

# Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7<sup>ième</sup> édition

## Chapitre 6 : Le traitement de l'infection tuberculeuse latente



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™  
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY  
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

**Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.**

— Agence de la santé publique du Canada

**Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7<sup>ième</sup> édition**

Également disponible en anglais sous le titre :  
**Canadian Tuberculosis Standards, 7<sup>th</sup> Edition**

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :  
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections  
Agence de la santé publique du Canada  
Courriel : [ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca)

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca).

PDF    Cat.:    HP40-18/2014F-PDF  
      ISBN:    978-0-660-21721-5  
      Pub.:    140224

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Le traitement de l'infection Tuberculeuse latente .....</b>	<b>2</b>
<b>Messages et points clés .....</b>	<b>2</b>
<b>Considérations générales.....</b>	<b>3</b>
Introduction .....	3
<b>Facteurs de risque de la réactivation de l'ITL en TB active .....</b>	<b>3</b>
Greffe .....	5
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (agents anti-TNF).....	5
Corticostéroïdes.....	5
Insuffisance rénale chronique et hémodialyse .....	6
Tissus cicatriciels à la radiographie .....	6
Diabète .....	6
Cancer .....	7
Tabac et alcool.....	7
<b>Indications du traitement de l'ITL .....</b>	<b>8</b>
Traitement de l'ITL chez les personnes immunodéprimées dont le TCT est négatif .....	9
Événements indésirables associés aux médicaments employés pour traiter l'ITL .....	10
<b>Recommandations relatives au traitement.....</b>	<b>10</b>
Schéma standard.....	10
Schémas plus courts .....	11
Schémas intermittents .....	13
Vieillesse et traitement de l'ITL .....	16
Grossesse ou allaitement et traitement de l'ITL .....	17
Durée du traitement (chez les personnes infectées par le VIH).....	18
Traitement d'une ITL probablement pharmacorésistante.....	18
Traitement en cas de néphropathie ou d'hépatopathie .....	20
<b>Suivi et surveillance pendant le traitement de l'ITL.....</b>	<b>20</b>
Consignation du traitement de l'ITL .....	22
Suivi après le traitement de l'ITL et prise en charge après une réexposition.....	22
<b>Le traitement de l'ITL cause-t-il une pharmacorésistance?.....</b>	<b>23</b>
<b>Indicateurs de programme .....</b>	<b>23</b>
<b>Références .....</b>	<b>24</b>

## CHAPITRE 6

# LE TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Dick Menzies, MD, MSc  
Gonzalo G. Alvarez, MD MPH, FRCPC  
Kamran Khan, MD MPH, FRCPC

### MESSAGES ET POINTS CLÉS

- Le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) peut entraîner des bienfaits importants sur le plan de la santé individuelle et de la santé publique s'il est administré aux personnes dont l'ITL risque fortement d'évoluer vers une TB active. Ces bienfaits n'ont été démontrés que chez les personnes dont le test cutané à la tuberculine (TCT) est positif.
- Avant la mise en route du traitement de l'ITL, la TB active doit être minutieusement exclue au moyen d'une anamnèse, d'un examen physique ainsi que d'une radiographie pulmonaire. Des échantillons d'expectorations devraient être expédiés dans un laboratoire pour un examen de frottis et des cultures, et d'autres examens indiqués devraient être réalisés si une TB active est jugée possible.
- La décision de traiter l'ITL devrait être prise au cas par cas et tenir compte des risques d'événements indésirables, telle l'hépatotoxicité, que comporte le traitement par rapport au risque d'évolution vers la TB active.
- Le traitement standard actuel de l'ITL est l'isoniazide (INH) auto-administré pendant 9 mois (9INH), qui constitue le traitement le plus efficace selon les preuves disponibles.
- On compte aussi parmi les modalités acceptables le traitement quotidien auto-administré par l'INH pendant 6 mois (6INH), ou par l'INH et la rifampicine (RMP) pendant 3 ou 4 mois.
- Les publications récentes font état d'une bonne efficacité d'un nouveau schéma comportant 12 doses d'INH et de rifapentine (RPT) prises une fois par semaine sous observation directe. Toutefois, on ne peut se procurer de RPT au Canada que par l'entremise du Programme d'accès spécial. Si la RPT est obtenue par l'entremise de ce programme, les cliniciens devraient savoir que des évaluations plus poussées de ce schéma sont requises, car les événements indésirables sont fréquents, peuvent être graves et sont mal compris.
- La prise intermittente d'INH sous observation directe est une option acceptable pour les milieux ou les populations dans lesquels les taux d'achèvement du traitement quotidien auto-administré par l'INH sont bas. L'efficacité de ce schéma n'a pas encore été établie, mais elle s'est révélée supérieure à celle du placebo dans les essais randomisés. Le recours à d'autres schémas administrés par intermittence n'a pas été étudié suffisamment.

- Vu le risque accru d'hépatotoxicité en période postpartum, le traitement de l'ITL devrait être retardé chez les femmes enceintes et ne commencer que 3 mois après l'accouchement, à moins que le risque d'évolution vers la TB active soit très élevé (infection par le VIH, contacts étroits, virage documenté du TCT). Le traitement peut être administré sans danger aux femmes qui allaitent.
- Les contacts des patients dont les bacilles sont résistants à l'INH (mais pas à la RMP) devraient prendre quotidiennement de la RMP pendant 4 mois (4RMP). Les contacts des patients dont les bacilles sont résistants à la RMP (mais pas à l'INH) devraient recevoir le schéma 9INH. Les contacts des patients dont les bacilles sont résistants à la fois à l'INH et à la RMP (mais pas aux fluoroquinolones) peuvent se voir offrir un traitement quotidien par la lévofloxacine ou la moxifloxacine pendant 9 mois.

## CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

### INTRODUCTION

Une fois l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* installée, le risque d'évolution vers la tuberculose (TB) active dépend du temps écoulé depuis le moment où l'infection a débuté, de l'âge ainsi que des autres affections et traitements qui pourraient agir sur le système immunitaire de la personne infectée. Le risque culmine dans la première ou les deux premières années suivant le début de l'infection. Il est également élevé chez les très jeunes enfants et décline rapidement au cours des 5 premières années de vie (voir aussi le chapitre 9, La tuberculose de l'enfant). Chez les enfants, les adolescents et les adultes, un certain nombre d'affections qui affaiblissent le système immunitaire augmentent le risque de réactivation de l'infection latente.

C'est Ferebee qui le premier a révélé que la monothérapie par l'INH permettait de traiter avec succès l'ITL et de prévenir la TB active<sup>1</sup>. L'efficacité de ce traitement a ensuite été confirmée par 15 essais randomisés menés auprès de plus de 100 000 patients<sup>1</sup>. Dans ces essais, l'INH était efficace, et aucun excès de toxicité n'a été décelé. En outre, comme l'INH est peu coûteuse, elle est devenue le traitement de première intention standard contre l'ITL dans le monde<sup>2-4</sup>.

## FACTEURS DE RISQUE DE LA RÉACTIVATION DE L'ITL EN TB ACTIVE

Comme l'indique le tableau 1, de nombreux états augmentent le risque de réactivation de l'ITL en TB active. Nombre de maladies et de traitements peuvent accroître le risque de réactivation, mais le principal facteur de risque est l'infection à VIH. Les autres problèmes ont comme point commun de réduire ou de supprimer la fonction immunitaire, qu'il s'agisse du diabète, de l'insuffisance rénale, de la malnutrition, de certains cancers, de l'abus d'alcool ou du tabagisme. Les traitements médicaux qui provoquent une immunodépression (énumérés au tableau 1) sont des indications de plus en plus importantes du traitement de l'ITL.

**Tableau 1. Facteurs de risque de l'évolution vers la tuberculose active chez les sujets dont le test cutané à la tuberculine est positif (présumés être infectés par *Mycobacterium tuberculosis*)**

Facteur de risque	Risque estimé de TB par rapport aux sujets sans facteur de risque connu	Numéro des références
<b>Risque élevé</b>		
Syndrome d'immunodéficience acquise	110 - 170	5
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine	50 - 110	6, 7
Grefe d'organe associée à un traitement immunosuppresseur	20 - 74	8 - 12
Silicose	30	13, 14
Insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse	7 - 50	15 - 18, 46, 47
Carcinome de la tête et du cou	11,6	19
Infection tuberculeuse récente ( $\leq 2$ ans)	15,0	20, 21
Radiographie pulmonaire anormale – maladie fibronodulaire	6 – 19	22 - 24
<b>Risque modéré</b>		
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha	1,5 – 5,8	25, 26, 43
Diabète sucré (tous les types)	2 – 3,6	27 - 29
Traitement par des glucocorticoïdes ( $\geq 15$ mg/jour de prednisone)	4,9	30
Jeune âge au début de l'infection (0-4 ans)	2,2 - 5	31
<b>Risque légèrement accru</b>		
Consommation abusive d'alcool ( $\geq 3$ consommations/jour)	3 - 4	32, 33
Insuffisance pondérale (< 90 % du poids corporel idéal; pour la plupart des personnes, il s'agit d'un indice de masse corporelle $\leq 20$ )	2-3	34
Tabagisme (1 paquet/jour)	1,8 – 3,5	35 - 38
Radiographie pulmonaire anormale – granulome	2	24, 39
<b>Faible risque</b>		
TCT positif, aucun facteur de risque connu, radiographie pulmonaire normale (« sujet positif à faible risque »)	1	40
<b>Très faible risque</b>		
TCT en deux étapes positif (effet de rappel), aucun autre facteur de risque connu et radiographie pulmonaire normale	0,5	Extrapolé de 40 et 1

## GREFFE

L'immunosuppression induite pour prévenir le rejet comporte un risque d'évolution vers la TB active presque aussi important que l'infection à VIH, l'incidence annuelle ayant été estimée à plus de 500 pour 100 000 greffés dans une cohorte de sujets espagnols ayant subi une greffe d'organe plein (rapport de risque [RR] brut de 26,6, comparativement à la population générale)<sup>8</sup>. Certains cliniciens pourraient décider de mettre en route le traitement sous étroite supervision avant une greffe de foie chez les candidats atteints de cirrhose compensée, vu le peu de données sur l'innocuité<sup>41</sup>.

## INHIBITEURS DU FACTEUR DE NÉCROSE TUMORALE (AGENTS ANTI-TNF)

Les agents anti-TNF actuellement homologués au Canada sont l'adalimumab (Humira®), le certolizumab pégol (Cimzia®), l'éтанercept (Enbrel<sup>MD</sup>), le golimumab (Simponi®) et l'infliximab (Remicade®). L'éтанercept est un récepteur soluble du TNF qui se lie par compétition au TNF circulant; les autres agents sont des anticorps monoclonaux anti-TNF.

Ces agents sont employés dans le traitement des maladies inflammatoires auto-immunes, en particulier des affections rhumatismales telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), et des maladies inflammatoires de l'intestin.

Depuis la déclaration de 70 cas de TB active parmi des patients ayant été traités par l'infliximab<sup>25</sup>, les études en laboratoire ont démontré que les agents anti-TNF inhibent tant la réponse immunitaire innée que la réponse immunitaire adaptative, qui sont essentielles pour confiner l'ITL aux granulomes<sup>42</sup>. L'incidence de la TB active est nettement élevée parmi les cas de PR à qui l'on administre ces médicaments<sup>26</sup>. Lorsqu'on compare les sujets traités par un agent anti-TNF aux sujets non traités par un tel agent, après ajustement selon l'âge, le sexe, les coaffections et l'utilisation d'autres antirhumatismaux, on obtient un RR de TB active de 1,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,1-1,9). Cependant, dans une étude de registre espagnole comparant les cas de PR qui recevaient un agent anti-TNF à ceux qui n'en recevaient pas, les chercheurs ont estimé à 5,8 (IC à 95 % : 2,5-15,4) le rapport de taux d'incidence (RTI) brut<sup>43</sup>. Il est clair que les patients qui entreprennent un traitement par un agent anti-TNF présentent un plus fort risque de TB active que la population générale. Par ailleurs, les quelques données d'observation existantes laissent croire que le dépistage et le traitement systématiques de l'ITL chez ces sujets permettent de réduire le risque de TB active<sup>43</sup>.

## CORTICOSTÉROÏDES

Les corticostéroïdes à action générale sont administrés dans diverses maladies inflammatoires, que ce soit de façon provisoire contre une poussée de maladie (l'asthme, par exemple) ou comme traitement d'entretien à long terme (p. ex. dans les maladies rhumatismales). Tout comme les agents anti-TNF, les corticostéroïdes à action générale augmentent substantiellement le risque de TB active; le risque s'accroît avec la quantité prise chaque jour et avec la durée et la dose cumulative.

Par exemple, chez les patients dont la dose quotidienne de prednisone était < 15 mg, le rapport des cotes ajusté (RCA) était de 2,8 (IC à 95 % : 1,0-7,9) pour l'apparition de la TB active comparativement aux sujets qui ne prenaient pas de corticostéroïdes; chez ceux dont la dose quotidienne la plus forte était ≥ 15 mg, le RCA était de 7,7 (2,9-21,4)<sup>30</sup>. Même si les sujets recevaient des corticostéroïdes à action générale pour des durées variables, le risque était nettement élevé même avec une seule ordonnance. Dans une autre étude pharmacoépidémiologique, le RR ajusté de la TB active avec la prise de corticostéroïdes à action générale (toute dose) était de 2,4 (IC à 95 % : 1,1-5,4) parmi les cas de PR. Un risque similaire a été observé chez les nouveaux utilisateurs de ce type de médicament, c'est-à-dire ceux pour lesquels il s'était écoulé 90 jours ou moins depuis la première ordonnance<sup>44</sup>.

L'usage de corticostéroïdes par inhalation est associé à un risque plus modeste de TB active (rapport des taux ajusté = 1,48; IC à 95 % : 1,11-1,97), mais le risque dépend de la dose, le rapport des taux ajusté étant de 1,97 (1,18-3,30) avec la plus forte dose, soit l'équivalent de ≥ 1 000 µg de fluticasone par jour<sup>45</sup>.

Comme c'est le cas avec les agents anti-TNF, toute personne qui amorce un schéma de corticostéroïdes à action générale à une dose quotidienne équivalente à ≥ 15 mg de prednisone pendant 1 mois ou plus devrait d'abord subir un test de dépistage de l'ITL. Cependant, comme les corticostéroïdes par inhalation ont un effet plus modéré, le dépistage de l'ITL chez les utilisateurs n'est pas recommandé.

## INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET HÉMODIALYSE

Les patients atteints d'une néphropathie terminale qui sont hémodialysés présentent un risque substantiellement plus élevé de TB active, celui-ci dépassant 7 à 50 fois l'incidence de base selon les estimations<sup>46</sup>. Dans une étude récente menée en Grèce, les chercheurs ont estimé à plus de 30 le RR après ajustement selon l'âge, l'indice de masse corporelle et le diabète<sup>47</sup>. Ce RR est associé à l'immunodépression dans le contexte de l'urémie chronique.

## TISSUS CICATRICIELS À LA RADIOGRAPHIE

Les personnes chez qui l'on observe des tissus cicatriciels à la radiographie pulmonaire présentent un risque nettement plus élevé de réactivation de l'ITL si elles n'ont jamais été traitées. Les RR estimés vont de 6 à 19<sup>22,24</sup>.

## DIABÈTE

La fréquence à la hausse de l'obésité et de l'excès de poids au Canada s'accompagne d'une prévalence accrue du diabète. On estime que le diabète a été diagnostiqué chez plus de 2 millions de Canadiens (plus de 6 % de la population). La prévalence augmente avec l'âge, en particulier après 40 ans; la prévalence estimée dépasse maintenant les 20 % dans le groupe des 75 à 79 ans<sup>50</sup>.



De plus, la prévalence du diabète pourrait être élevée dans certaines populations immigrantes ou autochtones, chez lesquelles la prévalence de ITL est également plus forte (voir le chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse, et le tableau 1 du chapitre 13, La surveillance et le dépistage de la tuberculose dans les populations à risque élevé). Par exemple, dans une étude en population générale menée en Ontario, le RR ajusté du diabète chez les immigrants originaires d'Asie du Sud était de 3 à 4 comparativement aux résidents nés au Canada; parmi les immigrants originaires d'Amérique latine, des Antilles et d'Afrique subsaharienne, le RR s'établissait à environ 2,0<sup>51</sup>. Lors d'une méta-analyse, Jeon et Murray ont estimé que la TB active était trois fois plus fréquente chez les diabétiques que chez les non-diabétiques après ajustement en fonction de l'âge<sup>52</sup>. Dans une méta-analyse plus récente, Baker et ses collègues ont estimé que le risque relatif d'échec du traitement, de rechute et de décès parmi les diabétiques variait de 1,7 à 5<sup>53</sup>.

## CANCER

Dans une revue systématique et une méta-analyse récente de 18 études portant sur le risque d'apparition d'une TB active chez des patients cancéreux, le risque était élevé comparativement à la population générale (RTI = 11,6; IC à 95 % : 7,0-19,2)<sup>19</sup>. Le risque relatif de TB active était nettement élevé avec tous les types de cancer, mais pas significativement dans le cas des tumeurs solides : hémopathies malignes (RTI = 29,6 [11,6-75,7]), tumeurs solides (RTI = 17 [0,7-39]) et greffes de cellules souches en raison d'une hémopathie maligne ou d'une autre hémopathie (RTI = 5,3 [2,6-10,9]). Le risque de TB chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou était difficile à mesurer, car les études qui décrivaient la relation n'étaient pas comparables entre elles ou avec les autres études incluses dans la revue, et l'incidence cumulative signalée était calculée sur des périodes variables plutôt qu'annuelles<sup>54-56</sup>.

À la lumière de ces données, les patients atteints de tout type d'hémopathie maligne ou devant subir une greffe de moelle osseuse en raison d'une hémopathie maligne devraient se voir offrir le dépistage de l'ITL; dans le cas des tumeurs solides, les preuves sont insuffisantes pour offrir le dépistage et le traitement de l'ITL aux patients.

## TABAC ET ALCOOL

Selon deux méta-analyses récentes, le tabagisme est associé à un risque accru d'ITL (RR estimé = 1,7-1,9), de TB active (RR = 2,0-2,7) et de décès par TB (RR = 2,6)<sup>35-37</sup>. Une autre méta-analyse récente suggère que la consommation d'alcool abusive (> 40 g/jour) est aussi associée à un risque accru de TB active (RR = 2,9; IC à 95 % : 1,9-4,6)<sup>57</sup>.

## INDICATIONS DU TRAITEMENT DE L'ITL

Avant d'envisager le traitement de l'ITL chez un patient, il importe d'évaluer les facteurs de risque dont il a été question ci-dessus et qui sont énumérés au tableau 1, car l'ampleur du risque déterminera les avantages possibles du traitement. Il existe deux catégories d'indications du traitement de l'ITL : infection récente et risque accru de réactivation. Les facteurs de risque de la réactivation ont été abordés plus haut; l'infection récente est courante chez les contacts des cas de TB active contagieuse (voir aussi le chapitre 12). Elle s'observe aussi chez les personnes ayant présenté un virage au TCT (voir le tableau 2; voir aussi le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente), tels les travailleurs de la santé.

**Tableau 2. Valeurs seuils au test cutané à la tuberculine pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente**

Résultat du TCT	Indication*
0-4 mm	En général, ce résultat est jugé négatif et le traitement n'est pas indiqué†.
	Les contacts étroits chez les enfants de moins de 5 ans devraient recevoir un traitement dans l'attente des résultats d'un deuxième test cutané 8 semaines après l'exposition.‡
≥ 5 mm	Infection à VIH
	Contact avec un cas de TB contagieuse au cours des 2 dernières années
	Radiographie pulmonaire anormale - maladie fibronodulaire (TB guérie et non traitée antérieurement)
	Greffe d'organe (associée à un traitement immunosuppresseur)**
	Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha
	Autres médicaments immunosuppresseurs, p. ex. corticostéroïdes (l'équivalent de ≥ 15 mg/jour de prednisonne pendant 1 mois ou plus; le risque de TB active augmente avec la dose et la durée du traitement)
Insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse	
≥ 10 mm	Virage (dans les 2 ans)
	Diabète, malnutrition (< 90 % du poids corporel idéal), tabagisme, consommation quotidienne d'alcool (> 3 consommations/jour)
	Silicose
	Hémopathies malignes (leucémie, lymphome) et certains carcinomes (p. ex. de la tête et du cou)

\* Un âge ≥ 35 ans *n'est pas* une contre-indication du traitement de l'ITL si le risque de progression vers la TB active est supérieur au risque de réactions indésirables graves au traitement.

† Le traitement par l'INH des personnes infectées par le VIH dont le TCT était négatif (0-4 mm) ou qui présentaient une anergie n'apportait aucun bienfait dans plusieurs essais randomisés. D'autres autorités estiment que le traitement peut être envisagé en présence d'une infection à VIH ou d'une autre cause d'immunodépression sévère ET d'un risque élevé d'infection tuberculeuse (contact avec un cas de TB contagieuse, origine d'un pays où l'incidence de la TB est élevée ou radiographie pulmonaire anormale compatible avec une infection tuberculeuse dans le passé). Par conséquent, la décision d'administrer ou non un traitement devrait être prise au cas par cas en consultation avec un expert en TB.

‡ Si le premier TCT est négatif, amorcer le traitement immédiatement. Répéter le TCT 8 semaines après que l'exposition au cas de TB contagieuse a cessé. Le traitement peut être arrêté chez un enfant en bonne santé si un deuxième TCT se révèle négatif (induration <5 mm). Chez les enfants de moins de 6 mois, le système immunitaire peut ne pas être assez développé pour produire un TCT positif même si une infection est présente (voir le chapitre 9, La tuberculose de l'enfant).

\*\* Le traitement de l'ITL est souvent donné aux personnes chez qui une greffe est prévue, mais avant la greffe.

Cependant, dans une perspective de santé publique, le traitement de certaines de ces maladies à haut risque n'aura que peu d'incidence à l'échelle de la population, car le nombre total de cas attribuables à chacune de ces maladies est déterminé non seulement par le risque, mais également par la prévalence de la maladie. Comme le montre le tableau 3, l'Organisation mondiale de la Santé a estimé que certains états très répandus contribuent davantage au fardeau mondial de la TB que ne le fait l'infection à VIH<sup>58</sup>. Par conséquent, si c'était possible, c'est en traitant contre l'ITL toutes les personnes malnutries, diabétiques ou qui fument qu'on obtiendrait le plus grand impact sur la santé publique.

**Tableau 3. Impact des facteurs de risque sur le fardeau mondial de la tuberculose**  
(adapté de Lonroth et al.<sup>58</sup>)

Facteur de risque	Risque relatif (comparativement à une personne en bonne santé)	Fraction étiologique du risque dans la population
Infection à VIH	35-110	11 %
Malnutrition	2-3	27 %
Diabète	3-4	8 %
Consommation abusive d'alcool	2-3	10 %
Tabagisme	2-2,5	16 %

### TRAITEMENT DE L'ITL CHEZ LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES DONT LE TCT EST NÉGATIF

De nombreux essais randomisés ont comparé l'INH à un placebo chez des sujets infectés par le VIH dont le TCT était positif ou négatif. Cinq de ces essais ont été résumés dans une méta-analyse. L'estimation globale de la réduction de la maladie comparativement au placebo était de 14 % chez les sujets infectés par le VIH dont le TCT était négatif au départ et de plus de 60 % chez ceux dont le TCT était positif au départ; cette dernière estimation était significative<sup>59</sup>. Ces résultats ont été confirmés récemment dans un essai à grande échelle mené au Botswana dans lequel les bienfaits de l'INH pendant 36 mois n'ont été observés que chez les sujets dont le résultat du TCT initial était de 5 mm ou plus (positif)<sup>60</sup>. Deux essais ont comparé les taux de maladie après la prise d'INH ou d'un placebo chez des personnes infectées par le VIH qui n'avaient pas réagi aux antigènes tuberculiques (TCT négatif) ou à un panel d'antigènes communs (anergie)<sup>61,62</sup>. Dans ces deux essais, aucun bienfait significatif n'était associé au traitement par l'INH.

Par conséquent, à la lumière de ces études, le traitement de l'ITL n'est pas indiqué chez les personnes immunodéprimées dont le TCT est négatif. Dans certaines circonstances, le risque d'infection et de maladie subséquente chez un patient sévèrement immunodéprimé peut être tel que le traitement de l'ITL pourrait être donné de façon présomptive même si le TCT est négatif ou n'a pas été administré. Dans un tel cas, il convient d'évaluer avec soin les risques et les avantages pour le patient.

## ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX MÉDICAMENTS EMPLOYÉS POUR TRAITER L'ITL

(Voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active.)

### RECOMMANDATIONS RELATIVES AU TRAITEMENT

Les recommandations relatives au traitement de l'ITL sont résumées au tableau 4. Les preuves, issues d'essais randomisés, sur lesquelles reposent ces recommandations sont résumées au tableau 5.

#### SCHÉMA STANDARD

**Le schéma standard de premier choix est l'INH auto-administrée quotidiennement pendant 9 mois (9INH).**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Parce qu'il est utilisé depuis longtemps, que son profil d'innocuité est bien connu et que son efficacité a été démontrée dans de nombreux essais randomisés menés auprès de populations infectées<sup>59,80</sup> ou non<sup>1,81</sup> par le VIH dans de nombreux milieux, l'INH demeure le traitement de première intention standard.

L'INH est habituellement auto-administrée quotidiennement. La durée optimale du traitement serait de 9 mois, d'après une réanalyse par le D<sup>r</sup> George Comstock de données issues d'essais menés chez des Inuits d'Alaska<sup>71</sup>. Lors de cette réanalyse, la protection conférée contre la réactivation de l'ITL augmentait de pair avec la durée de la prise d'INH, jusqu'à un maximum de 90 % après 9 mois; l'efficacité du traitement n'était pas augmentée lorsque le traitement était prolongé<sup>71</sup>.

De la pyridoxine (vitamine B6) devrait être donnée pour réduire au minimum le risque de neuropathie chez les personnes présentant des facteurs de risque de carence en pyridoxine (p. ex. malnutrition, grossesse) ou de neuropathie (diabète, insuffisance rénale). Des suppléments de vitamine B6 ne sont pas requis régulièrement dans les autres cas<sup>3</sup>.

Le traitement par l'INH comporte deux problèmes majeurs : la toxicité, en particulier l'hépatotoxicité, qui peut être mortelle, et la durée du traitement. À cause de ces deux problèmes, le traitement est mal accepté par les patients et ceux qui le prescrivent et les taux d'observance par les patients sont faibles. C'est pourquoi l'intérêt et la recherche se sont portés sur des schémas plus courts, plus sûrs que l'INH et au moins aussi efficaces que cette dernière.

## SCHÉMAS PLUS COURTS

**L'INH auto-administrée quotidiennement pendant 6 mois (6INH) est aussi un traitement acceptable.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Avec ce schéma, les taux d'achèvement sont plus élevés, mais l'efficacité n'est que de 67 %<sup>73</sup> ou 69 %<sup>63</sup>. Au Canada, le schéma 6INH devrait être considéré comme un schéma de deuxième choix, même si des autorités le recommandent ailleurs<sup>4</sup>.

**L'INH et la RMP auto-administrées quotidiennement pendant 3 ou 4 mois (3-4INH/RMP) constituent aussi un traitement acceptable.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Un certain nombre d'essais randomisés ont comparé l'efficacité et l'innocuité de l'INH et de la RMP auto-administrées en concomitance pendant 3 ou 4 mois. Les résultats de ces essais ont été résumés dans une revue systématique et méta-analyse récente, et l'efficacité et l'innocuité de ce schéma étaient comparables à celles observées avec un traitement de 6 à 9 mois par l'INH<sup>82</sup>.

**Le traitement associant l'INH et la RPT administrées une fois par semaine pendant 3 mois sous observation directe (3INH/RPT) a une efficacité acceptable, mais il devrait faire l'objet d'une surveillance très étroite à cause des taux élevés de réactions d'hypersensibilité mal comprises qui ont été observées.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

La RPT est une rifamycine dont la demi-vie est cinq fois plus longue que celle de la RMP. Pour cette raison, elle peut être donnée moins fréquemment, dans ce cas-ci une fois par semaine<sup>69</sup>. Le schéma 3INH/RPT a été évalué lors de trois essais randomisés. Dans ces essais, chaque dose était prise sous observation directe, alors que le schéma d'INH de comparaison était auto-administré quotidiennement. Dans le premier essai, mené au Brésil, le schéma était un peu, mais pas significativement, moins efficace qu'un schéma de 6 mois d'INH pour prévenir la TB active parmi les contacts étroits, et la toxicité des deux était comparable<sup>79</sup>. Dans le deuxième essai, publié en 2011 et mené en Afrique du Sud, l'efficacité et la toxicité étaient similaires, mais le taux d'achèvement était plus élevé qu'avec le schéma 6INH<sup>74</sup>. Le troisième et plus vaste essai a été mené aux États-Unis, au Canada et en Espagne auprès de plus de 8 000 sujets pour la plupart non infectés par le VIH. Dans cet essai, le schéma 3INH/RPT était aussi efficace que le schéma 9INH, mais les taux d'achèvement étaient significativement plus élevés et l'hépatotoxicité était significativement moindre<sup>69</sup>. Fait intéressant, le taux global d'événements indésirables graves était plus élevé avec le schéma 3INH/RPT en raison d'un excès de réactions d'hypersensibilité<sup>69</sup>.

En résumé, les données dont on dispose à ce jour indiquent qu'il s'agit d'un schéma très prometteur qui est bien accepté, dont le taux d'achèvement est élevé et dont l'efficacité est similaire à celle du traitement de 9 mois par l'INH. Cependant, chaque dose devrait être prise sous observation directe, ce qui peut être difficile à organiser dans certains milieux de soins ou avec certaines populations. Plus important encore, les réactions d'hypersensibilité qui sont survenues, et qui peuvent être graves, demeurent inexplicables. Jusqu'à ce que ce problème soit mieux compris, le schéma devrait être administré **UNIQUEMENT** sous étroite surveillance et les patients à qui on le prescrit devraient être interrogés avec soin, avant l'administration de chaque dose, pour qu'on sache s'ils ont eu des problèmes avec la dose précédente. En conséquence, le schéma n'est pas recommandé actuellement pour un usage général. Il est à souhaiter que l'utilisation du schéma permette de mieux comprendre ces réactions indésirables et ainsi de mieux les prévenir et de les prendre en charge plus facilement. Le fait que la RPT ne soit accessible au Canada que par l'entremise du Programme d'accès spécial ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3\\_pasg3-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3_pasg3-fra.php)) constitue un autre frein à son utilisation.

**La RMP auto-administrée quotidiennement pendant 4 mois (4RMP) est un autre schéma acceptable, son innocuité étant excellente, malgré une efficacité incertaine.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

Aux États-Unis et au Canada, le schéma 4RMP est recommandé comme schéma de remplacement depuis 2000<sup>2,3</sup>. L'expérience avec ce schéma dans le contexte de programmes a été bonne; les taux d'achèvement étaient substantiellement et significativement plus élevés qu'avec le schéma 9INH, et la toxicité était très faible, en particulier l'hépatotoxicité<sup>83,84</sup>. Deux essais randomisés ont démontré que le taux d'achèvement était supérieur et que les événements indésirables étaient moins nombreux<sup>68,77</sup>. À ce jour, un seul essai randomisé a évalué l'efficacité de ce schéma<sup>13</sup>: la RMP pendant 3 mois a été comparée à l'INH pendant 6 mois, à l'INH/RMP pendant 3 mois et à un placebo. Une réduction de 63 % de la maladie a été obtenue avec le 3RMP, ce qui est supérieur aux deux autres schémas et significativement mieux qu'avec le placebo<sup>13</sup>. Il n'existe pas de données publiées sur l'efficacité du schéma 4RMP; cependant, un essai international à grande échelle comparant l'efficacité du 4RMP à celle du 9INH est en cours, mais les résultats n'en seront connus qu'en 2016. On s'attend à ce que l'efficacité du 4RMP soit supérieure à celle du 3RMP, et soit ainsi comparable à celle du 9INH. Vu les conséquences de la résistance à la RMP, l'exclusion attentive de la TB active est encore plus importante si ce schéma est employé.

**Le schéma rifampicine-pyrazinamide auto-administré quotidiennement pendant 2 mois (2RMP/PZA) NE DEVRAIT PAS être utilisé.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

En 1989, ce schéma a été jugé très efficace dans un modèle murin d'ITL<sup>85</sup>. Plusieurs essais randomisés de durée variable comparant ce schéma à un placebo ou à l'INH ont par la suite été menés dans des populations infectées par le VIH<sup>61,73,75</sup>. L'efficacité et la toxicité du schéma 2RMP/PZA étaient similaires à celles des schémas d'INH de comparaison. Par suite des recommandations en faveur de l'utilisation du 2RMP/PZA<sup>3</sup>, les dispensateurs de soins et les patients ont adopté avec enthousiasme ce schéma. Dans l'année qui a suivi, de nombreux rapports publiés ont fait état d'une hépatotoxicité sévère, voire mortelle, associée au 2RMP/PZA<sup>86,87</sup>. Les recommandations ont donc été révisées afin de limiter l'usage de ce schéma<sup>88,89</sup>. Il n'est pas recommandé au Canada.

## SCHÉMAS INTERMITTENTS

Afin de faciliter la thérapie sous observation directe, des schémas intermittents de traitement de l'ITL ont été évalués dans le cadre de quelques essais randomisés. Administré deux fois par semaine, le 6INH a entraîné une baisse significative de la maladie comparativement au placebo dans deux essais menés chez des personnes infectées par le VIH<sup>75,76</sup>. Dans le seul essai publié qui comparait directement un schéma intermittent par l'INH à un schéma par l'INH administré quotidiennement, le schéma 6INH administré trois fois par semaine était un peu moins efficace que le 6INH pris quotidiennement chez des enfants infectés par le VIH<sup>91</sup>. Cette différence n'était pas significative, mais la puissance statistique était limitée parce que l'essai a été interrompu de façon précoce à cause du taux très élevé de maladie dans le groupe placebo. L'INH et la RMP administrées sous observation directe deux fois par semaine pendant 6 mois étaient significativement supérieures à l'INH auto-administrée quotidiennement pendant 12 mois dans une étude d'observation non randomisée menée en Saskatchewan<sup>91</sup>.

À la lumière de ces quelques preuves, les schémas intermittents par l'INH semblent procurer des bienfaits par rapport à l'absence de traitement (groupe placebo), mais leur efficacité comparativement à l'INH donnée quotidiennement n'a pas été évaluée adéquatement.

**Par conséquent, les schémas intermittents d'INH ou d'INH/RMP pris sous observation directe devraient être considérés comme des schémas de remplacement et n'être utilisés que dans des circonstances précises ou pour des populations dans lesquelles les schémas auto-administrés quotidiens ont connu un succès limité.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

Comme c'est le cas avec la TB active, toutes les doses des schémas intermittents servant à traiter l'ITL devraient être prises sous observation directe.

**Tableau 4. Résumé des schémas recommandés pour le traitement de l'ITL**

Médicament(s)*	Durée du traitement	Calendrier	Mode d'administration	Qualité des preuves <sup>†</sup>
<b>Schéma standard</b>				
INH	9 mois	Chaque jour	TPAA	1
<b>Autres schémas acceptables</b>				
INH	6 mois	Chaque jour	TPAA	1
INH/RMP	3 mois	Chaque jour	TPAA	1
INH/RPT <sup>‡</sup>	3 mois	Une fois/semaine	TPOD	1
RMP	4 mois	Chaque jour	TPAA	2
INH	6-9 mois	Deux fois/semaine	TPOD	2
INH/RMP	3 mois	Deux fois/semaine	TPOD	2

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, RPT = rifapentine, TPAA = traitement préventif auto-administré, TPOD = traitement préventif sous observation directe.

\* Pour connaître les doses de ces médicaments, voir le chapitre 5.

<sup>†</sup> Les preuves relatives à chaque schéma sont résumées au tableau 5. Qualité des preuves : 1 = multiples essais randomisés; 2 = un seul essai randomisé et/ou multiples études d'observation (études de cohortes).

<sup>‡</sup> Utiliser ce schéma en exerçant une surveillance rigoureuse des réactions d'hypersensibilité, car elles peuvent être sévères. Au Canada, la RPT n'est accessible que par l'entremise du Programme d'accès spécial.



**Tableau 5. Résumé des preuves sur lesquelles reposent les recommandations**  
(données issues uniquement d'essais randomisés publiés)

Schéma	Durée du traitement	Achèvement	Événements indésirables	Efficacité*
INH (chaque jour)	12 mois	68 % <sup>63</sup> 69 % <sup>64</sup> 85 % <sup>65</sup>	5,2 % <sup>63</sup> 6,1 % <sup>64</sup>	67 % <sup>66</sup> 93 % <sup>63</sup>
	9 mois	57 % <sup>67</sup> 60 % <sup>68</sup> 62 % <sup>63</sup> 69 % <sup>69</sup> 86 % <sup>70</sup>	0 <sup>†70</sup> 3,7 % <sup>69</sup> 4,0 % <sup>68</sup>	90 % <sup>71</sup>
	6 mois	63 % <sup>61</sup> 65 % <sup>72</sup> 73 % <sup>13</sup> 75 % <sup>73</sup> 78 % <sup>63</sup> 84 % <sup>74</sup>	0,6 % <sup>73</sup> 1,9 % <sup>74</sup> 2,8 % <sup>61</sup> 3,6 % <sup>63</sup> 7 % <sup>72</sup> 8 % <sup>13</sup>	67 % <sup>63</sup> 68 % <sup>73</sup>
INH (deux fois par semaine)	6 mois	55 % <sup>‡75</sup> 72 % <sup>‡76</sup>	0 <sup>75</sup> 3 % <sup>76</sup>	Éq2RMP/PZA <sup>75</sup> 40 % <sup>76</sup>
RMP (chaque jour)	4 mois	76 % <sup>13</sup> 80 % <sup>68</sup> 86 % <sup>77</sup>	0 <sup>13</sup> 1,5 % <sup>68</sup>	63 % <sup>13</sup>
INH/RMP (une fois par jour ou deux fois par semaine)	3 mois	63 % <sup>67</sup> 69 % <sup>72</sup> 75 % <sup>73</sup> 76 % <sup>13</sup> 95 % <sup>‡74</sup> 97 % <sup>78</sup>	0 <sup>†70</sup> 2,3 % <sup>73</sup> 3,8 % <sup>74</sup> 5 % <sup>13</sup> 7 % <sup>78</sup> 10 % <sup>67</sup> 18 % <sup>72</sup>	64 % <sup>73</sup> Éq6INH <sup>13,72,74</sup> Éq9INH <sup>67</sup> Éq12INH <sup>78</sup>
INH/RPT** (une fois par semaine)	3 mois	82 % <sup>‡69</sup> 95 % <sup>‡79</sup> 96 % <sup>‡74</sup>	1,0 % <sup>79</sup> 1,8 % <sup>74</sup> 4,9 % <sup>69</sup>	Éq2RMP/PZA <sup>79</sup> Éq6INH <sup>74</sup> Éq9INH <sup>69</sup>

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, PZA = pyrazinamide, RPT = rifapentine, Éq = équivalent à, 12INH pendant 12 mois, 9INH pendant 9 mois, 6INH pendant 6 mois, 2RMP/PZA pendant 2 mois.

\* Efficacité estimée dans le cadre d'essais contrôlés par placebo ou classés comme « ÉqNx », ou équivalents au schéma de comparaison. Les estimations présentées concernent des patients positifs au TCT lorsque ces résultats sont fournis.

† Étude chez des enfants.

‡ Halsey *et al.*<sup>75</sup> : la moitié des doses étaient prises sous supervision. Mwinga *et al.*<sup>76</sup> : traitement totalement supervisé (TPOD).

\*\* Au Canada, la RPT n'est accessible que par l'entremise du Programme d'accès spécial, voir le texte.

## VIEILLISSEMENT ET TRAITEMENT DE L'ITL

Il existe une relation reconnue entre le vieillissement et le risque d'événements indésirables, en particulier d'hépatotoxicité, pendant le traitement par l'INH. Cette relation a été constatée dans les années 1970<sup>92,93</sup> et dans des études plus récentes<sup>94,95</sup>. Dans l'une des plus anciennes études de surveillance, les décès par hépatite attribuable à l'INH n'ont été signalés que chez des personnes de plus de 35 ans<sup>93</sup>. Cette analyse bien connue, faite *a posteriori*, s'est soldée par la conception erronée que seuls les patients de moins de 35 ans devraient être traités. Cependant, le risque zéro n'existe pas, quel que soit l'âge, une hépatotoxicité ayant été signalée chez de jeunes enfants<sup>96</sup>, bien qu'elle soit rare (< 1 pour 1 000). Dans une étude récente, les taux d'hospitalisation attribuable à une hépatotoxicité causée par l'INH étaient augmentés parmi les sujets de plus de 50 ans<sup>95</sup>. Parmi les patients de 65 ans et plus, 2,6 % ont été hospitalisés à cause d'une hépatotoxicité associée à l'INH. Le plus grand risque d'hépatotoxicité s'observait chez les personnes âgées qui présentaient une comorbidité; les patients sans comorbidité qui avaient moins de 65 ans affichaient des taux faibles d'hépatotoxicité qui n'étaient pas liés à l'âge<sup>95</sup>.

Comme le montre le tableau 6, le nombre de patients traités avant que des dommages, plutôt que des bienfaits, ne se manifestent est de plus de 100 chez les moins de 35 ans, mais se situe entre 9 et 15 chez les personnes âgées.

**Les patients de moins de 65 ans sans comorbidité devraient se voir offrir le traitement contre l'ITL si leur risque est modéré ou élevé.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

Toutefois, les risques et les avantages devraient être évalués avec soin chez les personnes de plus de 65 ans, bien que le traitement puisse être raisonnable chez les personnes sans comorbidité présentant un risque élevé de réactivation. Chez les patients de tout âge, le risque de toxicité devrait être soupesé par rapport aux avantages du traitement. Chez les personnes âgées dont le risque de toxicité est plus grand, le traitement n'est indiqué que si le risque de maladie est élevé, c'est-à-dire si l'infection est récente ou si ces personnes présentent des facteurs de risque médicaux de réactivation. Par exemple, le traitement pourrait être envisagé chez un sujet de 25 ans en bonne santé sans facteur de risque de réactivation (d'après un dépistage préalable à l'embauche), mais les risques pourraient l'emporter sur les avantages si cette personne avait plutôt 45 ans. Cependant, les avantages du traitement par l'INH l'emporteront sur les risques de toxicité à tout âge chez un sujet infecté par le VIH. Un outil en ligne pourra aider le lecteur à évaluer le risque de maladie et d'événements indésirables chez un sujet (<http://www.tstin3d.com>).

**Tableau 6. Nombre estimé de sujets traités contre l'ITL par l'INH avant que le traitement ne cause des dommages, avec un risque croissant d'hépatotoxicité de l'INH (déduit d'estimations publiées de la toxicité)**

Groupe d'âge	Incidence de l'hépatotoxicité (%)	Nombre*	Intervalle de confiance à 95 %
< 20 ans	0,10	268	69-2 513
	0,20	134	35-1 256
20-34 ans	0,25	107	28-1 005
	0,5	54	14-503
35-49 ans	0,75	36	9-335
	1,0	27	7-251
	1,25	21	6-201
50-64 ans	1,50	18	5-168
	1,75	15	4-144
	2,0	13	3-126
	2,25	12	3-112
≥ 65 ans	2,5	11	3-101
	2,75	10	3-91
	3,0	9	2-84

Le risque d'hépatotoxicité augmente avec l'âge :

< 20 ans : 0,1 %-0,2 %<sup>97-103</sup>  
 20-34 ans : 0,3 %<sup>104-106</sup>  
 35-49 ans : 0,5 %<sup>104-106</sup>  
 50-64 ans : 1 %-3 %<sup>104-106</sup>  
 ≥ 65 ans : 2 %-5 %<sup>95,107,108</sup>

\* Nombre de patients à traiter avant que des dommages, plutôt que des bienfaits, ne se manifestent.

## GROSSESSE OU ALLAITEMENT ET TRAITEMENT DE L'ITL

**L'INH et la RMP sont considérées comme sûres pendant la grossesse, mais les mères devraient prendre des suppléments de pyridoxine (vitamine B6).**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

Un risque accru d'hépatotoxicité de l'INH a été signalé chez des femmes traitées au cours des 3 premiers mois suivant l'accouchement<sup>109</sup>.

**Il est donc recommandé de ne mettre en route le traitement de l'ITL que 3 mois après l'accouchement, à moins que le risque d'évolution vers la TB active soit très élevé (p. ex. infection à VIH ou infection récente).**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

L'allaitement est considéré comme sans danger chez les mères qui prennent de l'INH ou de la RMP, mais elles devraient prendre aussi des suppléments de pyridoxine (vitamine B6). Environ 3 % de la dose maternelle est excrétée dans le lait<sup>110</sup>, ce qui ne constitue pas une dose importante d'INH à laquelle le nouveau-né pourrait être exposé.

## DURÉE DU TRAITEMENT (CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH)

Dans les milieux où l'incidence de la TB active est très forte et où, par conséquent, les taux de transmission de l'infection tuberculeuse sont très élevés, les bienfaits du traitement de l'ITL par l'INH ne se poursuivent pas bien au-delà de la fin du traitement chez les personnes infectées par le VIH. Plusieurs essais ont évalué l'utilité d'un traitement prolongé par l'INH. Au Botswana, des sujets infectés par le VIH dont le TCT était positif ont été répartis au hasard dans un groupe de traitement de 36 mois par l'INH (36INH) ou de 6INH suivi d'un placebo pendant 30 mois<sup>60</sup>. Le schéma 36INH était associé à des taux substantiellement et significativement plus faibles de maladie, mais seulement chez les sujets dont le TCT était positif au départ<sup>60</sup>. Dans une deuxième étude menée en Afrique du Sud, un traitement à vie par l'INH chez des sujets infectés par le VIH dont le TCT était positif s'est avéré plus efficace que le schéma 6INH<sup>74</sup>. Toutefois, les événements indésirables étaient beaucoup plus courants et l'observance a baissé progressivement avec le temps<sup>74</sup>. Au Canada, des taux si élevés de transmission sont rares, voire inexistantes (voir : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbcan10pre/index-fra.php>).

**Un traitement par l'INH prolongé au-delà de la période standard de 9 mois n'est pas recommandé au Canada.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

## TRAITEMENT D'UNE ITL PROBABLEMENT PHARMACORÉSISTANTE

(Voir aussi le chapitre 8, La tuberculose pharmacorésistante)

La question de savoir comment traiter une ITL probablement pharmacorésistante se pose généralement pour les patients qui sont des contacts étroits d'un cas index dont la pharmacorésistance est connue. Aucun essai randomisé n'a été mené pour évaluer le traitement des contacts de sujets atteints d'une forme quelconque de TB pharmacorésistante. Par conséquent, toutes les recommandations du tableau 7 reposent sur l'opinion d'experts plutôt que sur des preuves d'efficacité.

**Tableau 7. Schémas recommandés pour les contacts d'un cas index dont la TB est pharmacorésistante**

Profil de pharmacorésistance chez le cas index	Schéma recommandé*	Qualité des preuves <sup>†</sup>
PZA et/ou EMB	9INH	1
Monorésistance à l'INH	4RMP	2
Résistance à plusieurs antituberculeux, dont l'INH	4RMP	1
Monorésistance à la RMP (sensible à l'INH)	9INH	1
TB-MR (résistance à l'INH et à la RMP)	9FQN : lévofloxacine ou moxifloxacine	4

PZA = pyrazinamide, EMB = éthambutol, INH = isoniazide, RMP = rifampicine, 9INH = INH chaque jour pendant 9 mois, 4RMP = rifampicine chaque jour pendant 4 mois, 6FQN = fluoroquinolone chaque jour pendant 6 mois.

\* Une auto-administration et une prise quotidienne sont suggérées pour tous les schémas.

<sup>†</sup> Qualité des preuves : 1 = multiples essais randomisés, 2 = un seul essai et multiples études d'observation, 4 = opinion d'experts seulement.

**En bref, les contacts des patients dont la TB est résistante à l'INH (mais pas à la RMP) devraient recevoir le schéma 4RMP.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

**Les contacts des patients dont la TB est résistante à la RMP (mais pas à l'INH) devraient recevoir le schéma 9INH.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Dans le cas des contacts des patients dont la TB est multirésistante (TB-MR), une association de fluoroquinolone (FQN) de dernière génération et de pyrazinamide (PZA) a été recommandée<sup>3</sup>. Cependant, dans deux séries de cas, on a observé des taux très élevés de toxicité et d'intolérance, en plus de taux très faibles d'achèvement du traitement avec ce schéma, possiblement à cause des effets de la PZA<sup>111,112</sup>.

**La prise quotidienne de lévofloxacine ou de moxifloxacine pendant 9 mois** *(recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)* **est recommandée**. Cette recommandation repose sur des preuves que les FQN de dernière génération sont généralement bien tolérées et peuvent remplacer adéquatement l'INH dans le traitement de la TB active<sup>113</sup>. Toutefois, la tolérabilité et l'innocuité à long terme des FQN n'ont pas encore été établies; les patients devraient en être informés et faire l'objet d'une surveillance étroite des événements indésirables.

Les contacts que l'on présume être infectés par une souche de TB-MR devraient être bien renseignés au sujet des symptômes et des signes de la TB et savoir qu'ils doivent se faire évaluer immédiatement par un médecin si des symptômes se manifestent. Comme l'information sur l'efficacité du traitement préventif chez les personnes probablement infectées par une souche de TB-MR demeure limitée, les contacts devraient être suivis de près pendant les 2 années suivant le moment où l'infection a été contractée.

Les contacts de cas de TB-MR qui n'acceptent pas le traitement préventif de la TB, ne le tolèrent pas ou ne sont soumis à aucun traitement de ce type (parce que l'isolat du cas source est résistant à tous les médicaments de première et de deuxième intention) devraient faire l'objet d'un suivi rigoureux pendant une période de 2 ans (p. ex. à 6, 12 et 24 mois) visant à détecter tout signe et symptôme de maladie active.

## TRAITEMENT EN CAS DE NÉPHROPATHIE OU D'HÉPATOPATHIE

Il n'est pas nécessaire d'ajuster le traitement de l'ITL par l'INH ou la RMP en cas d'insuffisance rénale<sup>2,3</sup>.

Un léger dysfonctionnement hépatique est une contre-indication relative du traitement par l'INH. Chez les patients affichant un tel dysfonctionnement, la RMP pourrait être préférable à l'INH à cause de sa plus faible hépatotoxicité dans les essais randomisés<sup>13,68</sup> et les études d'observation<sup>83,84</sup>. Chez les patients présentant un grave dysfonctionnement hépatique, l'INH, la RMP et la RPT devraient être bannis. On peut avoir plutôt recours à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine administrée quotidiennement pendant 9 mois vu les preuves que ces agents peuvent remplacer l'INH dans le traitement de la TB active<sup>113</sup>; leur efficacité contre l'ITL n'a toutefois pas été établie. Généralement, ces agents sont très bien tolérés, bien que, dans un rapport récent, leur usage ait été associé à une incidence de l'hépatotoxicité d'environ 4 pour 100 000<sup>114</sup>.

## SUIVI ET SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT DE L'ITL

Dans le cas des patients qui suivent un traitement auto-administré de l'ITL, on ne devrait prescrire que le nombre de doses nécessaires pour 1 mois. Des exceptions sont possibles, par exemple pour les patients qui voyagent<sup>2,3</sup>.

Le suivi pendant le traitement de l'ITL a deux objectifs principaux : (i) la détection et la prise en charge précoces des événements indésirables; et (ii) la surveillance et l'amélioration de l'observance. Les pratiques varient considérablement, mais un contact mensuel avec les patients est recommandé, du moins par téléphone si ce n'est en personne<sup>2,3</sup>. La surveillance du bilan hépatique est controversée, mais l'opinion consensuelle des experts est présentée au tableau 8 (toutes les recommandations du tableau 8 sont conditionnelles, reposant sur l'opinion d'experts, donc sur des preuves d'une qualité très faible). Si les concentrations de transaminases hépatiques sont plus de cinq fois supérieures à la limite supérieure de la normale (ou plus de trois fois si des symptômes sont présents), le schéma de traitement de l'ITL devrait être interrompu. (Des suggestions détaillées pour la prise en charge des événements indésirables sont présentées au chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active.)

L'observance peut être surveillée de plusieurs façons. Il est bien connu que les rapports faits par les patients eux-mêmes ne sont pas fiables, tout comme l'évaluation des dispensateurs de soins de santé<sup>115</sup>. Le décompte des comprimés est un peu plus fiable, mais rien n'empêche un patient de jeter un comprimé plutôt que de l'avalier. Des tests urinaires peuvent être effectués pour détecter la présence de métabolites de l'INH ou de la RMP. Les dispositifs qui permettent de savoir lorsqu'un comprimé est retiré de la bouteille sont les plus fiables<sup>116,117</sup>, mais ils sont coûteux; des dispositifs simples et fiables sont actuellement mis au point. Pour l'heure, il n'existe pas de moyen parfait pour surveiller l'observance.

On a constaté de grandes différences dans les taux d'achèvement du traitement de l'ITL d'un programme à l'autre. Ceux dont les taux sont élevés axent les soins sur les patients, exercent un suivi étroit, en plus de rappeler souvent aux patients l'importance du traitement et de les encourager à le poursuivre jusqu'au bout<sup>3</sup>.

Bien qu'ils soient rares, des cas d'hépatotoxicité sévère nécessitant une greffe ou menant au décès sont survenus pendant le traitement de l'ITL par l'INH<sup>118</sup>. Il est donc recommandé que les patients traités par l'INH se voient remettre un plan d'action clair par écrit, y compris les numéros de téléphone des personnes-ressources, au cas où des symptômes se manifesteraient. Ce plan, que le dispensateur de soins devrait passer en revue avec le patient et dont il devrait souligner l'importance, devrait recommander aux patients de communiquer *immédiatement* avec leur dispensateur de soins s'ils présentent des symptômes tels que de l'anorexie, des nausées, des vomissements, une gêne abdominale, une fatigue inexplicable, une coloration foncée de l'urine, un ictère scléral ou un ictère généralisé. S'ils ne peuvent pas communiquer avec leur dispensateur de soins, ils devraient cesser la prise d'INH jusqu'à ce qu'ils subissent une évaluation. Celle-ci devrait comprendre un examen physique et un dosage des transaminases sériques et de la bilirubine.

**Tableau 8. Calendrier de suivi suggéré pour les patients qui reçoivent le schéma 9INH contre l'ITL\***

(Recommandations conditionnelles, reposant sur des preuves de très faible qualité)

Mesures	Début du traitement	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	7 mois	8 mois	9 mois
Évaluation médicale	X	X	X	Au besoin	X	Au besoin	X	Au besoin	X	Au besoin
Appel téléphonique au patient				X		X		X		X
Évaluation de l'observance		X	X	Au besoin	X	Au besoin	X	Au besoin	X	Au besoin
Radiographie pulmonaire	X									
<b>Bilirubine, transaminases</b>										
Âge < 35 ans	Si suspicion clinique d'hépatopathie	Au besoin	Au besoin	Au besoin	Au besoin	Au besoin	Au besoin	Au besoin	Au besoin	Au besoin
Âge de 35-50 ans	X	X	Au besoin		Au besoin		Au besoin		Au besoin	X
Âge > 50 ans ou autres facteurs de risque <sup>†</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

\* Le calendrier est celui utilisé avec le schéma 9INH. Si un autre schéma est employé, suggérer le même calendrier jusqu'à la fin du traitement. Toutes les recommandations du tableau reposent sur l'opinion d'experts.

<sup>†</sup> Ce sont la grossesse ou les 3 premiers mois de la période postpartum, des antécédents d'hépatite induite par des médicaments, une cirrhose évolutive ou une hépatite évolutive chronique toutes causes confondues, l'hépatite C, l'hépatite B avec des concentrations de transaminases anormales, la consommation quotidienne d'alcool ou un traitement concomitant par d'autres médicaments hépatotoxiques (p. ex. méthotrexate). L'infection à VIH n'est pas un facteur de risque indépendant de l'hépatite induite par des médicaments.

## CONSIGNATION DU TRAITEMENT DE L'ITL

Le médicament, sa dose, l'intervalle d'administration (une fois/jour, 2 fois/semaine, 3 fois/semaine), le mode d'administration (sous observation directe ou auto-administré), la date du début et de la fin du traitement et le nombre total de doses prises devraient être consignés.

## SUIVI APRÈS LE TRAITEMENT DE L'ITL ET PRISE EN CHARGE APRÈS UNE RÉEXPOSITION

Un suivi régulier n'est pas nécessaire une fois le traitement de l'ITL achevé. Si un patient refuse le traitement ou ne s'y soumet pas jusqu'au bout, il devrait recevoir de l'information précise au sujet des principaux symptômes de la TB active et être avisé de revenir pour une évaluation si ces symptômes se manifestent. La radiographie pulmonaire régulière est très peu efficace et n'est pas recommandée (voir le chapitre 3, Le diagnostic de la tuberculose active et la pharmacorésistance).

Si les patients sont réexposés par suite d'un contact avec un cas de TB active contagieuse, la répétition des tests visant à déceler l'ITL n'a plus aucune utilité (« positif une fois = positif toujours »<sup>119</sup>).

Chez les personnes immunocompétentes, les données montrent qu'un premier épisode d'infection tuberculeuse confère une protection d'environ 80 % contre l'apparition de la maladie après une réexposition<sup>120</sup>. Cette protection est similaire à celle obtenue après un traitement de 9 mois par l'INH<sup>71</sup>.

**Par conséquent, un deuxième cycle de traitement de l'ITL n'est pas recommandé, même si la réexposition était intense ou étroite, et même si le cas était pharmacorésistant.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)*

**Toutefois, s'il y a des doutes à savoir si le premier cycle de traitement de l'ITL a été suivi comme il se doit, il peut être prudent de recommander au patient de suivre un nouveau traitement complet contre l'ITL.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)*

Chez les personnes immunodéprimées, par exemple celles infectées par le VIH ou les très jeunes enfants (de moins de 5 ans), la protection qu'aurait pu conférer une infection tuberculeuse antérieure pourrait être nulle.

**Il est donc recommandé d'envisager un deuxième cycle de traitement de l'ITL chez ces personnes.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)*



Cependant, cette recommandation ne repose pas sur des preuves publiées indiquant qu'un tel traitement est efficace, et les experts ne s'entendent pas tous quant aux bienfaits du retraitement de l'ITL après une réexposition. D'autres facteurs devraient être pris en compte : le patient tolérerait-il bien le traitement antérieur? Quelle est la probabilité qu'il se conforme à un autre cycle de traitement? Quelles seront les conséquences probables du développement d'une TB active sur la santé publique?

## LE TRAITEMENT DE L'ITL CAUSE-T-IL UNE PHARMACORÉSISTANCE?

Cette question est souvent posée, en particulier avec une population dont les taux d'achèvement du traitement de l'ITL étaient faibles dans le passé. Une revue systématique de 13 essais randomisés a révélé que le taux de maladie causée par des souches résistantes à l'INH était un peu, mais pas significativement, plus élevé dans les groupes qui avaient reçu l'INH que dans ceux ayant reçu un placebo<sup>121</sup>. Dans un essai publié ultérieurement mené auprès de personnes infectées par le VIH, les sujets du groupe ayant reçu de l'INH pendant 36 mois affichaient un taux de TB résistante à l'INH comparable à celui du groupe ayant reçu de l'INH pendant 6 mois<sup>60</sup>. De même, lors d'une vaste étude de cohorte réalisée aux États-Unis, les chercheurs n'ont observé aucune résistance accrue à l'INH, simplement parce que l'INH ne permettait pas de prévenir la TB résistante à l'INH<sup>122</sup>. Dans toutes les études, la maladie se développait plus fréquemment chez ceux qui n'avaient pas achevé le traitement par l'INH; par conséquent, les preuves montrent de façon constante que le traitement de l'ITL par l'INH, même si la prise n'est pas conforme au calendrier, ne cause pas l'émergence d'une résistance. Bien entendu, les cas de TB active étaient soigneusement exclus de toutes ces études avant le début de la monothérapie par l'INH.

## INDICATEURS DE PROGRAMME

Dans un programme idéal de traitement de l'ITL, le pourcentage d'acceptation du traitement sera d'au moins 80 % parmi les personnes atteintes d'une ITL chez lesquelles le traitement est indiqué, et au moins 80 % des personnes qui commencent le traitement prendront le nombre requis de doses<sup>2,3</sup>.

■ ■ ■

## RÉFÉRENCES

1. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1969;17:28-106.
2. Long R. et E. Ellis (dir.). *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6<sup>e</sup> édition, Ottawa, Association pulmonaire du Canada, Agence de la santé publique du Canada, Section de la lutte antituberculeuse, 2007.
3. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
4. Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011.
5. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-49.
6. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1 – infected adults from communities with low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80.
7. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320(9):545-50.
8. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid organ transplant: incidence risk factors, and clinical characteristics in RESITRA (Spanish network of infection in transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1657-65.
9. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61(2):211-15.
10. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63(9):1278-86.
11. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. *Mycobacterium tuberculosis* in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):374-76.
12. Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, Mendelson MH, Neibart E, Miller C. Tuberculosis in liver transplant patients. *Transplantation* 1994;58(3):301-306.
13. Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
14. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1460-62.
15. Malhotra KK, Parashar MK, Sharma RK, et al. Tuberculosis in maintenance haemodialysis patients. Study from an endemic area. *Postgrad Med J* 1981;57(670):492-98.

16. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979;67(4):597-602.
17. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68(1):59-65.
18. Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP. Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA* 1974;229(7):798-800.
19. Greenway C, Palayew M, Yansouni C, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2011.
20. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.
21. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle* 1966;47:308.
22. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees: a five-year surveillance study. *Am Rev Resp Dis* 1988;137:805-809.
23. Grzybowski S, McKinnon NE, Tutters L, Pinkus G, Philipps R. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1966;93:352-60.
24. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Resp Dis* 1971;104:605-608.
25. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-1104.
26. Brassard P, kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):717-22.
27. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):529-33.
28. Silwer H, Oscarsson PN. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. *Acta Med Scand* 1958;161(Suppl 335):1-48.
29. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87(4):574-79.
30. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):19-26.
31. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99(2):131-37.
32. Lonroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:289.
33. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenway C, Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(5):498-505.
34. Comstock GW. Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 1975;101:263-382.
35. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(11):942-51.

36. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42.
37. Lin H, Ezzati M, Murray M. Tobacco Smoke, Indoor Air Pollution and Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine* 2007;4(1):e20.
38. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(11):942-51.
39. Horwitz O, Wilbek E, Erickson PA. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. *Bull Wld Hlth Org* 1969;41:95-113.
40. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the US Navy: its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:572-80.
41. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation* 2002;74(6):892-95.
42. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exper Immunol* 2010;161(1):1-9.
43. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):756-61.
44. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* 2009;61(3):300-304.
45. Brassard P, Duissa S, kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-78.
46. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003;16(1):38-44.
47. Christopoulos AI, Diamntopoulos AA, Dimopouloa PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrol* 2009;10:36.
48. Hadzibegovic DS, Maloney SA, Cookson S, Oladele A. Determining TB rates and TB case burden for refugees. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(4):409-14.
49. Cain KP, Benoit SR, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 2008;300(4):405.
50. Agence de la santé publique du Canada. *Le diabète au Canada : Rapport du Système national de surveillance du diabète, 2008*, Ottawa, ASPC, 2009.
51. Creatore MI, Moineddin R, Booth G, et al. Age- and sex-related prevalence of diabetes mellitus among immigrants to Ontario, Canada. *CMAJ* 2010;182(8):781-789.
52. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLOS Med* 2008;5(7):e152.
53. Baker MA, Harris AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med* 2011;9:81.

54. Kamboj M, Sepkowitz K. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42(11):1592-95.
55. Feld 1, Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974;33(3):850-58.
56. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976;136(1):67-70.
57. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB): a systematic review. *BMC Public Health* 2009;9:450.
58. Lonnroth K, Castro G, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care and social development. *Lancet* 2010;375(9728):1814-29.
59. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD000171.
60. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. A randomized placebo-controlled trial of 6 versus 36 months isoniazid tuberculosis preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana. *Lancet* 2011;377:1588-98.
61. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997;337(5):315-20.
62. Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, Mellon LR, Johnson WD, Pape JW. No effect of isoniazid prophylaxis for PPD-negative HIV-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:305-307.
63. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull Wld Hlth Org* 1982;60(4):555-64.
64. Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000;283(11):1445-50.
65. Mohammad A, Myer L, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Essai contrôlé randomisé de la chimiothérapie préventive à l'isoniazide chez des adultes d'Afrique du Sud atteints d'une forme avancée de maladie VIH. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1114.
66. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
67. Alfaro EM, Serna E, Solera J, et al. Compliance, tolerance and efficacy of a short course of chemoprophylaxis for tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 98;111:4014.
68. Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse events with 4 months rifampin or 9 months isoniazid as therapy for latent TB infection: results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:689-97.
69. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifampin and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365(23).

70. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4- month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715.
71. Comstock, GW. Combien faut-il d'isoniazide pour prévenir la tuberculose chez les adultes immunocompétents? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847-50.
72. Rivero A, Lopez-Cortes L, Castillo R, et al. Randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(6):287-92.
73. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997;337(12):801-808.
74. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365(1):11-20.
75. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
76. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
77. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):445-49.
78. Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, et al. Assessment of two chemoprophylaxis regimens for tuberculosis in HIV-infected patients. *Med Clin (Barc)* 2000;115:161-5.
79. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):922-26.
80. Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006418.
81. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001363.
82. 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):670-76.
83. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1863-70.
84. 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.
85. Lecoeur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventative therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1189-93.

86. Medinger A. Death associated with rifampin and pyrazinamide 2-month treatment of latent *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 2002;121:1710-12.
87. Centers for Disease Control. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection – New York and Georgia, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(15):289-91.
88. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in the American Thoracic Society/CDC recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(34):733-35.
89. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(31):735-39.
90. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children HIV: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2007;334:136.
91. 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.
92. Garibaldi RA, Drustan RE, Ferebee SH, Gregg MB. Isoniazid-associated hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:357-65.
93. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991-1001.
94. Salpeter SR. Fatal isoniazid-induced hepatitis. Its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560-64.
95. Smith BM, Schwartzman K, Bartlett G, Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. *Can Med Assoc J* 2011;183(3):E173.
96. Devrim I, Olukman O, Can D, Dizdärer C, Turkey I. Risk factors for isoniazid hepatotoxicity in children with latent TB and TB: difference from adults. *Chest* 2010;137(3):737-38.
97. Wu Ss, Chao CS, Vargas JH, et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplant centers. *Transplantation* 2007;84(2):173-79.
98. Palusci VJ, O'Hare D, Lawrence RW. Hepatotoxicity and transaminase measurement during isoniazid chemoprophylaxis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(2):144-48.
99. Nakajo MM, Roa M, Steiner P. Incidence of hepatotoxicity in children receiving isoniazid chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):649-50.
100. Spyrisis P, Sinaniotis C, Papadea I, Oreopoulos L, Hadjiyiannis S, Papadatos C. Isoniazid liver injury during chemoprophylaxis in children. *Arch Dis Child* 1979;54(1):65-7.
101. Litt IF, Cohen MI, McNamara H. Isoniazid hepatitis in adolescents. *J Pediatr* 1976;89(1):133-35.
102. Beaudry PH, Brickman HF, Wise MB, MacDonald D. Liver enzyme disturbance during isoniazid chemoprophylaxis in children. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(5):581-84.

103. Hsu KH. Isoniazid in the prevention and treatment of tuberculosis. A 20-year study of the effectiveness in children. *JAMA* 1974;229(5):528-33.
104. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128(1):116-23.
105. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281(11):1014-18.
106. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:443-47.
107. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med* 1985;23:1483-87.
108. Stead WW, To T, Harrison RW, Abraham JH. Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;107:843-45.
109. Franks A, Binkin NJ, Snider DE, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum hispanic patients. *Public Health Rep* 1989;104(2):151-55.
110. Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144:589-90.
111. Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventative therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997;24:1264-65.
112. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multi-drug-resistant tuberculosis. *Can Med Assoc J* 2002;167:131-36.
113. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(3):273-80.
114. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN, the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *Can Med Assoc J* 2012;184(14):1565-70.
115. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails: a social behavioural account of patient adherence. *Am Rev Resp Dis* 1993;147:1311-20.
116. Besch CL. Compliance in clinical trials. *AIDS* 1995;9(1):1-10.
117. Mason BJ, Matsuyama JR, Jue SG. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control. *Diabetes Educ* 1995;21(1):52-7.
118. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid associated deaths in one state. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:700-705.
119. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):15-21.
120. Menzies D. Issues in the management of contacts of patients with active pulmonary tuberculosis. *Can J Public Health* 1997;88(3):197-201.



121. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):744-51.
122. Nolan CM, Aitken ML, Elarth AM, Anderson KM, Miller WT. Active tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis of Southeast Asian refugees. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:431-36.