

Trois mois de rifapentine et d'isoniazide comparativement à neuf mois d'isoniazide pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente

Émilie Boisvert^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Audrey Anderson^{1,3}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate au Programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Montréal, Québec (Québec) Canada, au moment de la soumission de l'article;

²Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CSSS de la Haute-Gaspésie, Ste-Anne-des-Monts (Québec) Canada

Reçu le 12 octobre 2012; Accepté après révision par les pairs le 10 octobre 2013

Titre : Analyse critique de l'étude : *Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection*. N Engl J Med 2011;365:2155-66¹.

Auteurs : Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et coll.

Commanditaire : *Centers for Disease Control and Prevention*

Cadre de l'étude : On estime que le tiers de la population mondiale est infectée par le *Mycobacterium tuberculosis*². La majorité de ces gens ne développeront pas la tuberculose; celle-ci restera à l'état de latence. Parmi les adultes en santé ayant une infection tuberculeuse latente 10 % courent durant toute leur vie le risque de développer la tuberculose, soit 5 % dans les deux années suivant l'infection et 5 % après deux ans^{3,4}. Par contre, le risque annuel pour un patient atteint du virus d'immunodéficience humaine (VIH) peut s'élever à 10 %³. L'isoniazide dosé à 300 mg en prise orale une fois par jour pendant neuf mois est la pierre angulaire du traitement de l'infection tuberculeuse latente depuis 1957⁵. Son taux d'efficacité dans des conditions idéales est de 93 % alors qu'il est de 30 à 64 % dans les conditions réelles, où l'inobservance au traitement est importante³. De ce fait, de nombreux régimes visant à réduire le nombre de prises hebdomadaires ou la durée de traitement ont été étudiés. La thérapie d'observation directe (TOD), soit la prise du traitement supervisée par un professionnel de la santé, est souvent utilisée pour ces régimes. Parmi ces options, on note l'isoniazide pris quotidiennement durant six mois, qui offre une efficacité de 64 %⁶. La rifampine dosée à 600 mg en prise quotidienne pendant quatre mois aurait une efficacité minimale de 56 %⁷. La combinaison rifampine-isoniazide prise de façon bihebdomadaire en TOD, pendant six mois, a démontré une protection de 90 %⁸. Une combinaison pyrazinamide-isoniazide en prise quotidienne pendant deux mois a également été étudiée auprès d'une population séropositive et a démontré un taux d'efficacité comparable au régime standard⁹. Par contre, dans la population séronégative, on a noté un risque plus élevé d'hépatotoxicité¹⁰.

La rifapentine est un antimicrobien de la classe des rifamycines ayant un effet bactéricide sur *M. tuberculosis*, qui a une demi-vie relativement longue d'environ 13 heures¹¹. Les auteurs ont étudié un nouveau régime à base de rifapentine et d'isoniazide pris de façon hebdomadaire pendant trois mois par des patients exposés à un risque élevé de tuberculose, qu'ils ont comparé au régime standard d'isoniazide pris de façon quotidienne durant neuf mois. Cette étude a été conduite dans le cadre du *TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*¹.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude clinique prospective de non-infériorité, multicentrique (États-Unis, Canada, Brésil et Espagne), à répartition aléatoire en grappes, menée en essai ouvert entre juin 2001 et février 2008. L'étude avait d'abord été construite selon une méthodologie d'équivalence qui a, en 2005, été modifiée pour une méthodologie de non-infériorité. L'étude était enregistrée dans le registre des études cliniques, et le protocole a été approuvé dans tous les centres où elle a eu lieu. Tous les participants ont donné leur consentement écrit.

Patients : Entre 2001 et 2005, des personnes âgées de 12 ans exposées à un risque élevé de progression d'une infection tuberculeuse latente participaient à l'étude. En 2005, après avoir disposé de nouvelles données sur la pharmacocinétique de la rifapentine en pédiatrie, les investigateurs ont modifié ces critères pour inclure les sujets âgés de deux à 11 ans. Le tableau I présente ces critères d'inclusion et d'exclusion.

Interventions : Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit l'isoniazide une fois par jour à une dose ajustée selon le poids pendant neuf mois ou une combinaison d'isoniazide et de rifapentine ajustés selon le poids à raison d'une fois par semaine pendant trois mois. Ils pouvaient également être répartis en grappes lorsque les sujets vivaient au même domicile. Seule la première personne incluse dans l'étude était alors répartie aléatoirement. Les participants recevaient la combinaison rifapentine-isoniazide en thérapie sous observation directe alors que l'isoniazide seul était pris par le patient à domicile. Tous les patients recevaient de la pyridoxine à 50 mg avec chaque dose d'isoniazide. Le suivi a été effectué sur une période de

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion

CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
2001-2005 : <ul style="list-style-type: none"> Être âgé de plus de 12 ans; avoir été en contact rapproché avec un patient ayant eu une infection tuberculeuse active confirmée par culture d'expectorations dans les deux dernières années avant l'inclusion dans l'étude; avoir eu un test cutané à la tuberculine positif, défini selon les critères de l'American Thoracic Society et du Centers for Disease Control and Prevention. 	<ul style="list-style-type: none"> Tuberculose soupçonnée ou confirmée; Cas source résistant à la rifampine ou à l'isoniazide; Traitement avec une rifamycine pendant plus de 14 jours ou d'isoniazide pendant plus de 30 jours durant les deux dernières années; Traitement complet pour une infection tuberculeuse active ou latente administré à un sujet séronégatif; Hypersensibilité ou intolérance aux rifamycines ou à l'isoniazide; Niveau d'AST cinq fois supérieur à la valeur supérieure normale; Grossesse ou allaitement; Poids inférieur à 10 kg; Début d'une thérapie pour le VIH dans les 90 jours suivant le recrutement.
ET/OU <ul style="list-style-type: none"> Avoir une conversion vers TCT positif; Être infecté par le VIH; Avoir eu un contact rapproché avec un patient ayant une infection tuberculeuse active sans égard pour les résultats du TCT; Avoir des modifications à la radiographie pulmonaire démontrant avec un épisode antérieur d'infection tuberculeuse active non traitée. 	
APRÈS 2005 : <ul style="list-style-type: none"> 5 ans et plus: critères ci-dessus; 2-4 ans : avoir un résultat positif au TCT ou les patients ayant un résultat initial négatif, mais qui auraient été en contact étroit avec un patient atteint de tuberculose active confirmée par culture d'expectoration. 	

AST : Aspartate aminotransférase; TCT : Test cutané à la tuberculine; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Tableau II. Doses des médicaments à l'étude selon le poids

DOSES PÉDIATRIQUES DANS L'ÉTUDE		
Groupe isoniazide		
Enfants de 2 à 11 ans	10-15 mg/kg arrondis à 50 ou à 100 mg près, maximum 300 mg Pour les ≥12 ans : 5 mg/kg arrondis à 50 ou à 100 mg près, maximum 300 mg	
Pour les ≥12 ans	5 mg/kg arrondis à 50 ou à 100 mg près, maximum 300 mg	
Groupe rifapentine et isoniazide		
Rifapentine	Ajusté selon le poids de la façon suivante : 10,0-14,0 kg = 300 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 14,1-25,0 kg = 450 mg 32,1-50,0 kg = 750 mg	
Isoniazide	Pour les 2 à 11 ans	25 mg/kg arrondis à 50 ou à 100 mg près, maximum 900 mg
	Pour les ≥12 ans	15 mg/kg arrondis à 50 ou à 100 mg près, maximum 900 mg

33 mois, et les effets indésirables ont été répertoriés jusqu'à 60 jours après la dernière dose du médicament à l'étude. Les patients qui cessaient de prendre leur médicament au début du suivi pouvaient recevoir un traitement de remplacement laissé à la discrétion du médecin traitant pour l'infection tuberculeuse latente mais demeuraient tout de même dans l'étude. Le tableau II présente les doses utilisées selon le poids et l'âge des sujets étudiés.

En considérant une efficacité du régime isoniazide de 70 % et un risque de 5 % de développer la tuberculose à deux ans, le risque de développer une infection tuberculeuse active après un traitement à l'isoniazide serait donc de 1,5 % sur deux ans. La marge de non-infériorité était alors fixée à 0,75 %, ce qui signifie que l'obtention du taux cumulatif de tuberculose dans le groupe rifapentine-isoniazide situé entre 0,75 % et 2,25 % serait considérée comme non inférieure à l'isoniazide. Cette marge était considérée cliniquement et statistiquement appropriée par les auteurs. Ces derniers ont déterminé que, pour obtenir une puissance de 80 % avec une erreur alpha de 0,05 en considérant une perte au suivi de 20 %, ils devaient recruter 4000 patients. L'analyse statistique était faite en « intention de traiter » modifiée, qui incluait tous les patients répartis aléatoirement dans l'étude et non exclus par les critères d'inadmissibilité. L'analyse *per-protocole* a aussi été effectuée et comprenait tous les patients ayant reçu au minimum 11 des 12 doses de la thérapie combinée ou au minimum 240 doses sur 270 de la thérapie à base d'isoniazide.

Points évalués : L'issue primaire de cette étude visait le taux cumulatif des cas de tuberculose confirmés par la culture d'expectoration ou un diagnostic de tuberculose clinique posé à des enfants de moins de 18 ans. Tous les cas suspects de tuberculose ont été confirmés par un comité composé de trois experts indépendants ignorant l'assignation des patients. Plusieurs objectifs secondaires ont été évalués, dont un diagnostic de tuberculose confirmé soit par des cultures, soit cliniquement sans égard à l'âge formulé à tous les sujets ainsi qu'à ceux ayant mené à son terme la thérapie à l'étude. De plus, les auteurs ont évalué le nombre de patients ayant achevé le traitement, l'ayant interrompu définitivement et l'ayant interrompu définitivement à cause d'un effet secondaire. Les effets secondaires de grade 3 et 4, la mortalité toutes causes confondues et la résistance aux médicaments à l'étude parmi les patients qui ont développé la tuberculose ont également été évalués.

Résultats : Au total, 8053 sujets ont été enrôlés dans l'étude : 3908 dans le groupe isoniazide et 4145 dans le groupe rifapentine-isoniazide. De tous les sujets enrôlés, 322 n'ont pu être admis dans l'étude, principalement parce que le cas source avec lequel ils avaient été en contact avait des cultures négatives pour *M. tuberculosis* ou parce que ce dernier avait une tuberculose résistante à l'isoniazide ou à la rifampicine. Pour ce qui est de l'analyse « en intention de traiter » modifiée, 3745 sujets ont été inclus dans le groupe isoniazide et 3986 l'ont été dans le groupe rifapentine-isoniazide. Quant à l'analyse *per protocole*, 2585 sujets composaient le groupe isoniazide et 3273, le groupe rifapentine-isoniazide¹.

Les caractéristiques des patients étaient généralement similaires dans les deux groupes. Parmi les différences notables entre les groupes, on note un peu plus de sujets autochtones et sans domicile fixe dans le groupe rifapentine-isoniazide. Le nombre de patients inclus dans une grappe était également différent entre les deux groupes : 28 % pour le groupe isoniazide par rapport à 33,7 % dans le groupe rifapentine-isoniazide¹. Le tableau III présente les caractéristiques des sujets des deux groupes inclus dans l'analyse « en intention de traiter » modifiée.

Tableau III. Comparaison des caractéristiques des sujets des deux groupes inclus dans l'analyse « en intention de traiter » modifiée*

*Adapté du tableau 1 de Sterling et coll.¹

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	ISONIAZIDE (n = 3745)	RIFAPENTINE-ISONIAZIDE (n = 3986)
Indications du traitement (%)		
Contact étroit avec un patient atteint de tuberculose	2609 (69,7)	2857 (71,7)
Conversion récente à un TCT positif	972 (26,0)	953 (23,9)
Infection VIH	74 (2,0)	87 (2,2)
Présence de fibrose à la radiographie pulmonaire	90 (2,4)	89 (2,2)
Âge (années) Médiane	35	36
Sexe masculin (n^{bre} et %)	2004 (53,3)	2210 (55,4)
Race ou groupe ethnique (n^{bre} et %)		
Blanc	2160 (57,7)	2296 (57,6)
Noir	947 (25,3)	978 (24,5)
Asiatique ou Îles du Pacifique	490 (13,1)	494 (12,4)
Autochtones	33 (0,9)	86 (2,1)
Multiethnique (Brésil)	115 (3,1)	134 (3,4)
Lieu de recrutement		
États-Unis ou Canada	3341 (89,2)	3542 (88,9)
Brésil ou Espagne	404 (10,8)	444 (11,1)
Personnes recrutées en grappes (n^{bre} et %)	1050 (28,0)	1345 (33,7)
Présence de facteurs de risques de tuberculose (n^{bre} et %)		
Antécédents d'incarcération	175 (4,7)	221 (5,5)
Sans emploi	390 (10,4)	424 (10,6)
Antécédents de consommation d'alcool	1888 (50,4)	1929 (48,4)
Antécédents de consommation de drogues intraveineuses	136 (3,6)	149 (3,7)
Sans domicile fixe	220 (5,9)	293 (7,4)
Fumeur actif	1034 (27,6)	1112 (27,9)

Nbre = Nombre; TCT = Test dépistage tuberculose; VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

Pour l'objectif primaire, soit le taux cumulatif de cas de tuberculose dans les deux groupes évalués « en intention de traiter » modifiée, on rapporte un taux cumulatif de 0,19 % dans le groupe rifapentine-isoniazide et de 0,43 % dans le groupe isoniazide, soit une différence de taux cumulatif de 0,24 %. Les auteurs concluent que la combinaison rifapentine-isoniazide n'est pas inférieure à l'isoniazide, car la différence entre les deux médicaments est plus faible que la marge fixée de 0,75%¹. Il est aussi intéressant de noter que les résultats étaient similaires lorsque seule la première personne de chaque grappe était prise en compte. En analyse *per protocole*, soit celle à prioriser dans une étude de non-infériorité, on a noté un taux cumulatif de 0,32 % avec l'isoniazide et de 0,13 % avec la combinaison rifapentine-isoniazide, soit une différence de 0,19 %.

Des analyses univariées de plusieurs facteurs potentiellement confondants et des analyses multivariées des facteurs significatifs ont été effectuées. Les facteurs indépendants associés à une augmentation du risque de tuberculose sont la consommation de tabac, la co-infection avec le VIH et un faible indice de masse corporelle. Après l'ajustement des critères en fonction de ces facteurs, le groupe rifapentine-isoniazide a démontré un risque plus faible de développer la tuberculose par rapport au groupe isoniazide avec un rapport des risques (*hazard ratio*) de 0,38 (IC 95 %:0,15-0,99, $p = 0,05$). La condition sociale de sujet autochtone ou sans domicile fixe n'augmentait pas le risque de tuberculose.

Parmi les 384 sujets ayant reçu au maximum deux doses de rifapentine et d'isoniazide ou de l'isoniazide dans un délai inférieur à 30 jours, quatre ont contracté la tuberculose, soit un taux cumulatif de 1,64 %. Cette incidence est moindre que celle de 5 % à deux ans rapportée dans la littérature médicale pour les patients non traités et exposés à un risque élevé^{3,4}.

Sur le plan de l'innocuité, les patients du groupe rifapentine-isoniazide ont mené à son terme le traitement dans une proportion plus élevée que les patients du groupe isoniazide (82,1 % vs 69 %, $p < 0,001$) mais un plus grand nombre de patients du groupe rifapentine-isoniazide ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (4,7 % vs 3,7 %, $p = 0,009$). On a également rapporté davantage d'effets indésirables sérieux dans le groupe isoniazide (2,9 % vs 1,6 %, $p < 0,01$). En revanche, aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes en ce qui concerne les effets indésirables de grade 3 et 4. Le risque d'hépatotoxicité était beaucoup plus élevé dans le groupe isoniazide que dans le groupe rifapentine/isoniazide (2,7 % vs 0,4 %, $p < 0,001$) alors que les cas d'hypersensibilité étaient plus nombreux dans le groupe rifapentine/isoniazide (3,8 % vs 0,5 %, $p < 0,001$). Finalement, des 22 sujets ayant reçu un diagnostic de tuberculose, deux cas se sont révélés résistants à l'isoniazide, tous les deux dans le groupe isoniazide et un cas s'est révélé résistant à la rifampicine, ce dernier faisant parti du groupe rifapentine-isoniazide.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ? OUI. Par contre, lorsque plusieurs patients vivant au même domicile devaient être traités, seul le premier membre était réparti aléatoirement (répartition aléatoire en grappe).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi a-t-il été mené à long terme ? NON. Certains patients ont été répartis aléatoirement mais n'ont pas été inclus dans l'analyse « en intention de traiter » modifiée, car ils n'étaient pas admissibles après leur répartition aléatoire. OUI pour le suivi, qui a eu lieu sur une période de 33 mois.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI, « en intention de traiter » modifiée, c.à-d. en excluant les patients qui n'étaient pas admissibles. L'analyse per-protocole, qui est à privilégier dans les études de non-infériorité, a aussi été effectuée. Cette dernière analyse est privilégiée, car elle permet de s'assurer que la non-infériorité entre les traitements est bien due à l'effet provoqué par chacune des thérapies et non à une différence d'observance.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients et du personnel concernés ? NON. Les patients et les cliniciens n'étaient pas à l'aveugle. Par contre, les cas de tuberculose étaient évalués par un comité de trois experts qui ne connaissaient pas la répartition des patients.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les patients qui arrêtaient le traitement tôt durant l'étude pouvaient recevoir un traitement de substitution laissé à la discrétion des investigateurs locaux.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Critère primaire : On rapporte un taux cumulatif de 0,19 % cas de tuberculose à 33 mois dans le groupe rifapentine-isoniazide et de 0,43 % dans le groupe isoniazide. On peut donc conclure que le traitement à l'étude n'est pas inférieur au traitement standard, car la différence des taux se situe sous la marge de non-infériorité de 0,75 %. Cette marge de non-infériorité est relativement large, les auteurs acceptent en effet que le traitement à l'étude ait une efficacité de 55 à 85 %.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Intervalle de confiance relativement étroit. L'intervalle de confiance de 95 % de l'objectif primaire, soit la différence de taux cumulatif de cas de tuberculose est de -0,50 à 0,01.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? OUI, si le médicament était commercialisé au Canada. Cette étude a été menée surtout auprès d'une population nord américaine dont faisaient partie des Canadiens.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés ? OUI. Pour déterminer l'efficacité du traitement contre l'infection tuberculeuse latente, l'évaluation des cas de tuberculose active constitue l'objectif ayant le plus grand impact clinique. L'analyse de l'innocuité a également été assez exhaustive et a entre autres évalué les effets secondaires cliniquement pertinents (hépatotoxicité, réaction d'hypersensibilité, etc). Par contre, il aurait été préférable que cette dernière analyse ait été menée à l'aveugle.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs ? OUI. Le traitement ne s'est pas révélé inférieur et présente moins d'hépatotoxicité que le traitement standard. Une thérapie d'une durée de trois mois au lieu de neuf serait également un net avantage pour faciliter l'observance.

Discussion

Cette étude clinique démontre qu'un traitement hebdomadaire en TOD à base de rifapentine-isoniazide durant trois mois n'est pas inférieur au traitement standard d'isoniazide pris une fois par jour pendant neuf mois. Certains points positifs de cette étude doivent être soulignés. Tout d'abord, le financement de cette étude était indépendant. De plus, les investigateurs ont effectué un suivi à long terme qui a été mené à son terme par 88 % des patients du groupe rifapentine-isoniazide et 86 % du groupe isoniazide. Ensuite, bien que l'étude ne se soit pas déroulée à l'aveugle, le comité externe qui évaluait les cas de tuberculose l'était.

La marge de non-infériorité de 0,75 % choisie dans cette étude peut également prêter à discussion. Bien que les auteurs

justifient leur choix de façon statistique, on peut se questionner sur cette marge du point de vue clinique. En effet, les auteurs considèrent qu'une efficacité du traitement à l'étude de 55 % à 85 % ne serait pas inférieure à celle du traitement standard. Considérant le fait que l'on accepte généralement une efficacité moindre de certains traitements en TOD au profit de l'observance des patients, un taux d'efficacité de 55 % pourrait également être acceptable pour le régime rifapentine-isoniazide en TOD.

L'étude comporte néanmoins certaines faiblesses. Tout d'abord, le protocole de recherche et la population à l'étude ont été modifiés en cours d'étude. Ensuite, le nombre de patients évalués pour participer à l'étude ainsi que les critères d'admissibilité n'ont pas été décrits avant 2005. Enfin, une

contamination entre les groupes est possible. En effet, lorsque les patients cessaient de prendre le médicament à l'étude tôt au début de leur admission, ils pouvaient être traités avec une thérapie de remplacement, et le suivi du patient se poursuivait normalement. Les patients théoriquement traités avec la combinaison rifapentine-isoniazide pouvaient donc se retrouver avec un traitement à base d'isoniazide.

Par ailleurs, il est important de noter que les effets indésirables n'étaient pas évalués par un comité d'experts indépendant mais bien par les investigateurs eux-mêmes, qui ne travaillaient pas à l'aveugle. De plus, un biais de mémoire est possible dans le groupe isoniazide, car bien que le suivi des effets secondaires ait eu lieu aux mêmes moments, les patients du groupe rifapentine-isoniazide étaient vus par un professionnel de la santé au moins une fois par semaine tandis que l'autre groupe était vu une fois par mois. En outre, les auteurs ne font pas mention de la façon dont ils ont mesuré l'observance des patients dans le groupe isoniazide.

Finalement, la faiblesse majeure de cette étude se situe dans le fait que deux aspects différents du traitement ont été évalués en concomitance. Dans le groupe rifapentine-isoniazide, l'évaluation portait non seulement sur le nouveau traitement pris hebdomadairement, mais également sur la prise en TOD. Comme le traitement de la tuberculose latente est influencé de façon importante par l'observance, l'analyse « en intention de traiter » modifiée est très avantageuse pour le groupe rifapentine-isoniazide. Heureusement, les auteurs ont aussi effectué une analyse *per protocole* qui permet de ne prendre en compte que les patients ayant mené le traitement à son terme, toutefois l'avantage procuré par la répartition aléatoire peut se perdre dans ce type d'analyse. Les deux analyses nous permettent tout de même d'évaluer l'effet global de la combinaison rifapentine-isoniazide basé sur la comparaison avec l'isoniazide; les deux traitements ont démontré leur non-infériorité dans l'analyse *per protocole* comme dans celle « en intention de traiter » modifiée.

Malgré les nombreux biais présents dans cette étude, il est possible de conclure que la combinaison rifapentine-isoniazide pourrait s'avérer une bonne option pour les patients atteints de tuberculose latente, dont l'observance est incertaine et pour qui on voudrait diminuer le risque d'effets indésirables graves, tels que l'hépatotoxicité. Une étude de pharmacoeconomie a déjà été effectuée et prévoit que, malgré les coûts associés à la thérapie rifapentine-isoniazide sous observation directe, elle serait tout de même coût-efficace¹². En terminant, il est intéressant de noter que le *Center for Disease Control and Prevention* considère ce régime comme un traitement de première ligne dans ses dernières lignes directrices sur l'infection tuberculeuse latente¹³. Malheureusement, la rifapentine n'est pas commercialisée au Canada, et aucune demande d'autorisation de commercialisation n'a été soumise à Santé Canada en date du 14 juin 2013.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflits d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient Louise Mallet, Julie Méthot et Roxane Therrien, responsables du cours Communication scientifique à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article.

Références

1. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et coll. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
2. World Health Organisation. Tuberculosis. Fact sheet n°104 [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> (site visité le 16 juin 2013).
3. Association pulmonaire de l'Agence de la santé publique du Canada. Norme canadienne pour la lutte antituberculeuse. 6e éd.: 2007. [en ligne] www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/pdf/tbstand07_f.pdf (site visité le 14 juin 2013).
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Guide d'intervention sur la tuberculose. Édition 2012. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2012/12-271-01W.pdf> (site visité le 14 juin 2013).
5. Ferebee S, Mount FW, Anastasiades A. Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. *Am Rev Tuberc* 1957;76:942-63.
6. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of INH preventive therapy for TB: 5 years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
7. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J et coll. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection – experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-38.
8. McNab BD, Marciniuk DD, Alvi RA, Tan L, Hoepfner VH. Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in Canadian plains Aborigines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:989-93.
9. Gordin F, Chiasson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R et coll. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
9. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E et coll. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-7.
10. Sanofi-Aventis US Inc. Monographie du produit: Priftin. [en ligne] <http://products.sanofi.us/priftin/Priftin.pdf> (site visité le 15 juin 2013).
11. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1055-60.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013. [en ligne] <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/LatentTB-PressRelease.html> (site visité le 16 juin 2013).