



Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque

C Pease¹, KR Amaratunga^{2,3}, GG Alvarez^{1,3,4*}

Résumé

Malgré les succès récents qui ont permis de réduire l'incidence de la tuberculose, cette maladie demeure un important problème au Canada, en particulier chez les personnes nées à l'étranger et les populations autochtones. Le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) est l'un des éléments clés de la stratégie visant à lutter contre cette maladie. Le traitement classique consiste en la prise quotidienne d'isoniazide (INH) pendant neuf mois. Au cours des dernières années, des schémas thérapeutiques de plus courte durée ont été mis au point dans l'espoir d'accroître les taux d'acceptation et d'achèvement du traitement. Le plus court et le plus récent de ces traitements associe l'INH et la rifapentine administrés une fois par semaine pendant 12 semaines (3HP), habituellement en thérapie sous observation directe. Ce schéma a été approuvé par la Food and Drug Administration aux États-Unis, mais il n'est pas encore autorisé au Canada.

Si l'on se fie aux études d'observation et essais randomisés contrôlés dont le nombre augmente rapidement, le schéma 3HP pendant 12 semaines semble avoir une efficacité comparable à celle du traitement de neuf mois par l'INH, en plus de présenter un profil d'événements indésirables favorable et d'offrir de meilleurs taux d'achèvement du traitement. Bien que le taux d'acceptation du traitement, ou le rôle du traitement auto-administré ou la rentabilité du schéma thérapeutique dans le contexte canadien, restent à déterminer, le 3HP semble donc offrir un traitement de rechange prometteur aux traitements existants de l'ITL.

Affiliations

¹ Division de pneumologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

² Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

³ Département de médecine, division des maladies infectieuses, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

⁴ Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

*Correspondance : galvarez@ohri.ca

Citation proposée : Pease C, Amaratunga KR, Alvarez GG. Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2017;43(3):73-8. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v43i34a02f>

Introduction

Bien que l'incidence de la tuberculose active au Canada ait progressivement diminué au cours de la dernière décennie, cette maladie demeure un important problème de santé qui touche de manière disproportionnée les populations marginalisées (1). De fait, le fardeau de la maladie repose essentiellement sur les populations nées à l'étranger et les populations autochtones nées au Canada, qui représentent 90 % des cas de tuberculose active (1). En 2014, 69 % des nouveaux cas déclarés de tuberculose active au Canada ont été recensés chez des immigrants parmi lesquels le taux d'incidence était de 13,7/100 000 (1). Le taux d'incidence était encore plus élevé (19,3/100 000) chez les Premières nations, qui représentent la majeure partie des Autochtones nés au Canada (1). C'est toutefois chez les Inuits que le taux le plus élevé de tuberculose active a été observé au Canada, l'incidence ayant atteint 198,3/100 000, soit un taux 300 fois plus élevé que dans la population non-autochtone née au Canada (1). Ce taux se compare au fardeau de la tuberculose dans des

pays en développement comme l'Afghanistan, l'Éthiopie et le Bangladesh (2).

L'Organisation mondiale de la Santé a élaboré une stratégie ambitieuse pour mettre fin à l'épidémie mondiale de tuberculose d'ici 2035, son objectif étant d'atteindre un taux d'incidence mondial inférieur à 100 cas par million d'habitants (3). La mise au point de tests fiables et de traitements efficaces de l'infection tuberculeuse latente (ITL), pour éviter que cette infection évolue en tuberculose active chez les populations à risque, est l'un des éléments essentiels de l'approche globale proposée pour éliminer la tuberculose (3). L'ITL survient lorsque des personnes sont exposées à une tuberculose infectieuse active et que leur système immunitaire séquestre des bacilles *Mycobacterium tuberculosis* viables, sans qu'il y ait manifestation de la maladie active (4). Bien que l'ITL ne soit ni infectieuse ni symptomatique, le risque cumulé pendant la vie entière que l'ITL évolue en tuberculose active à la suite d'une réactivation des bacilles séquestrés varie de 5 % à 15 % (5). Sur le plan clinique, le



diagnostic de l'ITL repose sur un test cutané à la tuberculine (TCT) ou un test de libération de l'interféron gamma (TLIG) positif, en l'absence de tuberculose active (6). Bien qu'aucun de ces tests ne représente un étalon-or, ils sont les tests recommandés pour le diagnostic de l'ITL au Canada (6).

Traitement de l'infection tuberculeuse latente

Le traitement des personnes atteintes d'ITL réduit de 60 % à 90 % le risque de manifestation de la maladie active (7), ce qui en retour prévient la transmission continue (8). Bien que l'efficacité du traitement pour prévenir la tuberculose active soit un aspect important à prendre en compte au moment de choisir le schéma thérapeutique, il ne s'agit pas du seul facteur. Le but du traitement est de réduire le risque pour un individu de présenter la forme active de la maladie, ainsi que de réduire la transmission de la tuberculose dans la population. Parmi les autres facteurs importants à considérer, mentionnons les taux prévus d'acceptation (proportion de personnes qui entreprennent le traitement parmi celles à qui celui-ci est proposé) et d'achèvement (proportion de personnes qui acceptent le traitement et le terminent). Les effets indésirables du traitement sont un autre élément qui revêt une grande importance, notamment du fait que le traitement de l'ITL est habituellement administré à des patients en bonne santé dans l'espoir de prévenir la maladie. Enfin, le rapport coût-efficacité du schéma thérapeutique proposé doit être évalué en regard de celui d'autres interventions possibles.

La norme internationale et canadienne actuelle en matière de traitement de l'ITL consiste en la prise quotidienne d'isoniazide pendant neuf mois (INH9) (6). La durée prolongée de ce traitement peut toutefois nuire à son achèvement (9). Un traitement plus court prévoit la prise quotidienne de rifampicine (RMP) pendant quatre mois. Ce schéma s'est révélé aussi sûr que l'INH9, en plus de présenter un meilleur taux d'observance; son efficacité reste toutefois à établir (10,11). À cette fin, un essai randomisé contrôlé multicentrique multinational comparant l'efficacité de la rifampicine à celle de l'INH9 devrait bientôt être terminé (12). Une autre solution consiste en l'association INH et RMP, prise une fois par jour pendant 3 à 4 mois. Le profil d'innocuité et d'efficacité de ce schéma est sans doute comparable à celui des schémas à base d'INH (13,14).

Cependant, même ces schémas de plus courte durée requièrent la prise quotidienne de médicaments pendant plusieurs mois. Un nouveau schéma récemment mis au point consiste en un traitement associant l'INH et la rifapentine administrés une fois par semaine pendant 12 semaines (3HP). La rifapentine avait initialement été mise au point pour le traitement de la tuberculose active durant les années 1970 et au début des années 1980 (15), mais son utilisation chez les patients infectés par le VIH durant la phase de prolongation du traitement de la tuberculose active a révélé des taux de résistance au traitement supérieurs à ceux observés avec la rifampicine (16). C'est pourquoi la rifapentine n'est pas recommandée pour le traitement de la tuberculose active au Canada (17). Il s'agit néanmoins d'un schéma thérapeutique de courte durée efficace, qui requiert un nombre de doses bien inférieur à celui associé à tous les autres schémas. Ce schéma a récemment été approuvé pour le traitement de l'ITL par la Food and Drug Administration des États-Unis, mais il n'est pas encore autorisé au Canada.

Efficacité du traitement

Le premier essai randomisé contrôlé visant à évaluer l'efficacité du 3HP pour le traitement de l'ITL a été publié en 2006 (18), soit plus de 20 ans après la mise au point de la rifapentine (15). Comme dans le cas d'autres essais randomisés contrôlés plus récents, le 3HP a été évalué en thérapie sous observation directe (18-21). Cet essai, qui a comparé le 3HP à un schéma prévoyant la prise quotidienne de RMP et de pyrazinamide pendant deux mois, a révélé que le 3HP était aussi efficace pour prévenir la tuberculose active, en plus d'avoir moins d'effets indésirables (18). Il convient de préciser que l'association RMP et pyrazinamide n'est plus recommandée pour le traitement de l'ITL, car elle est associée à un risque plus élevé d'atteinte hépatique grave et de décès que l'INH (6). Un essai subséquent mené auprès de patients vivant avec le VIH a démontré l'efficacité comparable du 3HP, de l'INH administré pendant six mois, de l'INH administré de façon continue pendant jusqu'à six ans, ainsi que de l'association INH et RMP pendant 12 semaines (19). Ces résultats ont mené à la conduite de l'essai PREVENT TB, un large essai randomisé contrôlé multicentrique de non-infériorité comparant le 3HP en thérapie sous observation directe et l'INH9 auto-administré (20). Cet essai, qui a été mené auprès d'environ 4 000 patients par groupe, a établi la non-infériorité du 3HP par rapport à l'INH9 (20). Pour autant que nous sachions, aucun essai comparant le 3HP auto-administré à l'INH9 n'a été publié. Des résultats comparables ont été obtenus lors d'une étude de suivi de l'essai PREVENT TB, menée cette fois-ci auprès d'une population pédiatrique (21). Une revue systématique Cochrane (22) en 2013 et une récente méta-analyse en réseau corroborent également l'efficacité du 3HP (14). Une méta-analyse en réseau précédente, publiée en 2014, n'avait établi aucun avantage statistiquement significatif du 3HP pour la prévention de la tuberculose active comparativement à d'autres schémas. Il convient toutefois de souligner la complexité de l'interprétation de cette méta-analyse du fait de l'inclusion de nombreuses études n'ayant pas confirmé la présence de l'ITL (23).

Acceptation et achèvement du traitement

Comme l'acceptation d'un traitement ne peut être évaluée de manière précise lors d'essais randomisés (car les patients acceptent de participer à un essai, mais non de prendre un schéma thérapeutique particulier), les données se limitent aux études d'observation. Malheureusement, les taux d'acceptation des traitements dans de telles études sont souvent faibles. Lors d'une étude sur tous les patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'ITL au Tennessee entre 2002 et 2006, seulement 53 % des patients à qui un traitement a été offert ont commencé le traitement et, parmi ceux-ci, seulement 54 % l'ont terminé (24). De même, selon une récente méta-analyse de 58 études publiées entre 1946 et 2015, et dont un grand nombre ont été réalisées dans des pays à revenu élevé, seulement 30 % environ des personnes atteintes d'une ITL ont commencé le traitement qui leur avait été proposé et seulement 18,8 % l'ont terminé (25). Toujours selon cette méta-analyse, le taux d'acceptation des schémas thérapeutiques basés sur l'isoniazide en monothérapie a été estimé à 62 % (25). Les études incluses dans cette méta-analyse portaient sur une variété de schémas et ont été menées auprès d'un éventail de populations, notamment des personnes en contact avec des patients atteints



de tuberculose active, des populations marginalisées, des immigrants et la population en général (25).

Une étude réalisée en 2016 par le service de santé de la ville de New York a révélé un taux d'acceptation de 60 % (302 patients sur 503) pour le 3HP, comparativement à 18 % pour les autres traitements (92 patients sur 503); les autres patients ont refusé tous les traitements (26). Le taux global d'acceptation était comparable au taux observé en clinique parmi les témoins historiques à qui l'INH9 a été le principal traitement offert (26). Chez les personnes ayant opté pour un autre traitement, la thérapie sous observation directe en clinique, requise pour le 3HP, a été la principale raison invoquée pour refuser ce traitement (26).

L'amélioration des taux d'achèvement du traitement est un objectif clé des schémas de plus courte durée. Durant l'essai randomisé contrôlé mené en 2006 par Schechter *et al.*, le taux d'achèvement pour les schémas 3HP et RMP/pyrazinamide a été d'environ 93 % (18). Pour leur part, Martinson *et al.* ont observé un taux d'achèvement de 95,7 % pour le 3HP, soit un taux supérieur à celui des schémas de comparaison (19). Dans l'essai PREVENT TB, 82 % des patients du groupe 3HP ont terminé le traitement, comparativement à 69 % dans le groupe INH9 ($p < 0,001$) (27). Parmi les facteurs de risque du non-achèvement du traitement, mentionnons la manifestation d'effets indésirables, l'abus d'alcool ou d'autres drogues et des antécédents d'incarcération (27). Une méta-analyse en réseau d'essais randomisés contrôlés a révélé un taux d'achèvement plus élevé pour le 3HP et pour l'association INH/RMP que pour l'INH en monothérapie (14).

Des études d'observation ont corroboré ces taux d'achèvement plus élevés pour le 3HP. Dans les cliniques de lutte contre la tuberculose du service de santé de la ville de New York, 196 patients sur 302 (65 %) ont terminé le traitement 3HP, comparativement à 42 sur 92 (46 %) parmi ceux ayant opté pour un autre traitement ($p < 0,01$), ce qui est supérieur au taux de 34 % observé parmi les témoins historiques ($p < 0,01$) (26). Chez des détenus incarcérés en Californie, 77 patients sur 91 (85 %) ont terminé le traitement 3HP, comparativement à une proportion de 28 sur 154 (18 %) pour l'INH9 (28). Dans le cadre d'une étude d'observation réalisée dans un centre de santé communautaire des États-Unis, 35 patients sur 45 (78 %) du groupe 3HP et 49 patients sur 94 (52 %) du groupe INH9 ont terminé leur traitement ($p = 0,005$) (29). On ignore toujours dans quelle mesure la thérapie sous observation directe influe sur le taux d'achèvement.

Événements indésirables

Les événements indésirables sont un autre élément crucial dans le choix du traitement de l'ITL. Durant l'essai PREVENT TB, des taux élevés de réactions d'hypersensibilité au sens large ont été associés au traitement 3HP (20). Cependant, la définition de ces réactions variait considérablement, en raison notamment d'une association de quelque 17 critères cliniques possibles, et la gravité de ces réactions n'a pas été définie au départ (20). En raison des préoccupations suscitées par ces réactions, les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* recommandent que ce schéma ne soit administré que sous surveillance étroite (6). En 2015, Sterling *et al.* ont publié une analyse plus détaillée des événements indésirables observés durant l'essai PREVENT TB qui a permis de clarifier cette question (30). Les réactions systémiques aux médicaments ont été plus fréquentes dans le groupe 3HP qu'avec le schéma INH9, les taux s'établissant à 138/3 893 (3,5 %) et à 15/3 659 (0,4 %), respectivement ($p < 0,001$) (30). Il s'agissait dans la plupart des cas de syndrome pseudogrippal (63 %) ou de réactions cutanées (17 %) (30). Les réactions graves ont été rares (0,3 %) et elles ont été associées à la prise concomitante d'autres médicaments et à la race blanche (30). Aucun patient n'a eu de réaction anaphylactique et aucun décès n'a été attribué au médicament (30).

La déclaration d'événements indésirables a été limitée aux premiers essais sur le schéma 3HP (18,19). Cependant, les taux d'hépatotoxicité chez les patients sous 3HP ont été inférieurs à ceux observés avec les traitements de comparaison dans tous les essais randomisés contrôlés (18-21). Durant l'essai PREVENT TB, une hépatotoxicité a été observée chez 18 patients sur 4 040 (0,4 %) du groupe 3HP, contre 103 patients sur 3 759 (2,7 %) dans le groupe INH9 (20). Selon une étude de surveillance post-commercialisation inédite menée auprès de 2 134 patients sous 3HP aux États-Unis, le profil d'effets secondaires a été comparable à celui observé durant l'essai PREVENT TB (20,31). De la fièvre et des frissons ont été signalés chez 126 patients sur 2 134 (6 %) et une myalgie ou arthralgie chez 148 patients sur 2 134 (7 %) (31). Le taux d'hépatotoxicité a été de 0,5 % (10/2 134). Chez les détenus, 5/91 (5,5 %) ont présenté une fièvre transitoire et des frissons (28). Selon un récent examen systématique des événements indésirables associés au 3HP, les taux de ces événements se comparaient favorablement à ceux d'autres traitements de l'ITL, les taux de syndrome pseudogrippal étant toutefois plus élevés alors que les taux d'hépatotoxicité étaient moindres (32). Le **tableau 1** présente une comparaison entre les traitements INH9 et 3HP.

Tableau 1 : Schéma thérapeutique et taux d'acceptation, d'achèvement et d'événements indésirables de l'isoniazide (INH) et de l'association INH et rifapentine (3HP)

Médicament	Schéma posologique	Observation?	Taux d'acceptation	Taux d'achèvement	Taux de réactions systémiques aux médicaments	Hépatotoxicité
Isoniazide (INH9)	Dose quotidienne pendant 9 mois	Non. Auto-administration	62 % ¹ (26)	18 à 69 % (27-30)	0,4 % (31)	2,7 % (20)
INH + rifapentine (3HP) ²	Dose hebdomadaire pendant 12 semaines	Oui. Thérapie sous observation directe	60 % (27)	65 % à 95 % (18,19,27-30)	3,5 % (31)	0,4 % (20)

¹ Certains patients inclus dans cette estimation ont reçu l'INH pendant six ou 12 mois, plutôt que neuf mois

² Remarque : Le schéma thérapeutique 3HP n'est pas encore autorisé au Canada



Rapport coût-avantage du traitement

Pour autant que nous sachions, le rapport coût-avantage du schéma 3HP n'a pas encore été évalué au Canada. Cependant, selon une analyse coût-efficacité réalisée aux États-Unis en 2013 et portant sur une période de 20 ans, le coût du traitement par cas de tuberculose évité a été de 4 294 \$ US à 21 525 \$ US plus élevé, alors que le coût par année de vie ajustée en fonction de la qualité a été de 911 \$ US à 4 565 \$ US plus élevé, pour le 3HP que pour l'INH9 (33). Une mise à jour incorporant les nouveaux prix moins élevés de la rifampentine a toutefois sensiblement modifié cette évaluation et a démontré, au contraire, des économies de coût par rapport au coût de l'INH9 (34). Une étude récente menée à Taïwan a aussi indiqué des économies de coût (35). Il est toutefois difficile de tirer des conclusions générales à partir d'analyses coût-efficacité réalisées dans différents pays, en raison des différences entre les systèmes de santé, la géographie et les facteurs économiques locaux (36). Il importe donc de mener des études de haute qualité et propres au contexte canadien sur le rapport coût-avantage des différents traitements de l'ITL.

Conclusion

Bien que la tuberculose demeure un défi au Canada, en particulier chez les populations nées à l'étranger et les peuples autochtones, de nouveaux schémas thérapeutiques offrent de plus larges possibilités de traitement de l'ITL. Par comparaison au schéma classique qui consiste en la prise quotidienne d'INH pendant neuf mois, le schéma du plus récent traitement 3HP est plus court et tout aussi efficace; son taux d'achèvement est également meilleur et son profil d'effets indésirables est généralement favorable. Cependant, des incertitudes persistent quant aux taux d'acceptation et d'achèvement du traitement, compte tenu du fait que celui-ci est actuellement administré sous observation directe; on ignore également le rôle du traitement auto-administré et les effets qu'aurait ce schéma dans les communautés éloignées. Le rapport coût-avantage de ce traitement dans le contexte canadien n'a pas encore été établi. Plusieurs essais actuellement en cours aideront à répondre à ces questions. Une étude comparant l'observance d'un traitement auto-administré à celle d'un traitement 3HP sous observation directe est maintenant terminée (37), mais ses résultats n'ont pas encore été publiés. L'étude Taima TB 3HP, qui en est actuellement à la phase de recrutement à Iqaluit, au Nunavut, examinera les taux d'acceptation et d'achèvement du traitement 3HP par rapport à ceux observés avec le schéma thérapeutique basé sur la prise d'INH deux fois par semaine pendant 9 mois, qui est la norme dans ce territoire (38). Un essai à Ottawa tentera de comparer les taux d'acceptation et d'achèvement des traitements 3HP et INH9 dans un centre urbain canadien comptant une forte proportion de résidents nés à l'étranger. Ces essais aideront à préciser le rôle optimal du schéma 3HP en prévision de l'autorisation de ce traitement au Canada.

Conflit d'intérêts

Le Dr Alvarez est le chercheur principal de l'étude Taima TB 3HP menée à Iqaluit et à Ottawa. La Dr^e Amaratunga est la chercheuse

sur le site pour le volet de l'étude Taima TB 3HP qui est mené à Ottawa.

Contributions

Auteurs : GGA, CP; KRA : rédaction, examen et révision du manuscrit.

Références

1. [La Tuberculose au Canada 2014 : Prédifusion \[Internet\]](#). Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2016 [consulté le 31 dec 2016]. Disponible à l'adresse : <http://healthycanadians.gc.ca/publications/diseases-conditions-maladies-affections/tuberculosis-2014-tuberculose/index-fra.php#a1>.
2. [Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016 \[Internet\]](#). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [consulté le 31 dec 2016]. Disponible à l'adresse : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>.
3. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, González Ochoa ER, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP, Abdel Aziz M, Al Lawati MR, Aliberti S, Arrazola de Oñate W, Barreira D, Bhatia V, Blasi F, Bloom A, Bruchfeld J, Castelli F, Centis R, Chemtob D, Cirillo DM, Colorado A, Dadu A, Dahle UR, De Paoli L, Dias HM, Duarte R, Fattorini L, Gaga M, Getahun H, Glaziou P, Gogudze L, Del Granado M, Haas W, Järvinen A, Kwon GY, Mosca D, Nahid P, Nishikiori N, Noguer I, O'Donnell J, Pace-Asciak A, Pompa MG, Popescu GG, Robalo Cordeiro C, Rønning K, Ruhwald M, Sculier JP, Simunović A, Smith-Palmer A, Sotgiu G, Sulis G, Torres-Duque CA, Umeki K, Uplekar M, van Weezenbeek C, Vasankari T, Vitillo RJ, Voniatis C, Wanlin M, Raviglione MC. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45:928-52. doi: 10.1183/09031936.00214014.
4. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM, C. Lange, TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908.
5. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.
6. Menzies D, Alvarez GG, Khan K. [Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition](#). Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. [Chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente](#); p. 133-62. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/tb-standards-tb-normes-ch6-fra.php>.



7. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*. 2010;15(4):603-22.
8. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95:935-43.
9. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis*. 2010;14(4):e292-7. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.007.
10. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, Bur S, Walsh T, Karney W, Milman J, Baruch N, Adelakun A, Dorman SE. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1863-70.
11. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest*. 2006;130:1712-7.
12. [Randomized Clinical Trial Comparing 4RIF vs. 9INH for LTBI Treatment-effectiveness](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931736). www.clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931736>.
13. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):670-6.
14. Pease C. et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. (*Soumis pour publication*).
15. Neu HC. Antibacterial activity of DL 473, a C3-substituted rifamycin derivative. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;24:457-60.
16. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet*. 1999;353:1843-7.
17. Menzies D, Elwood K. [Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition](#). Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. Chapitre 5 : La traitement de la tuberculose active; p. 103-133. Disponible l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/tb-standards-tb-normes-ch5-fra.php>.
18. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, Moore RD, Chaisson RE. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:922-6.
19. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, McIntyre JA, Gray GE, Chaisson RE. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
20. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
21. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
22. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):Cd007545. doi:10.1002/14651858.CD007545.pub2.
23. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:419-28.
24. Cain KP, Garman KN, Laserson KF, Ferrousier-Davis OP, Miranda AG, Wells CD, Haley CA. Moving toward tuberculosis elimination: implementation of statewide targeted tuberculin testing in Tennessee. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:273-9. doi: 10.1164/rccm.201111-2076OC.
25. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-78. doi:10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
26. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for tuberculosis infection with 3 months of isoniazid and rifapentine in New York City Health Department clinics. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):53-9. doi: 10.1093/cid/civ766.
27. Moro RN, Borisov AS, Saukkonen J, Khan A, Sterling TR, Villarino ME, Scott NA, Shang N, Kerrigan A, Goldberg SV. Factors associated with noncompletion of latent tuberculosis infection treatment: experience from the PREVENT TB trial in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1390-400. doi: 10.1093/cid/ciw126.
28. Juarez-Reyes M, Gallivan M, Chyorny A, O'Keeffe L, Shah NS. Completion rate and side-effect profile of three-month isoniazid and rifapentine treatment for latent tuberculosis infection in an urban county jail. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):ofv220. doi: 10.1093/ofid/ofv220.
29. Lines G, Hunter P, Bleything S. Improving treatment completion rates for latent tuberculosis infection: a review of two treatment regimens at a community health center. *J Health Care Poor Underserved*. 2015;26:1428-39. doi: 10.1353/hpu.2015.0126.
30. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT tuberculosis study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:527-35. doi: 10.1093/cid/civ323.
31. Ho C. Programmatic experience with the 12 dose isoniazid/rifapentine in the US: the Post-marketing Project. Paper



- presented at: Stronger together: Stopping TB from laboratory to clinic. Proceedings of the 18th Annual Conference of the Union-NAR. 2014 Feb 27-Mar 1; Boston, Massachusetts, USA.
32. Pease C. *et al.* A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection. (*Soumis pour publication*).
 33. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, Tian X, Borisov AS, Shang N, Heilig CM, Sterling TR, Villarino ME, Mac Kenzie WR. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculosis infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(12):1531-7. doi: 10.5588/ijtld.13.0423.
 34. Shepardson D, MacKenzie WR. Update on cost-effectiveness of a 12-dose regimen for latent tuberculosis infection at new rifapentine prices. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):751. doi: 10.5588/ijtld.14.0052.
 35. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, Tsao TC, Tsao SM. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(34):e4126. doi: 10.1097/MD.0000000000004126.
 36. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, Davies LM, Eastwood A. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare. *Health Technol Assess.* 2004;8(49): iii-iv, 11-192.
 37. [Study 33: Adherence to Latent Tuberculosis Infection Treatment 3HP SAT Versus 3HP DOT \(iAdhere\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582711?term=rifapentine&rank=24). www.clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582711?term=rifapentine&rank=24>.
 38. [Taima TB: 3HP Study](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689089?term=rifapentine&rank=27). www.clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689089?term=rifapentine&rank=27>.

PASSEZ LE MOT À PROPOS DE LA GRIPPE

LA GRIPPE : LE SAVIEZ-VOUS?

EST-CE UN RHUME OU LA GRIPPE?

C'EST LA SAISON DE LA GRIPPE

ATTREPEZ L'AUTOBUS PAS LA GRIPPE

MOINS de 5 ANS sont plus à risque de grippe grave (comme de pneumonie)?

AFFICHES, DÉPLIANTS, CARTES POSTALES ET PLUS.

- + Commande en ligne gratuite
- + Expédition gratuite
- + Disponibles en quantité illimitée
- + Disponibles dans les deux langues officielles

PASSEZ VOTRE COMMANDE AUJOURD'HUI. VISITEZ CANADA.CA/GRIPPE