitement de 7 jours à la doxycycline. Forces : Aucune. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Très peu de caractéristiques de base pour la population à l'étude ont été consignées. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement. Aucune déclaration de conflits d'intérêts. Généralisabilité de l'étude incertaine. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

ND : Non disponible

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Stamm, 1995, États-Unis	ECRA, à double insu, avec placebo Multi-site (11 cliniques spécialisées en ITS, États-Unis)	Hommes ≥ 18 ans avec des signes et symptômes typiques d'urétrite (écoulement urétral et une coloration Gram d'un échantillon urétral avec ≥ 5 lymphocytes polymorphonucléés dans au moins 3 champs d'huile à immersion) depuis 14 jours ou moins. Méthode diagnostique : culture. Nb de participants initial : 452 Groupe Azithromycine : 301 Groupe Doxycycline : 151 Age moyen : Groupe Azithromycine : 26,1 ± 6,5 ans Groupe Doxycycline : 26,6 ± 5,8 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia et évaluable : Groupe Azithromycine : 40 Groupe Doxycycline : 29	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique, plus placebo doxycycline Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours, plus placebo azithromycine	Effets indésirables Jusqu'à 5 semaines après le début du traitement	19%	26%	ND	Le taux d'effets indésirables total ou relié au système gastro-intestinal semble légèrement plus élevé pour la doxycycline.
				Total	23%	29%	ND	
Conclusion des auteurs : Aucune différence majeure dans l'innocuité en ce qui concerne la comparaison entre les 2 bras de traitement pour les infections à <i>C. trachomatis</i> . La majorité des effets indésirables observés dans les deux bras de traitement étaient légers à modérés. Forces : Double insu. Utilise des placebos pour combler la différence perceptible entre une prise de médicament en une dose unique vs une prise durant 7 jours. Évaluation de l'adhésion au traitement par décompte des pilules restantes. Généralisabilité de l'étude possible (multi-site, États-Unis). Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Peu de caractéristiques de base pour la population à l'étude ont été consignées. Un des auteurs est affilié à Pfizer Central Research et l'étude a été financée par Pfizer. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

ND : Non disponible

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Tan, 1999, Singapour	ECRA, ouvert 1 site (clinique du département de contrôle des ITS, Singapour)	Hommes ≥ 18 ans qui présentent des signes et symptômes d'urétrite aiguë (et ≥ 5 globules blancs par champ de haute intensité lors de l'examen microscopique d'un frotté urétral avec coloration Gram). Méthode diagnostique : essai immuno-enzymatique (EIA) (Chlamydiazyme, Abbott Laboratories). Nb de participants initial : 53 Groupe Azithromycine = 27 Groupe Doxycycline = 26 Âge moyen : Groupe Azithromycine = 28,8 ans Groupe Doxycycline = 29,3 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants évaluable positifs pour C. trichomatis : Groupe Azithromycine = 13 Groupe Doxycycline = 12	Azithromycine : 1 g dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg BID PO x 7 jours	Effets indésirables Jusqu'à 2 semaines après le début du traitement Nausée Vomissement Douleur épigastrique Diarrhée Total	3/53 (5,7%) 0/53 (0%) 3/53 (5,7%) 4/53 (7,5%) 8/53 (15,1%)	4/60 (6,7%) 2/60 (3,3%) 0/60 (0%) 0/60 (0%) 10/60 (16,7%)	¹ RR = 0,85 (0,20-3,62) p = 0,825 ¹ RR = 0,23 (0,01-4,60) p = 0,333 ¹ RR = 7,91 (0,42-149,65) p = 0,168 ¹ RR = 10,17 (0,56-184,54) P = 0,117 ¹ RR = 0,91 (0,39-2,13) p = 0,820	Aucune différence statistiquement significative pour la nausée, le vomissement, la douleur épigastrique et la diarrhée. Aucune différence statistiquement significative pour le total des effets indésirables.
Conclusion des auteurs : L'azithromycine a un faible taux d'effets indésirables comparable au traitement doxycycline. Forces : Aucune. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Très peu d'information sur les caractéristiques de base des patients dans les différents groupes de traitement. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement des participants. Pas de déclaration de conflits d'intérêts. Étude financée en partie par Pfizer (azithromycine fournie). Généralisabilité de l'étude difficile (Singapour, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Thorpe, 1996, États-Unis	ECRA, ouvert 40 sites au travers des États-Unis (Clinique d'ITSS, Clinique de gynécologie en hôpital, cabinet de pratique privée et centre de santé pour étudiant et d'adolescent)	Patients avec une cervicite ou une urétrite mucopurulente ou partenaires asymptomatiques de patients avec une infection à Chlamydia confirmée. Un test positif de détection de l'antigène de <i>C. trachomatis</i> était requis pour chaque patient. Méthode diagnostique : détection de l'antigène de <i>C. trachomatis</i> (EIA) Nb de participants initial : 597 Azithromycine : 402 Doxycycline : 195 Âge moyen : Groupe Azithromycine = 24,4 ± 7,3 ans Groupe Doxycycline = 23,6 ± 6,7 ans Sexe F/H : Groupe Azithromycine : 257 / 145 Groupe Doxycycline = 118 / 77 Nb de participants évaluable : Azithromycine : 351 (347 au 2^e suivi) Doxycycline : 164 (163 au 2^e suivi)	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, au moins 1h avant ou 2 h après le repas Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours	Effets indésirables Pendant la thérapie ou à l'intérieur de deux semaines suivant le recrutement. Nausée Vomissements Douleurs abdominales Diarrhée Total	66/402 (16,4%) 9/402 (2,2%) 23/402 (5,7%) 36/402 (9,0%) 166/402 (41,3%)	43/195 (22,1%) 8/195 (4,1%) 8/195 (4,1%) 8/195 (4,1%) 73/195 (37,4%)	¹RR = 0,74 (0,53-1,05) p = 0,093 ¹RR = 0,55 (0,21-1,39) p = 0,205 ¹RR = 1,39 (0,64-3,06) p = 0,407 ¹RR = 2,18 (1,03-4,61) P = 0,041 ¹RR = 1,10 (0,89-1,37) p = 0,373	Aucune différence statistiquement significative pour la nausée, les vomissements et les douleurs abdominales. Différence statistiquement significative pour la diarrhée (plus fréquent avec l'azithromycine). Aucune différence statistiquement significative pour le total des effets indésirables.
Conclusion des auteurs : une dose unique de 1 g d'azithromycine génère autant d'effet indésirables que le schéma thérapeutique de doxycycline de sept jours pour le traitement des infections cervicales et urétrales non compliquées causées par <i>C. trachomatis</i>. En comparaison avec des études précédentes, les effets indésirables étaient environ deux fois plus fréquents mais pour les deux médicaments. Forces : Chaque visite de suivi comprenait une évaluation de l'adhésion. L'analyse des données démographiques de base n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de traitement. Le taux d'attrition est de 13,2% (53/402) pour l'azithromycine et de 15,4% (30/195) pour la doxycycline. Taille de l'échantillon appropriée (près de 600 patients ont été recrutés). Limites : Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Pas de calculs statistiques. Le calendrier de randomisation et les antibiotiques ont été fournis par Pfizer. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H])	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95%) Valeur de p	Interprétation
Whatley, 1991, Royaume-Uni	ECRA, ouvert 1 site (Département de médecine génito-urinaire de l'hôpital St-Thomas, Londres)	Hommes ≥ 18 ans avec des signes et symptômes d'urétrite (écoulement urétral et coloration Gram qui montre l'absence de diplocoques et > 5 lymphocytes polymorphonucléés dans au moins 10 champs à haute intensité [avec un objectif 100x]). Méthode diagnostique : culture. Nb de participants initial : 62 (40) Groupe Azithromycine (dose unique) = 19 Groupe Doxycycline = 21 Âge moyen = 27,6 ans Sexe : Hommes 100% Nb de participants positifs pour chlamydia : 19 Nb de participants positifs pour chlamydia et évaluable : 17 (12) Groupe Azithromycine (dose unique) = 6 Groupe Doxycycline = 6	Azithromycine : 1g, dose unique, PO, en clinique Doxycycline : 100 mg PO BID x 7 jours (sauf la 1 ^{re} dose qui était à 200 mg)	Effets indésirables Jusqu'à 28 jours après le début du traitement Vomissements	0/17 (0%)	1/18 (5,5%)	¹ RR = 0,35 (0,02-8,09) p = 0,514	Aucune différence statistiquement significative pour les vomissements.
Conclusion des auteurs : Une dose unique de 1 g d'azithromycine produit une réponse aussi satisfaisante que la doxycycline 100 mg BID (sauf la 1^{re} dose à 200 mg) pendant 7 jours pour le traitement des urétrites non gonococciques en ce qui concerne les effets indésirables. Forces : Aucune. Limites : Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Très peu d'information sur les caractéristiques de base des patients dans les différents groupes de traitement. Aucune évaluation de l'adhésion au traitement des participants. Pas de déclaration de conflits d'intérêts. Étude financée par Pfizer. Généralisabilité de l'étude difficile (12 patients, 1 site). Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Tableau E-3 Synthèse des données issues des monographies et des agences gouvernementales (Santé Canada et FDA) concernant l'innocuité de l'azithromycine et de la doxycycline

Antibiotique	Azithromycine	Doxycycline
Indications	Infections génito-urinaires : L'urétrite et la cervicite à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ou à <i>Chlamydia trachomatis</i> . Les ulcérations génitales attribuables à <i>Haemophilus ducreyi</i> (chancres mou) chez l'homme.	Infections des voies génito-urinaires : Chez des adultes atteints d'urétrite, de cervicite et de vaginite et chez qui la recherche de <i>Chlamydia trachomatis</i> ou d' <i>Ureaplasma urealyticum</i> (mycoplasme t) avait donné un résultat positif.
Effets indésirables	La plupart des effets indésirables observés au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo, effectués chez des enfants et des adultes recevant de l'azithromycine par voie orale, se sont révélés bénins et transitoires. Traitement comportant une dose unique de 1 gramme : Les effets indésirables suivants sont survenus chez plus de 1 % des patients adultes (n = 904) ayant reçu une seule dose de 1 gramme d'azithromycine: diarrhée (6,1 %), nausées (4,9 %), douleurs abdominales (4,9 %), vomissements (1,7 %), vaginite (1,3 %), selles molles (1,2 %) et dyspepsie (1,1 %).	Des troubles gastro-intestinaux tels que : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, stomatite, proctite et entérocolite peuvent se produire; mais il est rare que ces réactions soient assez dérangeantes pour motiver l'arrêt du traitement avec l'hydrate de doxycycline. Des douleurs abdominales, de la dyspepsie, des cas de colite pseudo-membraneuse, de colite à <i>C. difficile</i> et des lésions inflammatoires (avec prolifération de <i>Candida</i>) de la région anogénitale ont également été signalés.
Alertes	Santé Canada et FDA : ZITHROMAXMD/ZMAX SRMD (azithromycine) et le risque d'arythmie cardiaque potentiellement mortelle : - De rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été rapportés chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine. - La prudence s'impose lorsqu'on traite des patients qui présentent un allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT, un déséquilibre électrolytique (particulièrement en présence d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie) ou qui souffrent de bradycardie, d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque d'importance clinique. - La prudence s'impose également chez les patients sous traitement avec des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QT. - Les personnes âgées risquent d'être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT.	Aucune alerte

Tableau E-4 Synthèse des résultats des études de cohorte comparant l'efficacité de l'azithromycine comparée à la doxycycline dans le traitement des infections rectales non compliquées à *C. trachomatis*

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
White, 2009, Royaume-Uni	Étude de cohorte rétrospective 1 seul site (Hôpital St-Thomas, Londres)	HARSAH présentant une infection rectale asymptomatique à <i>Chlamydia trachomatis</i> . Méthode diagnostique : ND LGV : Le sérovar de <i>C. trachomatis</i> a été déterminé pour certains échantillons (nombre non indiqué). Sérovar non-LGV confirmé pour tous les échantillons testés. nb de participants évaluable s : 137 Groupe Azithromycine : 18 Groupe Doxycycline : 119 Âge moyen : ND Sexe : Homme (HARSAH) 100% Symptômes : Asymptomatique 100% Coinfections : ND	Azithromycine : 1g, dose unique Doxycycline : 100 mg BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Méthode d'évaluation non spécifiée Temps médian de 35 jours (spécifié pour le groupe azithromycine seulement)	10/18 (55,6 %)	119/119 (100 %)	¹ RR = 0,56 (0,37-0,84) p = 0,005	Différence SS en faveur de la doxycycline.
Conclusion des auteurs : Malgré le peu de patients testés, ces résultats soulèvent un doute sur l'efficacité d'une dose unique d'azithromycine pour le traitement des infections rectales à <i>C. trachomatis</i>. Forces : Aucun conflit d'intérêt apparent. Limites : Résultats non publiés, insérés à même un article de revue narrative. Bras de traitement non balancés. Aucune analyse des caractéristiques de base de la population à l'étude (âge, positivité au VIH, coinfection). Aucune indication sur le nombre des échantillons pour lesquels le sérovar non-LGV a été confirmé ni sur la méthode utilisée pour déterminer le sérovar. Aucune information sur la méthode diagnostique utilisée pour confirmer l'infection à <i>C. trachomatis</i>. Très peu de patients dans le groupe azithromycine. Aucune information sur le nombre de cas exclus de l'analyse (attrition). Aucun calcul préalable de la taille d'échantillonnage requise. Aucune analyse statistique Qualité méthodologique de l'étude : Très faible								

¹. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

ND : Non disponible

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Elgalib, 2010, Royaume-Uni	Étude de cohorte rétrospective (période 2006-2009) 1 seul site (grande clinique de médecine génito-urinaire, Londres)	HARSAH diagnostiqués d'une infection rectale asymptomatique à <i>Chlamydia trachomatis</i> . Méthode diagnostique : TAAN (BD ProbeTec SDA, 2005-2008; GenProbe Aptima Combo2, 2008-2010) LGV : Le sérovar de <i>C. trachomatis</i> a été déterminé pour certains des échantillons positifs lors du test de contrôle. nb total de participants : 487 Sexe : Hommes (HARSAH) 100% nb total de participants évaluable s : 252 tests de contrôle (chez 241 HARSAH) Groupe Azithromycine : 26 Groupe Doxycycline (7 jours) : 191 Autre : 35 Âge médian : 31 ans (aucune information sur les caractéristiques de chaque groupe) Symptômes : génétaux : 21% asymptomatiques : 74% Coinfections : Positivité au VIH : 19 % Chlamydia urétrale : 16% Gonorrhée urétrale : 6% Gonorrhée rectale : 12%	Azithromycine : 1g, dose unique (pouvant faire partie d'un traitement contre <i>N. gonorrhoeae</i>) Doxycycline : 100 mg BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN Temps médian de 45 jours après la fin du traitement (intervalle interquantile : 34-88)	21/26 (80,8%)	185/186 (99,5%) (excluant 5 cas considérés comme des réinfections – nouvelle ITS lors du test de contrôle)	¹ RR = 0,81 (0,67-0,98) p = 0,03	Différence SS en faveur de la doxycycline.
Conclusion des auteurs : Après exclusion des cas probables de réinfection, les résultats montrent qu'un traitement de 7 jours avec la doxycycline à 100 mg BID est hautement efficace pour le traitement des infections rectales asymptomatiques à <i>Chlamydia trachomatis</i>. Malgré le faible nombre de patients, le plus faible taux de guérison observé pour le traitement à l'azithromycine à 1g en dose unique suggère que celui-ci est sous-optimal pour le traitement de <i>Chlamydia trachomatis</i> à ce site d'infection. Forces : Possibilité de réinfection évaluée en testant pour la présence de nouvelles ITS. Sérotypage pour LGV. Aucun conflit d'intérêt apparent. Limites : Aucune information sur la méthode de sérotypage pour LGV (et évaluation réalisée seulement pour une fraction des patients). Méthode biaisée pour évaluer la réinfection (tient seulement compte des relations sexuelles avec partenaires coinfecteds ou infectés avec un ITS différente de la chlamydia). Bras de traitement non balancés. Le suivi des patients s'étend sur une période plutôt variable (peut biaiser les résultats en augmentant de façon inégale le risque de réinfection). Aucune femme ne fait partie de l'étude. Aucune analyse statistique. Aucun calcul préalable de la taille d'échantillonnage requise. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Hathorn, 2012, Royaume-Uni	Étude de cohorte prospective (sérielle : période 2010 pour azithromycine; période 2010-2011 pour doxycycline) 1 seul site (grande clinique de médecine génito-urinaire, Birmingham)	Tous les patients diagnostiqués avec une infection rectale à <i>Chlamydia trachomatis</i> . Méthode diagnostique : TAAN (GenProbe Aptima Combo) LGV : Sérotypage moléculaire de <i>C. trachomatis</i> pour tous les échantillons rectaux positifs chez des HARSAH pour exclure LGV. nb total de participants : 167 Groupe Azithromycine : 89 Groupe Doxycycline : 78 Âge médian : ND Sexe (F/H/HARSAH) : Groupe Azithromycine : 43 / 46 / ND Groupe Doxycycline : 30 / 48 / ND Symptômes : symptomatiques : 5/167 (hommes seulement) asymptomatiques : 162/167 Coinfections : Positivité au VIH : 3,6 % Gonorrhée : 6,6% nb total de participants évaluable s : 82 Groupe Azithromycine : 42 Groupe Doxycycline : 40	Azithromycine : 1g, dose unique Doxycycline : 100 mg BID x 7 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN 6 semaines après la fin du traitement	33/42 (78,8%) (excluant 2 cas considérés comme des réinfections)	40/40 (100%) (excluant 2 cas considérés comme des réinfections)	¹ RR = 0,79 (0,67-0,92) p = 0,003 ² p = 0,0025	Différence SS en faveur de la doxycycline.
Conclusion des auteurs : Cette étude identifie un taux d'échec significativement plus élevé pour l'azithromycine comparativement à la doxycycline pour les infections rectales à <i>Chlamydia trachomatis</i> . Forces : Sérotypage pour LGV. Analyse statistique (two-tailed Fisher's exact test) sur les caractéristiques de base des patients. Possibilité de réinfection et adhésion au traitement évaluée par un questionnaire téléphonique (2 semaines après traitement) et une révision de l'histoire sexuelle du patient lors du test de contrôle. Aucun conflit d'intérêt apparent. Limites : Attrition de 52,8% (47/89) pour le groupe azithromycine et 48,7% (38/78) pour le groupe doxycycline. Étude sérielle de cas. Aucun calcul préalable de la taille d'échantillonnage requise. Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Sérotypage pour LGV seulement chez les HARSAH. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

2. Valeur de p calculés par les auteurs avec le « Fisher exact test »

ND : Non disponible

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Khosropour, 2013, États-Unis	Étude de cohorte rétrospective (période 2010) Multi-site (9 cliniques américaines spécialisées en ITS)	Hommes âgés de 18 ans ou plus sans diagnostic préalable de VIH avec une infection rectale à <i>Chlamydia trachomatis</i> . Méthode diagnostique : ND Sérotypage LGV : ND nb total de participants évaluable s : 82 Groupe Azithromycine : 49 Groupe Doxycycline : 21 Âge médian : ND Sexe : Homme 100% Coinfections : Positivité au VIH : 0%	Azithromycine : selon le standard (CDC) de traitement (1g en dose unique, PO), sans autre traitement actif contre <i>C. trachomatis</i> Doxycycline : selon le standard (CDC) de traitement (100 mg BID PO x 7 jours)	Taux de guérison microbiologique Méthode d'évaluation non spécifiée 6 mois après la fin du traitement	41/49 (83,7%)	19/21 (90,5%)	¹ RR = 0,92 (0,77-1,11) p = 0,410 Une analyse multivariée n'a pas trouvé d'association significative entre les infections persistantes/récurrentes et le choix de traitement	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : L'échec de traitement des infections rectales à <i>Chlamydia trachomatis</i> pourrait être plus fréquent avec l'azithromycine que la doxycycline et mérite des études additionnelles. Forces : Analyse statistique multivariée des résultats. Limites : Pas de sérotypage pour LGV. Impossible d'évaluer l'attrition. Aucune évaluation de la possibilité de réinfection. Long délai pour le suivi des patients (augmente le risque de réinfection). Faible taille d'échantillon. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Possibilité de coinfection non évaluée. Aucune femme ne fait partie de l'étude. Aucune information sur la méthode diagnostique. Conflits d'intérêts potentiels non divulgués. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Khosropour, 2014, États-Unis	Étude de cohorte rétrospective (période 1993-2012)	Hommes avec une infection rectale confirmée à <i>Chlamydia trachomatis</i> (avec un diagnostic établi à l'intérieur d'un délai de 60 jours avant le traitement).	Azithromycine : 1g, dose unique	Taux de guérison microbiologique Vérifié: culture/TAAN				
	1 seul site (clinique spécialisée en ITS, Seattle)	Méthode diagnostique : culture (1993-2010) et TAAN (2010-2012, GenProbe Aptima Combo 2).	Doxycycline : 100 mg BID x 7 jours	14 à 30 jours après le traitement	49/53 (92,5%)	20/20 (100%)	¹ RR = 0,92 (0,86-1,00) p = SO ³	Différence SS en faveur de la doxycycline.
		LGV : Sérotypage ND						
		nb total de participants : 1480 Sexe : Homme 100%		21 à 42 jours après le traitement	57/69 (82,6%)	20/20 (100%)	¹ RR = 0,83 (0,74-0,92) p = 0,0005	
		nb total de participants évaluable s : 502 Groupe Azithromycine : 407 Groupe Doxycycline : 95 Âge moyen : 33 ans (pour les deux groupes) Patients symptomatiques : Groupe Azithromycine : 16,0% Groupe Doxycycline : 28,4% Coinfections :					² p = 0,06	
		Positivité au VIH : Azithromycine : 24,5 % Doxycycline : 21,8% Chlamydia uréthrale : Azithromycine : 11,6% Doxycycline : 13,7% Gonorrhée rectale : Azithromycine : 17,4% Doxycycline : 21,1%		14 à 60 jours après le traitement	113/136 (83,1%)	36/36 (100%)	¹ RR = 0,83 (0,77-0,90) p < 0,0001	
		Diagnostic effectuée par : Groupe Azithromycine: culture(63,9%), TAAN(36,1%) Groupe Doxycycline: culture(80,0%),TAAN (20,0%)					² p = 0,005	
		14 à 90 jours après le traitement	180/230 (78,3%)	54/56 (96,4%)	¹ RR = 0,81 (0,75-0,88) p < 0,0001			
		14 à 180 jours après le traitement	319/407 (78,4%)	89/95 (93,7%)	¹ RR = 0,84 (0,78-0,90) p < 0,0001			
							² p = 0,002	
Conclusion des auteurs : Les hommes traités avec l'azithromycine ont un risque significativement supérieur d'infection rectale persistante/récurrente à <i>C. trachomatis</i> comparé aux hommes traités avec la doxycycline. Le régime antibiotique de 7 jours de doxycycline pourrait être supérieur à une dose unique de 1g d'azithromycine dans le traitement des infections rectales à <i>C. trachomatis</i> . Forces : Analyses statistiques multivariées des résultats. Résultats séparés en fonction du temps de mesure après le traitement. Possibilité de coinfection évaluée. Conflits d'intérêts potentiels minimes. Limites : Taux d'attrition de 67% (824/1231) pour l'azithromycine et de 62% (154/249) pour la doxycycline. Pas de sérotypage pour LGV. Les 2 bras de l'étude ne sont pas équilibrés. Aucune évaluation de la possibilité de réinfection. Dans certains cas, long délai pour le suivi des patients (augmente le risque de réinfection). Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Aucune femme ne fait partie de l'étude. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSE.

2. Valeur de p calculée par les auteurs avec le « Fisher exact test ».

3. La valeur p ne peut être calculée en raison de l'absence d'échec au traitement et du faible échantillonnage du groupe doxycycline.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Gratrix, 2016, Canada	Étude de cohorte rétrospective (période 2013-2014) 2 sites (cliniques spécialisées en ITS, Alberta)	Cas de chlamydia avec un échantillon rectal positif Méthode diagnostique : TAAN (Gen-Probe Aptima Combo 2). LGV : sérotypage ND nb total de participants : 1191 Groupe Azithromycine : 1153 Groupe Doxycycline : 37 Autre : 1 Âge médian : Femmes : 25 ans (écart interquartile 21-29 ans) Hommes : 28 ans (écart interquartile 24-37 ans) Sexe (F/H/HARSAH) : 612 / 579 / 579 Patients symptomatiques (1 site, Calgary) : Femmes : 1,3% Hommes : 10,3% Coinfections : Positivité au VIH : Femmes : 0,2% Hommes : 13,4% infection urogénitale : Femmes : 67,8% Hommes : 12,6% Gonorrhée rectale : Femmes : 2,9% Hommes : 14,3% nb total de participants dans l'analyse finale : 476 Groupe Azithromycine : 460 Groupe Doxycycline : 16 Sexe (F/H/HARSAH) : Groupe Azithromycine : 212 / 248 / 248 Groupe Doxycycline: 7 / 9 / 9	Azithromycine : 1g, dose unique Doxycycline : 100 mg BID x 7 à 14 jours Un co-traitement pour la gonorrhée était donné aux patients qui présentaient des symptômes ou comme contact avec une ITS, sauf si un test négatif pour <i>Neisseria gonorrhoeae</i> était disponible.	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN 20 à 60 jours après le traitement	421/460 (91,5%)	16/16 (100%)	¹ RR = 0,92 (0,89-0,94) ² p = 0,63	Aucune différence SS.
Conclusion des auteurs : Le nombre d'échecs de traitement pourrait être plus élevé avec l'azithromycine comparé à la doxycycline pour le traitement des infections rectales à <i>Chlamydia trachomatis</i> chez les femmes et les HARSAH. La différence n'est cependant pas statistiquement significative. Forces : Données sur les coinfections consignées. Prise en compte de la possibilité de réinfection (selon le comportement sexuel des patients rapporté au moment de leur test de contrôle). Aucun conflit d'intérêts rapporté. Limites : Taux d'attrition de 60,1% (693/1153) pour l'azithromycine et de 56,8% (21/37) pour la doxycycline. Pas de sérotypage pour LGV. Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Groupes de traitement fortement déséquilibrés. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95% calculés par l'INESSE. La valeur p ne peut être calculée en raison de l'absence d'échec au traitement et du faible échantillonnage du groupe doxycycline.

2. Valeur de p calculée par les auteurs avec le « Fisher exact test »

ND : Non disponible

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Azithromycine	Doxycycline	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	Interprétation
Li, 2017, Australie	Étude de cohorte rétrospective (période 2009-2015 : 2009-2012 : azithromycine recommandée; 2012-2015 : doxycycline recommandée) 1 seul site (clinique spécialisée en ITS, Adelaide, Australie)	Tous les patients avec un diagnostic d'infection rectale à <i>Chlamydia trachomatis</i> confirmé entre 2009 et 2015 (à partir de septembre 2012 pour les femmes). Méthode diagnostique : TAAN (GenProbe Aptima Combo 2). LGV : Sérotypage ND nb total de participants : 526 Groupe Azithromycine : 93 Groupe Doxycycline : 419 Autres : 14 nb total de participant dans l'analyse finale : 204 Groupe Azithromycine : 31 Groupe Doxycycline : 173 Âge moyen : Groupe Azithromycine : 32,2 ans Groupe Doxycycline : 31,4 ans Sexe (F/H) : 47 / 157 Patients symptomatiques : Groupe Azithromycine : 33,5% Groupe Doxycycline : 30,6% Coinfections : Positivité au VIH : Azithromycine : 6,5% Doxycycline : 3,5% Chlamydia urogénitale : Azithromycine : 24,1% Doxycycline : 30,5% Gonorrhée : Azithromycine : 16,1% Doxycycline : 11,6%	Azithromycine : 1g, dose unique Doxycycline : 100 mg BID x 10 jours	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN 14 à 180 jours après le début du traitement	25/31 (80,6%)	163/173 (94,2%)	¹ RR = 0,86 (0,72-1,02) p = 0,08 ² RR ajusté ³ d'échec au traitement = 2,96 (1,16-7,57) p = 0,01	Différence SS en faveur de la doxycycline.
Conclusion des auteurs : Les patients traités avec l'azithromycine ont un plus haut risque d'obtenir un test de contrôle d'échantillon rectal positif pour <i>Chlamydia trachomatis</i> comparé aux patients traités avec la doxycycline. Les données suggèrent qu'un régime antibiotique de doxycycline pendant 10 jours pourrait être plus efficace qu'une dose unique de 1g d'azithromycine pour le traitement des infections rectales à <i>C. trachomatis</i>. Forces : Analyses statistiques multivariées des résultats. Possibilité de coinfection évaluée. Limites : Taux d'attrition de 66,7% (62/93) pour l'azithromycine et de 58,7% (246/419) pour la doxycycline. Pas de sérotypage pour LGV. Inclusion dans l'étude de beaucoup de patients symptomatiques (risque accru de LGV). Les 2 bras de l'étude ne sont pas équilibrés. Aucune évaluation de la possibilité de réinfection (aucunes données sur le comportement sexuel entre le traitement et le test de contrôle). Dans certains cas, long délai pour le suivi des patients (augmente le risque de réinfection). Pas de calcul préalable de la taille d'échantillonnage. Périodes d'évaluation non chevauchantes entre les 2 traitements. Qualité méthodologique de l'étude : Faible								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

2. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par les auteurs.

3. Ajusté selon l'âge, la race, le sexe, le statut VIH, l'histoire d'ITS, la présence de symptômes anorectaux, le nombre de partenaires sexuels et l'utilisation de drogues intraveineuses.

Tableau E-5 Synthèse des résultats de l'ECRA comparant l'efficacité de la combinaison gentamicine plus azithromycine comparée à la combinaison ceftriaxone plus azithromycine dans le traitement des infections non compliquées à *N. gonorrhoeae*

Auteur, Année, Pays	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des patients à l'inclusion (nb total, âge, méthode de diagnostic, catégorie de patient [F, H, HARSAH], présence ou absence de symptômes)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
					Gentamicine	Ceftriaxone	Effet (IC à 95 %)	Interprétation
Ross 2017/ Brittain 2016, Royaume-Uni	ECRA, à double insu Essai de non infériorité Multi-site (14 cliniques spécialisées en ITS, Angleterre)	Patients âgés de 16 à 70 ans ayant reçu un diagnostic positif dans les 4 dernières semaines pour une infection génitale, pharyngée ou rectale non compliquée à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Coinfections autres que chlamydia exclues de l'étude. Méthode diagnostique : TAAN (Aptima Combo) ou examen au microscope de la coloration Gram d'un frottis nb total de participants : 720 Gentamicine : 358 Ceftriaxone : 362 Les caractéristiques de base des 2 groupes étaient bien balancées (selon les auteurs). nb de participants évaluable s : 598 Gentamicine : 292 Ceftriaxone : 306	Gentamicine : Gentamicine 240 mg IM (injection unique de 6 mL) + 1 g azithromycine PO (dose unique) Ceftriaxone : Ceftriaxone 500 mg IM + 1 g azithromycine PO (dose unique)	Taux de guérison microbiologique Vérifié par TAAN, 2 semaines après traitement (maximum 60 jours) Tous types d'infection Infections génitales Infections rectales Infections pharyngées Effets indésirables	267/292 (91,4%) (94%) (90%) (80%)	299/306 (97,7%) (98%) (98%) (96%)	¹ RR = 0,94 (0,90-0,97) p = 0,0009 ² Différence de risque ajustée = -6.4% (-10,4; -2,4)	Différence SS en faveur de la combinaison ceftriaxone-azithromycine. Aucune différence significative entre les 2 traitements pour le nombre d'effets indésirables.
Conclusion générale : La gentamicine n'est pas non-inférieure à la ceftriaxone pour le traitement de la gonorrhée. Forces : Taux d'attrition de 18,4% (66/358) pour le groupe gentamicine et de 15,5% (56/362) pour le groupe ceftriaxone (plutôt faible). Calcul préalable de la taille d'échantillonnage requise. Résultats corrigés statistiquement selon de possibles variables confondantes. Bras de traitement balancés. Aucun conflit d'intérêts potentiel rapporté. Limites : Aucune information sur les coinfections possibles avec <i>Chlamydia trachomatis</i> (les coinfections avec d'autres ITS que chlamydia étaient exclues de l'étude). Aucuns détails sur les caractéristiques de base de la population à l'étude. Qualité méthodologique de l'étude : Moyenne								

1. Risque relatif (RR), intervalle de confiance (IC) à 95% et valeur de p calculés par l'INESSS.

2. Différence de risque et intervalle de confiance (IC) à 95% calculés par les auteurs.

ANNEXE F

Tableaux d'appréciation de la preuve scientifique

Tableau F-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement d'une infection urogénitale non compliquée à *C. trachomatis*

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection urogénitale non compliquée à <i>C. trachomatis</i> ?						
Population : Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection urogénitale non compliquée à <i>C. trachomatis</i> Intervention : Azithromycine Comparaison : Doxycycline						
Paramètres de résultat	Efficacité de l'azithromycine VS la doxycycline	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Guérison microbiologique	Différence SS en faveur de la doxycycline (2 ECRA; RR de 0,82 et de 0,97) Aucune différence SS (21 ECRA)	N = 2 394 (23 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : Satisfaisante (23 études). Plan d'étude : Approprié; tous des ECRA mais seulement 7 études ont été réalisées à l'aveugle. Risque de biais : Insatisfaisant (risque de biais – sélection, classement – de modéré à élevé); 1 seule étude de bonne qualité méthodologique (7 études de qualité moyenne); utilisation d'un TAAN dans seulement 7 études; possibilité de réinfection considérée dans 12 études; adhésion au traitement considérée dans 9 études; 1 étude effectuée avec une 1 ^{re} dose de doxycycline à 200 mg. Précision : Insatisfaisante; puissance statistique potentiellement inadéquate (seulement 7 études ont un nombre de participants supérieur à 100 alors que 9 études ont moins de 50 participants).	Modéré
			Cohérence	Élevée	21 études sur 23 ne montrent aucune différence SS entre les deux traitements. L'amplitude des effets varie légèrement autour de 1 (sauf pour 1 étude).	
			Impact clinique de l'intervention	Très élevé	Taux de guérison élevé et similaire dans les deux groupes (efficacité moyenne > 93 %).	
			Généralisabilité	Modérée	16 études sur 23 ont été réalisées sur des populations et systèmes de santé similaires (1 canadienne, 8 américaines, 7 européennes). Par contre, 1 étude américaine a été effectuée uniquement en centre correctionnel. 6 études ont inclus à la fois des hommes et des femmes,	

					10 études des hommes seulement et 7 études des femmes seulement. 10 études se sont déroulées sur plus d'un site. Les populations à l'étude sont surtout symptomatiques (19 études uniquement sur des individus présentant des symptômes urogénitaux). Forte adhésion au traitement dans les ECRA (non représentatif de ce qui peut être observé en contexte clinique).	
--	--	--	--	--	--	--

Tableau F-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement d'une infection urogénitale non compliquée à *C. trachomatis*

Question de recherche : Quelle est l'innocuité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection urogénitale non compliquée à <i>C. trachomatis</i> ?						
Population : Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection urogénitale non compliquée à <i>C. trachomatis</i>						
Intervention : Azithromycine						
Comparaison : Doxycycline						
Paramètres de résultat	Innocuité de l'azithromycine VS la doxycycline	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Effets indésirables	Effets indésirables : Totaux Aucune différence SS dans les taux d'effets indésirables (15 ECRA)	N = 1 705 (15 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : Satisfaisante (15 études). Plan d'étude : Approprié; tous des ECRA mais seulement 3 études ont été réalisées à l'aveugle. Risque de biais : Insatisfaisant (risque de biais – sélection, classement – de modéré à élevé); 1 seule étude de bonne qualité méthodologique (5 études de qualité moyenne). Précision : Insatisfaisante; puissance statistique potentiellement inadéquate (seulement 4 études ont un nombre de participants supérieur à 100 alors que 6 études ont moins de 50 participants).	Modéré
			Cohérence	Élevée	15 études sur 15 ne montrent aucune différence SS dans les effets indésirables globaux observés entre les deux traitements.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	5 études rapportent plus de 20 % d'effets indésirables pour au moins un des deux groupes de traitement. 6 études rapportent entre 10 et 20 % d'effets indésirables pour au moins un des deux groupes de traitement. 3 études rapportent moins de 10 % d'effets indésirables 1 étude ne rapporte aucune valeur, mais note une absence de différence entre les deux traitements. La majorité des effets indésirables notés étaient légers.	
			Généralisabilité	Élevée	12 études sur 15 ont été réalisées sur des populations et systèmes de santé similaires (6 américaines, 6 européennes). Par contre, 1 étude américaine a été effectuée uniquement en centre correctionnel. 5 études ont inclus à la fois des hommes et des femmes, 7 études des hommes seulement et 3 études des femmes seulement.	
	Effets indésirables : Diarrhée Différence SS (moins de	N = 1 105 (7 ECRA)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : Moyennement satisfaisante (7 études). Plan d'étude : Approprié; tous des ECRA, mais seulement 2 études ont été réalisées à l'aveugle. Risque de biais : Insatisfaisant (risque de biais – sélection, statistique, classement – de modéré à élevé); 1 seule étude de	Modéré

	cas de diarrhée avec la doxycycline) (3 ECRA) Aucune différence SS (4 ECRA)				bonne qualité méthodologique (4 études de qualité moyenne et 2 de faible qualité). Précision : Insatisfaisante; puissance statistique potentiellement inadéquate (seulement 3 études ont un nombre de participants supérieur à 100 alors que 2 études ont moins de 50 participants).	
			Cohérence	Élevé	3 études montrent une différence statistiquement significative dans le nombre de cas de diarrhée chez les patients du groupe traité à l'azithromycine par rapport à la doxycycline. 4 études sur 7 ne montrent aucune différence SS des traitements sur la diarrhée, mais 3 études sur 4 observent une tendance indiquant une augmentation dans le groupe traité à l'azithromycine.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	La fréquence des cas de diarrhée est en général inférieure à 10 % (6 études), sauf pour 1 étude où 22,7 % de cas de diarrhée ont été observés dans le groupe traité à l'azithromycine. En général la diarrhée est qualifiée de légère.	
			Généralisabilité	Élevée	5 études sur 7 ont été réalisées sur des populations et systèmes de santé similaires (3 américaines, 2 européennes). 2 études ont inclus à la fois des hommes et des femmes, 4 études des hommes seulement et 1 étude des femmes seulement.	

Tableau F-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline dans le traitement d'une infection rectale non compliquée à *C. trachomatis*

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de l'azithromycine comparativement à la doxycycline chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection rectale non compliquée à <i>C. trachomatis</i> ?						
Population : Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection rectale non compliquée à <i>C. trachomatis</i> Intervention : Azithromycine Comparaison : Doxycycline						
Paramètres de résultat	Efficacité de l'azithromycine VS la doxycycline	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Guérison microbiologique	Différence SS en faveur de la doxycycline (5 études) Aucune différence SS (2 études)	N = 2 402 (7 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : Moyennement satisfaisante (n = 7). Plan d'étude : Suffisamment approprié; toutes des études rétrospectives de cohortes. Risque de biais : Insatisfaisant (risque de biais – sélection, classement – de modéré à élevé); 1 seule étude de qualité méthodologique moyenne (6 études de qualité faible à très faible); temps de suivi généralement long et non uniforme entre les patients (pouvant dépasser les 7 semaines dans 4 études, ce qui augmente le risque de réinfection); adhésion au traitement non considérée dans toutes les études; 1 seule étude a procédé à un typage LGV sur tous les échantillons positifs à <i>C. trachomatis</i> ; 2 études utilisent des temps de traitement supérieurs à 7 jours avec la doxycycline (10 et 14 jours); utilisation d'un TAAN dans 5 études. Précision : Insatisfaisante; fort déséquilibre (d'un facteur > 4) concernant le nombre de participants entre les groupes de traitement dans 5 études.	Modéré
			Cohérence	Élevée	5 études sur 7 montrent une différence SS en faveur de la doxycycline. 2 études sur 7 ne montrent aucune différence SS entre les deux traitements, mais dans les deux cas une tendance en faveur de la doxycycline peut être observée.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Taux de guérison élevé dans les deux groupes (> 75 % en moyenne).	
			Généralisabilité	Élevée	Les 7 études ont été réalisées sur des populations et systèmes de santé similaires (1 canadienne, 2 américaines, 3 européennes, 1 australienne).	

					Études rétrospectives donc l'adhésion au traitement devrait être représentative de ce qui peut être observé en contexte clinique. Seulement 2 études se sont déroulées sur plus d'un site (dont 1 étude touchant 2 sites seulement). 3 études ont inclus à la fois des hommes et des femmes, 4 études des hommes seulement, aucune étude des femmes seulement.	
--	--	--	--	--	---	--

Tableau F-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la combinaison gentamicine et azithromycine dans le traitement d'une infection non compliquée à *N. gonorrhoeae*

Question de recherche : Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie combinant la gentamicine et l'azithromycine comparativement à l'azithromycine seule, la ceftriaxone seule ou la combinaison ceftriaxone et azithromycine chez des personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée à <i>N. gonorrhoeae</i> ?						
Population : Personnes âgées de 14 ans et plus traitées pour une infection non compliquée à <i>N. gonorrhoeae</i>						
Intervention : Gentamicine PLUS azithromycine						
Comparaison : Azithromycine seule, ceftriaxone seule ou ceftriaxone PLUS azithromycine						
Paramètres de résultat	Efficacité de gentamicine plus azithromycine VS ceftriaxone plus azithromycine	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Guérison microbiologique	Différence SS en faveur de la combinaison ceftriaxone-azithromycine (1 ECRA)	N = 598 (1 ECRA)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : Insatisfaisante (1 seule étude). Plan d'étude : Approprié; ECRA à double insu. Risque de biais : Satisfaisant (risque de biais faible); étude de qualité méthodologique moyenne; analyses statistiques; suivi assez court pour diminuer le risque de réinfection (2 semaines, maximum 60 jours). Précision : Satisfaisante; utilisation d'un TAAN; calcul préalable de la taille d'échantillonnage requise.	Élevé
			Cohérence	SO	1 seule étude donc impossible d'évaluer ce critère.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Taux de guérison élevé dans les deux groupes ($\geq 90\%$, sauf pour les infections pharyngées où le taux de guérison est égal à 80% avec la combinaison gentamicine et azithromycine).	
			Généralisabilité	Modérée	Étude réalisée sur une population et un système de santé similaires (étude britannique). Différences géographiques dans les profils de résistance aux antibiotiques de <i>N. gonorrhoeae</i> L'étude s'est déroulée sur plus d'un site (14 sites). Inclusion d'hommes et de femmes dans l'étude.	

*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

