

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Usage de la rifapentine pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction du médicament



Usage de la rifapentine pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente

Rapport rédigé par

Éric Plante

Isabelle Dufort

Julien Baril

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Sous la direction de

Sylvie Bouchard

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique – Usage optimal des médicaments – Protocole médical national et ordonnance (CEC-UOM-PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 septembre 2019.
Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Éric Plante, Ph. D.
Isabelle Dufort, Ph. D.
Julien Baril, M. A.

Collaborateurs internes

Jean-Marc Daigle, B. Sc., M. Sc.
Philippe Giguère, doctorant (pharmacie)
Benoit Laffont, Ph. D.
Marie-Claude Aubin, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.,

avec la collaboration de
Madeleine Fex, révision linguistique
Traductions à la page, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85697-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage de la rifapentine pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente. Rapport rédigé par Éric Plante, Isabelle Dufort et Julien Baril. Québec, Qc : INESSS; 2019. 111 p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Les lecteurs externes du présent rapport sont :

D^{re} Noémie Savard, médecin conseil, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Direction régionale de santé publique

D^{re} Stéphanie Langevin, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Notre-Dame

Une troisième personne désirant l'anonymat a également participé à la lecture externe.

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

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

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

Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin, Certification du Collège des médecins de famille du Canada

Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

D^{re} Catherine Hamel, omnipraticienne, CLSC Châteauguay

Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Clinique médicale Désy

Simon Lessard, pharm.D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

D^r Howard Margolese, médecin spécialiste, Université McGill

David Buetti, membre citoyen

Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^{re} Nadine Sicard, médecin conseil à la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

D^r Jean-François Proulx, médecin conseil à la Direction de la santé publique de la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik

Carry Ribbery, agente de liaison chez Sanofi-Avantis concernant les produits d'importation

Déclaration d'intérêts

Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Noémie Savard : membre de l'équipe de travail qui vise l'introduction de la rifapentine, en combinaison avec l'isoniazide, comme option de traitement à court terme au Nunavik

Lecteur externe anonyme : chercheur principal d'études portant sur le traitement de l'infection tuberculeuse latente et collaborateur de la dernière édition des Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION	1
1. LA RIFAPENTINE.....	4
1.1. Pharmacocinétique	4
1.2. Disponibilité au Canada et à l'international	5
2. MÉTHODOLOGIE.....	6
2.1. Questions d'évaluation	6
2.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques	8
2.3. Sélection des documents	9
2.4. Évaluation de la qualité méthodologique.....	11
2.5. Extraction.....	12
2.6. Analyse et synthèse	12
2.7. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle.....	16
2.8. Validation	17
2.9. Respect de la confidentialité et du code d'éthique	17
2.10. Prévention, déclarations et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	17
3. DESCRIPTION DES PUBLICATIONS	19
3.1. Aspects pharmacologiques	19
3.2. Aspects cliniques.....	21
3.3. Aspects sociaux.....	22
3.4. Aspects économiques	23
4. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES	24
4.1. Prévention d'apparition d'une tuberculose active.....	25
4.2. Achèvement du traitement.....	31
4.3. Arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables	40
4.4. Survenue d'effets indésirables	46
4.5. Hépatotoxicité	52
4.6. Effets indésirables graves de niveau 3 et 4.....	56
4.7. Hospitalisation en raison d'effets indésirables	59
4.8. Réaction systémique au médicament	60
4.9. Sommaire des études enregistrées.....	62
5. ASPECTS CLINIQUES.....	64
5.1. Options de traitement de l'ITL	64
5.2. Régime thérapeutique	66

5.3. Posologie	66
5.4. Précautions et contre-indications	67
5.5. Effets indésirables	70
6. ASPECTS SOCIAUX	73
6.1. Barrières à l'adhésion et à l'achèvement du traitement	73
6.2. Stratégies pour favoriser l'adhésion et l'achèvement du traitement.....	85
7. ASPECTS ÉCONOMIQUES.....	89
7.1. Efficience documentée dans la littérature	89
7.2. Coûts, au Canada, des différents schémas de traitement possibles de l'ITL	89
7.3. Impact budgétaire du traitement de l'ITL	91
DISCUSSION.....	97
Bilan des principaux constats.....	97
Forces et limites de l'évaluation	99
Impact sur la recherche.....	101
Impact sur la pratique clinique	102
CONCLUSION	103
RÉFÉRENCES	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Nombre d'épisodes de tuberculose, par population, au Québec, 2012-2015	2
Tableau 2	Modèle de recherche PICO appliqué aux questions sur l'efficacité, l'adhésion, l'innocuité et l'efficience du traitement de l'ITL par la rifapentine	9
Tableau 3	Modèle de recherche PIPOH appliqué aux questions d'évaluation sur l'aspect clinique	10
Tableau 4	Modèle de recherche SPICE appliqué aux questions sur les aspects sociaux concernant l'adhésion au traitement de l'ITL	11
Tableau 5	Critères d'appréciation de la preuve scientifique	14
Tableau 6	Appréciation globale du niveau de preuve scientifique	15
Tableau 7	Sommaire des résultats des méta-analyses des revues systématiques sur l'efficacité des schémas de traitement au regard de la prévention de l'apparition d'une TB active	30
Tableau 8	Sommaire des résultats des méta-analyses des revues systématiques sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL, selon le schéma de traitement	39
Tableau 9	Sommaire des revues systématiques sur l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables des schémas de traitement de l'ITL	45
Tableau 10	Sommaire des RS au regard de la survenue des effets indésirables des schémas de traitement	51
Tableau 11	Comparaison des coûts de chacun des schémas de traitement de l'ITL (chez les adultes)	90
Tableau 12	Comparaison des coûts de chacun des schémas de traitement de l'ITL (chez les enfants)	91
Tableau 13	Impact budgétaire portant sur l'ensemble des populations (population du Nunavik, population carcérale et personnes en situation d'itinérance), selon les traitements de l'ITL et selon différents scénarios	96

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard de la prévention d'apparition de la TB	25
Figure 2	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TOD et le 9INH en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL	32
Figure 3	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TOD et le 4RIF en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL	33
Figure 4	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TOD et le 9INH-2s en TOD au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL	34
Figure 5	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TAA et le 9INH en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL	37
Figure 6	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables	41
Figure 7	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 4RIF au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables	42
Figure 8	Résultats de la méta-analyse comparant la survenue d'effets indésirables du 3HP et du 9INH	48

Figure 9	Résultats de la méta-analyse comparant la survenue d'effets indésirables du 3HP et du 4RIF	49
Figure 10	Résultats de la méta-analyse comparant l'hépatotoxicité associée au 3HP et au 9INH	53
Figure 11	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 4RIF au regard de l'hépatotoxicité	54
Figure 12	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard de la survenue d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4.....	57
Figure 13	Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard du risque d'une réaction systémique au médicament.....	61
Figure 14	Résultats de la méta-analyse comparant les schémas de traitement courts et longs.....	83
Figure 15	Résultats de la méta-analyse comparant les schémas de traitement en TOD et les schémas de traitement en TAA.....	84
Figure 16	Population répartie selon les villages nordiques en 2018.....	92
Figure 17	Population carcérale, par région, en 2017-2018.....	94
Figure 18	Nombre de personnes en situation d'itinérance, par région, en 2018	95

RÉSUMÉ

Introduction

La tuberculose (TB), une maladie infectieuse et contagieuse, est causée principalement par *Mycobacterium tuberculosis*. Elle se présente généralement par une atteinte pulmonaire et bien qu'elle soit curable, elle domine les causes de mortalité d'origine infectieuse à l'échelle mondiale. Les personnes exposées qui ne développent pas une TB active peuvent être porteuses d'une forme latente. En absence d'un traitement approprié, une réactivation peut se produire chez environ 5 % à 10 % des personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente (ITL) [OMS, 2015]. Des éclosions de TB se sont produites au Québec chez les Inuits du Nunavik habitant en régions éloignées et isolées, chez des personnes en situation de marginalisation dans la population urbaine, dans la population carcérale et chez les nouveaux immigrants et réfugiés. La rifapentine, en combinaison avec l'isoniazide, est utilisée pour le traitement de l'ITL dans certains pays, dont les États-Unis. Or, au Canada, la rifapentine n'est pas commercialisée et son importation constitue une mesure exceptionnelle. Au Québec, des options de traitement sont actuellement utilisées, dont l'isoniazide et la rifampine, ce qui soulève des questions sur la pertinence du recours à un produit importé, tel que la rifapentine.

Pour l'éclairer dans sa décision d'importer ou non la rifapentine dans un contexte de gestion active de TB au Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de produire un état des connaissances sur la rifapentine pour traiter l'ITL dans des populations à risque de développer une TB active.

Méthodologie

Conformément aux normes de l'INESSS, une revue systématique avec méta-analyses a été réalisée dans le but d'obtenir une meilleure connaissance de l'efficacité, de l'adhésion et de l'innocuité du schéma de traitement qui combine la rifapentine et l'isoniazide, administré 1 fois par semaine pendant 3 mois (3HP), en comparaison avec les autres schémas de traitement recommandés pour le traitement de l'ITL. À ceci s'ajoutent une revue des barrières et des stratégies à l'adhésion au traitement, une revue des lignes directrices et des recommandations de bonnes pratiques cliniques dans le contexte de l'ITL, une revue des études cliniques enregistrées en cours ainsi qu'une estimation des coûts du 3HP en comparaison avec ceux des schémas usuels disponibles au Québec.

La recherche de la littérature scientifique a été effectuée dans les quatre bases de données suivantes : MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) et Evidence-Based Medical Reviews ou EBMR (Ovid). La période couverte commence à la date de création des bases de données jusqu'à novembre 2018, en français et en anglais. De plus, une veille documentaire a été effectuée jusqu'en août 2019. La bibliographie des articles sélectionnés a aussi été consultée pour y repérer d'autres publications pertinentes. Les méta-analyses ont été faites à partir de données agrégées en utilisant un modèle de

régression logistique à effet aléatoire pour tenir compte de la variabilité entre les études et dans une même étude. Tous les résultats ont été résumés sous la forme d'une synthèse thématique. L'énoncé de preuve a été évalué par paramètre d'intérêt et, lorsque possible, par population.

Résultats

L'analyse des données scientifiques ne montre aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et les autres traitements recommandés au Québec et au Canada pour prévenir une TB active chez des personnes atteintes d'une ITL. Selon les analyses, les personnes prenant le 3HP en thérapie en observation directe (TOD) terminent leur traitement 30 % plus souvent que celles prenant le schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois (9INH) en thérapie autoadministrée (TAA). Toutefois, la différence entre l'adhésion au 3HP en TOD et l'adhésion au schéma de traitement composé de rifampine en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 4 mois (4RIF) en TAA n'est pas statistiquement significative. Les résultats révèlent que le 3HP provoque une réaction associée à l'hépatotoxicité chez 70 % moins de sujets que le 9INH, alors que s'il est comparé au 4RIF, aucune différence statistiquement significative n'est observée. De plus, bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif, le nombre d'effets indésirables mineurs tend à être plus élevé suite à l'amorce du 3HP qu'à celle du 9INH ou du 4RIF, en raison d'une hypersensibilité plus marquée. En outre, les résultats montrent que, bien que ces événements soient rares, un plus grand nombre de réactions systémiques au médicament est rapporté chez les personnes ayant reçu le 3HP que chez celles ayant reçu le 9INH. Quant aux effets indésirables graves de niveau 3 et 4 et à l'hospitalisation attribuable aux effets indésirables, bien que ces événements soient rares et ne soient pas statistiquement significatifs, ils ont été plus importants avec le 3HP qu'avec le 9INH. Enfin, les résultats semblent indiquer qu'il y a un taux d'arrêt du traitement, en raison des effets indésirables, plus élevé chez les personnes qui ont pris le 3HP que chez celles qui ont pris le 9INH ou le 4RIF. Toutefois cette différence n'est pas statistiquement significative.

La revue systématique de l'INESSS concernant les bonnes pratiques cliniques dans le traitement de l'ITL révèle que la majorité des organismes recommandent d'administrer le 3HP chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans pour traiter l'ITL. Certains guides de pratique clinique (GPC) proposent dorénavant l'administration du 3HP en TAA également, jusque-là recommandé uniquement en TOD. Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, les principales barrières à l'adhésion au traitement sont rencontrées chez les personnes en situation de marginalisation et d'itinérance et sont principalement dues à la durée du traitement. Dans la majorité des situations étudiées, les traitements de courte durée et l'administration en TOD favorisent une meilleure adhésion au traitement. Les interventions sociales, l'information et la sensibilisation ainsi qu'une prise en charge tenant compte du contexte culturel semblent aussi influencer positivement le taux d'achèvement des traitements de l'ITL.

Les analyses d'impact budgétaire ont été réalisées selon la perspective des établissements seulement, où seul le coût en médicaments a été considéré. Il ressort des analyses qu'en raison de son coût plus élevé, le 3HP a un plus grand impact budgétaire que le 4RIF relativement aux trois populations québécoises analysées, soit les Inuits du Nunavik, les personnes incarcérées et celles en situation de marginalisation, mais il a un impact budgétaire moindre que le 9INH.

Conclusions

Les résultats exposés dans le présent état des connaissances confirment que le 3HP en TOD apporte plus d'avantages que le 9INH en TAA, principalement au regard de l'adhésion au traitement et du risque d'hépatotoxicité. Par ailleurs, les travaux de l'INESSS ajoutent à la littérature scientifique une revue systématique comprenant de nouvelles comparaisons entre le 3HP et le 4RIF quant aux profils d'adhésion et d'innocuité. Toutefois, l'absence de différence significative entre ces groupes est peu concluante et de nouvelles études de bonne qualité méthodologique comparant directement le 3HP et le 4RIF seraient nécessaires pour renforcer la fiabilité de ces résultats. En considérant l'état actuel des connaissances scientifiques, le 3HP pour traiter l'ITL dans des populations à risque comme les Inuits du Nunavik, les personnes incarcérées et celles en situation de marginalisation pourrait offrir une nouvelle option thérapeutique pour prévenir l'apparition d'une TB active. Toutefois, en attendant de nouvelles études de bonne qualité méthodologique qui infirmeront ou confirmeront que le 3HP présente davantage de risques d'effets indésirables graves que les autres schémas de traitement, la décision de recourir ou non au 3HP devrait se prendre en considérant les bénéfices et les risques en fonction des caractéristiques des populations ciblées. En conclusion, les travaux réalisés devraient éclairer le MSSS et les milieux de soins dans leur décision d'importer ou non la rifapentine pour traiter une ITL, en combinaison avec l'isoniazide.

SUMMARY

Use of rifapentine in the treatment of latent tuberculosis infection

Introduction

Tuberculosis (TB), an infectious and contagious disease mainly caused by *Mycobacterium tuberculosis*, usually presents as pulmonary damage. Although curable, TB is one of the main causes of deaths attributed to infection worldwide. People who are exposed to a TB case but do not develop active TB may have latent TB infection (LTBI). Without appropriate treatment, reactivation may occur in approximately 5% to 10% of LTBI cases [WHO, 2015]. In Quebec, TB outbreaks have occurred among Inuit populations living in remote and isolated regions in Nunavik, persons in a situation of marginalisation in urban settings, prison inmates and new immigrants and refugees. Rifapentine is used in combination with isoniazid to treat LTBI in some countries, including the United States. However, rifapentine is not marketed in Canada and is only imported on an exceptional basis. Treatment options such as isoniazid and rifampin are currently used in Quebec, and this raises questions about the relevance of using an imported product such as rifapentine.

In order to make an informed decision on whether it should import rifapentine for preventing onset of active TB in people with LTBI who are at risk of developing active TB in Quebec, the ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) tasked the Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) with producing a state of knowledge report on the use of rifapentine to treat LTBI in populations at risk of developing active TB.

Methodology

In accordance with the INESSS's standards, a systematic review with meta-analyses was performed in order to expand knowledge of the efficacy, adherence and safety of a treatment regimen combining rifapentine and isoniazid, administered once weekly for 3 months (3HP), versus other regimens recommended for LTBI. Other topics reviewed included barriers to LTBI treatment adherence and compliance strategies, guidelines and recommendations for good clinical practices in LTBI management, and registered clinical studies underway. A cost estimate for 3HP, compared to costs for the usual treatment regimens available in Quebec, was also carried out.

Three databases – MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) and Evidence-Based Medical Reviews or EBM (Ovid) – were used for scientific literature searches in French and English, extending from the database creation date to November 2018, with current awareness done until August 2019. The bibliography of each article selected was also consulted, to identify other relevant papers. Meta-analyses were conducted using aggregate data, based on a randomized logistic regression model that would reflect variability within each study and between studies. All results were summarized by theme. Statements of evidence were assessed by outcome and when possible by study population.

Results

Analysis of scientific data revealed no statistically significant difference between 3HP and the other treatment regimens recommended in Quebec and Canada for preventing active TB in LTBI cases. These analyses revealed that people taking 3HP under directly observed therapy (DOT) completed their treatment 30% more often than did those taking isoniazid as monotherapy once daily for 9 months (9INH) under self-administered therapy (SAT). The difference in adherence between the two treatment regimens – 3HP under DOT and rifampin as monotherapy once daily for 4 months (4RIF) under SAT – is not statistically significant, however. The results reveal that 3HP induces a hepatotoxicity-related reaction in 70% fewer subjects than did 9INH, while the difference in a comparison to 4RIF was not statistically significant. The number of mild or moderate adverse events – while not statistically significant – also tended to be higher after 3HP was initiated, versus 9INH or 4RIF, due to a more pronounced hypersensitivity. Results also demonstrate that, while these events are rare, 3HP recipients had a higher reported systemic drug reactions count than did 9INH recipients. Severe stage 3 and 4 adverse effects, and hospitalisation due to adverse effects, were rare and not statistically significant, but the incidence was greater with 3HP than with 9INH. Finally, the results appear to show a higher treatment discontinuation rate due to adverse effects among patients given 3HP versus 9INH or 4RIF. This difference, however, is not statistically significant.

The systematic review for good clinical practices in LTBI treatment, carried out by INESSS, revealed that most organisations recommend administering 3HP to adults and children more than two years of age, to treat LTBI. Some clinical practice guidelines (CPG) suggest that 3HP can be self-administered going forward, whereas the previous recommendation was solely for DOT. Based on the current state of scientific knowledge, the key barriers to treatment adherence are found in marginalised and homeless populations, the main reason being treatment duration. In most situations studied, short treatment periods and administration under DOT help ensure better adherence to LTBI treatment. Social interventions, education, along with culturally sensitive case management, also appear to have a positive impact on LTBI treatment completion rates.

Budget impact analyses were carried out solely at the institutional level, where only the drug cost was taken into consideration. These analyses revealed that, because of its higher cost, the budget impact of 3HP is greater than that of 4RIF, but lower than that of 9INH, for the three Quebec population groups analyzed: the Inuit in Nunavik, prison inmates and the persons in a situation of marginalisation in urban settings.

Conclusions

The results set out in this state of knowledge confirm that 3HP administered under DOT is more beneficial than 9INH under TAA, especially with regard to treatment adherence and hepatotoxicity risk. Additionally, the work done by INESSS adds a systematic review, with new adherence and safety profile comparisons for 3HP and 4RIF, to the body of scientific literature. The lack of a significant variance between these groups is hardly conclusive, however, and new methodologically sound studies directly comparing 3HP

and 4RIF would be needed, in order to ensure these results are more reliable. Given the current state of scientific knowledge, 3HP could represent a new option for preventing the onset of active TB when used to treat LTBI in at-risk populations such as the Inuit of Nunavik, prison inmates and the persons in a situation of marginalisation in urban settings. Pending the completion of new methodologically sound studies that will disprove or confirm a greater risk of severe adverse effects with 3HP than with other treatment regimens, however, benefits and risks based on target population characteristics should factor into the decision to use – or not use – 3HP. In conclusion, the work done thus far should inform any decision made by the MSSS and healthcare settings about importing or not importing rifapentine for combination therapy, with isoniazid, to treat LTBI.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2RPZA	schéma de traitement qui combine la rifampine et la pyrazinamide, administrée 1 fois par jour pendant 2 mois
3HP	schéma de traitement qui combine la rifapentine et l'isoniazide, administré 1 fois par semaine pendant 3 mois
3RH	schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 1 fois par jour pendant 3 mois
3RH-2s	schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 2 fois par semaine pendant 3 mois
4RIF	schéma de traitement composé de rifampine en monothérapie, administrée 1 fois par jour pendant 4 mois
6INH	schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 6 mois
9INH	schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois
9INH-2s	schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 2 fois par semaine pendant 9 mois
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BCCDC	British Columbia Centre for Disease Control (Canada)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CEC	Comité d'excellence clinique
ECRA	essai clinique à répartition aléatoire
ECAA	étude comparative avant après
ENCAA	étude non comparative avant après
EMFI	évaluation des médicaments aux fins d'inscription
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GPC	guide de pratique clinique
IC	intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INH	isonicotinylhydrazine ou isoniazide
ITL	infection tuberculeuse latente
MSP	ministère de la Sécurité publique (Québec)
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
OMS/WHO	Organisation mondiale de la Santé / World Health Organization
ORSW	Office régional de la santé de Winnipeg (Canada)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec

PMNO	protocole médical national et ordonnance
PMQI	population moyenne quotidienne des personnes incarcérées
RPAM	régime public d'assurance médicament
QALY	année de vie pondérée par la qualité
RC	rapport de cotes
RCa	rapport de cotes ajusté
RR	risque relatif
RRa	risque relatif ajusté
RRA	réduction du risque absolu
SHA	Saskatchewan Health Authority (Canada)
TAA	thérapie autoadministrée
TAAS	thérapie autoadministrée avec soutien
TB	tuberculose
TOD	thérapie en observation directe
TODV	thérapie en observation directe avec soutien vidéo
UOM	usage optimal du médicament
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

GLOSSAIRE

Gravité des effets indésirables

Échelle de gravité des effets indésirables tels qu'ils sont décrits (traduction libre) par le National Cancer Institute (États-Unis) [NCI, 2013]

Niveau 1 – Légère : N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement.

Niveau 2 – Modérée : Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement.

Niveau 3 – Grave : Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite un traitement et une hospitalisation et/ou l'arrêt du traitement pendant au moins 4 jours.

Niveau 4 – Très grave : Menace le pronostic vital. Impose des mesures de réanimation.

Niveau 5 – Décès : Complication mortelle

Isoniazide

Antituberculeux majeur, bactéricide aux concentrations habituellement utilisées, avec un spectre limité au seul *Mycobacterium tuberculosis*. Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Isotamine pour désigner l'isoniazide (appellation générique). Dans le présent document, le terme « isoniazide » est utilisé pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Rapport de cotes

Le rapport de cotes, désigné par le sigle RC (communément appelé *odds ratio*, emprunt direct à anglais, désigné par le sigle OR) est le rapport de la cote de la maladie chez les sujets exposés et de sa valeur chez les sujets non exposés [Labreuche, 2011].

Rifampine

Antibiotique de la famille des rifamycines utilisé pour traiter un certain nombre d'infections bactériennes dont la tuberculose. Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Rifadin^{MC} pour désigner la rifampine (appellation générique). Les noms *rifampicin*, *rifampin* et *rifampicine* sont également utilisés. Dans ce document, le nom « rifampine » est utilisé pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Rifapentine

Antibiotique de la famille des rifamycines utilisé dans le traitement de la tuberculose. Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Prifitin^{MC} pour désigner la rifapentine (appellation générique). Dans ce document, le nom « rifapentine » est utilisé pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Risque relatif

Le risque relatif, désigné par le sigle RR, est le rapport du risque de maladie dans le groupe exposé et du risque de maladie dans le groupe non exposé [Labreuche, 2011].

Taux d'achèvement

Le taux d'achèvement désigne le nombre de sujets ayant terminé un traitement donné par rapport au nombre de sujets l'ayant commencé.

INTRODUCTION

Problématique

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse, causée principalement par *Mycobacterium tuberculosis*, qui provoque le plus souvent une atteinte pulmonaire. Bien qu'elle soit curable, elle domine les causes de mortalité d'origine infectieuse à l'échelle mondiale [WHO, 2018a]. Une personne atteinte de TB pulmonaire active est contagieuse; les bacilles tuberculeux présents dans les expectorations sont transmissibles par voie aérienne. La transmission de la maladie peut être facilitée par des contacts étroits et prolongés dans des espaces confinés avec une personne atteinte de TB pulmonaire active. Chez une personne nouvellement infectée, ces bactéries se multiplient alors à l'intérieur des cellules du système immunitaire inné dans les poumons, soit les macrophages alvéolaires, et provoquent leur destruction. De nouveaux bacilles tuberculeux sont par conséquent libérés, de nouveaux macrophages sont ensuite recrutés dans les poumons et le cycle recommence. Des cellules du système immunitaire adaptatif peuvent ensuite intervenir, notamment les lymphocytes T, favorisant dans la plupart des cas la formation de granulomes où les bactéries sont contenues vivantes sous une forme latente dans les poumons. Une infection tuberculeuse latente (ITL), asymptomatique et non contagieuse est alors présente.

Ainsi, 18 à 24 mois après l'exposition à un cas contagieux de *M. tuberculosis*, environ 5 % à 10 % des personnes développeront une TB active, alors qu'environ 95 % seront porteuses d'une ITL. En absence d'un traitement approprié, une réactivation de *M. tuberculosis* se produira généralement chez environ 5 % à 10 % des personnes atteintes d'une ITL [OMS, 2015], mais elle peut être plus élevée chez des personnes qui présentent un déficit immunitaire, dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [ASPC, 2014]. L'ITL est traitable à l'aide de différents antibiotiques, dont les principaux en usage au Québec et au Canada sont l'isoniazide et la rifampine.

Les enquêtes épidémiologiques ont montré que de 1992 à 2011, le nombre de cas de TB active était en baisse continue dans la province de Québec. Le tableau 1 ci-dessous indique le nombre d'épisodes de TB active, par population, au Québec, de 2012 à 2015. Dans cette période, une légère hausse de l'incidence moyenne annuelle a été constatée. Puisque le nombre de cas déclarés chez les immigrants est stable depuis dix ans et qu'il diminue chez les Canadiens et les Québécois de naissance non autochtones, cela pourrait s'expliquer par une hausse du nombre moyen de cas chez les Inuits. D'ailleurs, le taux annuel moyen dans la région du Nunavik durant la période de 2012 à 2015 était de 349,7 cas pour 100 000 habitants, soit un taux environ 120 fois plus élevé que le taux moyen provincial [MSSS, 2017b].

Tableau 1 Nombre d'épisodes de tuberculose, par population, au Québec, 2012-2015

Population	Cas de TB active (n)	Proportion (%)	Incidence (pour 100 000)
Immigrants	556	59	14,3
Non-Autochtones	195	21	0,7
Inuits	181	19	360
Autochtones	11	1	2,1

Source : MSSS, 2017b. Abréviation : TB : tuberculose

De plus, des éclosions de TB se sont produites au Québec dans des populations urbaines chez des personnes en situation de marginalisation. La plupart de ces cas présentaient plusieurs facteurs de risque, notamment la consommation de drogue par injection, la consommation excessive d'alcool, l'itinérance et la comorbidité, notamment une infection concomitante par le VIH [Aho *et al.*, 2017]. Toute personne en situation de confinement, que ce soit dans un refuge pour sans-abri, un centre de traitement des dépendances ou un établissement carcéral, est très vulnérable face à la contagiosité de la TB [Nwana *et al.*, 2019].

Contexte de l'amorce des travaux

La rifapentine est commercialisée aux États-Unis sous le nom de Priftin^{MC} par Sanofi-Aventis depuis 1998 pour le traitement de la TB, en association avec un ou plusieurs antituberculeux, et, depuis 2014, pour le traitement de l'ITL, en combinaison avec l'isoniazide. La rifapentine n'est pas homologuée par Santé-Canada pour être commercialisée au Canada. Or, plusieurs administrations canadiennes importent la rifapentine pour le traitement de l'ITL, en combinaison avec l'isoniazide, grâce à des dispositions de Santé Canada pour des besoins urgents en matière de santé publique pour des personnes qui présentent un risque élevé de développer une TB active. Au Québec, l'usage de la rifapentine pourrait être envisagé, dans un contexte de gestion active d'éclosion, pour ajouter des options thérapeutiques de l'ITL et faciliter l'adhésion au traitement. La situation est d'ailleurs préoccupante chez les personnes en situation de marginalisation en milieu urbain, dans les populations inuites du Nunavik qui habitent en régions éloignées et isolées, dans la population carcérale et chez les nouveaux immigrants et réfugiés.

Parce que la rifapentine n'est pas commercialisée au Canada, son importation constitue une mesure exceptionnelle. Au Québec, des options de traitement sont actuellement utilisées, dont l'isoniazide et la rifampine, ce qui soulève des questions sur la pertinence du recours à un produit importé, tel que la rifapentine.

Pour l'éclairer dans sa décision d'importer ou non la rifapentine pour prévenir des cas de TB active au Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de produire un état des connaissances sur l'usage de la rifapentine pour traiter l'ITL dans

des populations à risque de développer une TB active. L'avis¹ de pénurie de rifampine diffusé par Santé Canada à l'été 2019 a renforcé le besoin de cet éclairage scientifique.

Aspects exclus

Pour réaliser ces travaux, l'INESSS n'a pas effectué de méta-analyse indirecte sur les résultats d'efficacité et d'innocuité des schémas de traitement ni d'analyse d'impact budgétaire sur les coûts nets. Par ailleurs, la littérature scientifique portant sur les aspects organisationnels et éthiques n'a pas été consultée. Enfin, de par la nature du livrable pour lequel il a été mandaté, l'INESSS n'a pas recueilli de données expérientielles ni d'informations contextuelles tirées de consultations avec des parties prenantes et il n'a formulé aucune recommandation.

¹ Pénuries de médicaments Canada. Historique de rapport de drogue [site Web], disponible à : <https://www.penuriesdemedicamentscanada.ca/history/79314>.

1. LA RIFAPENTINE

La rifapentine a été découverte en 1965. Elle est produite par la même compagnie qui commercialise la rifampine, soit Sanofi-Aventis. Telle la rifampine, la rifapentine appartient au groupe des rifamycines, des antibiotiques particulièrement efficaces contre les mycobactéries et dont l'activité antibactérienne repose sur l'inhibition de la transcription de l'ADN. La rifapentine a d'abord obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 1998 pour le traitement de la TB pulmonaire, lorsqu'elle est administrée en combinaison avec un ou plusieurs médicaments antituberculeux. En novembre 2014, la FDA a étendu son approbation à l'usage de la rifapentine lorsqu'elle est administrée 1 fois par semaine pendant 12 semaines en combinaison avec l'isoniazide, à son usage pour le traitement de l'ITL chez les enfants de plus de 2 ans et à son usage chez les adultes qui présentent un risque élevé de développer une TB active.

1.1. Pharmacocinétique

La molécule est métabolisée par hydrolyse et désacétylation en 25-O-désacétyl rifapentine, lequel constitue le composé microbiologiquement actif, et contribue à 38 % de son activité [Munsiff *et al.*, 2006]. Ce métabolite atteint une concentration maximale environ 11 heures après la prise de la dose et sa demi-vie est d'environ 13 heures. La demi-vie de phase terminale d'élimination de la rifapentine, soit 13 heures, est beaucoup plus longue que celle de la rifampine, qui n'est que de 2 à 3 heures [Dooley *et al.*, 2008]. Elle est absorbée lentement par le tube digestif et atteint une concentration plasmatique maximale en moins de 5 heures [Rastogi *et al.*, 2000]. La rifapentine est métabolisée majoritairement par le foie et est excrétée principalement dans les selles (70 %) par sécrétion biliaire et gastro-intestinale. L'excrétion par les voies urinaires représente moins de 5 % de la dose administrée [Reith *et al.*, 1998].

Selon l'état actuel des connaissances, la rifapentine est capable de pénétrer les macrophages atteignant un ratio intracellulaire de 4 à 5 fois meilleur que celui de la rifampine, ce qui diminue grandement le fardeau mycobactérien [Keung *et al.*, 1999]. Tout comme les autres antibiotiques du groupe des rifamycines, la rifapentine induit l'expression des enzymes de la famille des P450 [Burman *et al.*, 2001]. Les interactions entre la rifapentine et les médicaments métabolisés par ces enzymes pourraient être cliniquement significatives. Jusqu'à preuve du contraire, tout médicament connu pour avoir des interactions avec les rifamycines doit être considéré comme ayant des interactions similaires avec la rifapentine. Plusieurs études ont récemment montré que certains médicaments utilisés pour le traitement antiviral du VIH peuvent être pris en concomitance avec la rifapentine. C'est le cas du raltégravir [Weiner *et al.*, 2014] et de l'éfavirenz [Podany *et al.*, 2015], qui sont bien tolérés, alors que les essais avec le dolutégravir [Brooks *et al.*, 2018] ont révélé une interaction médicamenteuse.

1.2. Disponibilité au Canada et à l'international

Comme il a été mentionné précédemment, la rifapentine n'est pas disponible au Canada. Au cours de la dernière année, dix administrations canadiennes ont soumis une demande d'importation de la rifapentine à Santé Canada pour des besoins urgents en matière de santé publique pour traiter, en combinaison avec l'isoniazide, des cas d'ITL et prévenir une réactivation de TB. Ces différentes administrations canadiennes sont l'Ontario, l'Alberta, le Manitoba, la Colombie-Britannique, Terre-Neuve-et-Labrador, les Territoires du Nord-Ouest, le Yukon, le Nunavut, le Service correctionnel du Canada et la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [Gouvernement du Canada, 2019].

La rifapentine est disponible dans peu de pays, dont les États-Unis, Taiwan et Hong Kong (confirmation sur le site Web de Sanofi). Elle serait disponible également depuis 2018 aux Philippines, en Thaïlande, en Indonésie et en Afrique du Sud [Frick, 2019]. Toutefois, aucune confirmation sur le site Internet de la compagnie Sanofi n'a pu être repérée. La rifapentine serait en cours d'homologation en Inde. Des produits génériques sont disponibles au Chili et en Chine, mais leur qualité n'est pas assurée [Frick, 2019].

Plusieurs pays ont mis en place des programmes d'accès spécial, comme celui qui est en vigueur au Canada, et permettent ainsi l'utilisation de la rifapentine dans leur territoire. C'est le cas notamment de la Suède [Swedish Medical Products Agency, 2019] et de la Norvège [Norwegian Medicines Agency, 2019].

2. MÉTHODOLOGIE

Conformément aux normes de l'INESSS, une revue systématique, avec ou sans méta-analyse, a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité, l'adhésion et l'innocuité du 3HP pour les comparer à celles des autres schémas recommandés pour le traitement de l'ITL. À ceci s'ajoutent une revue des barrières et des stratégies à l'adhésion au traitement de l'ITL, une revue des lignes directrices et des recommandations de bonne pratique clinique dans le contexte de l'ITL, une revue des études pharmacoéconomiques dans une population canadienne, une revue des études enregistrées en cours ainsi qu'une estimation des coûts bruts du 3HP en comparaison de ceux des schémas usuels disponibles au Québec.

2.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation concernant l'efficacité, l'adhésion, l'innocuité et l'efficience de l'usage de la rifapentine dans le traitement de l'ITL ont été formulées en tenant compte du modèle PICO, où P désigne la population à l'étude, I, l'intervention ou le mode d'intervention, C, les comparateurs et O, les paramètres évalués (en anglais *outcomes*). Les questions d'évaluation concernant les recommandations cliniques reconnues en présence d'une ITL et les modalités d'usage des traitements ont été formulées à partir du modèle PIPOH, où P désigne la population visée, I, l'intervention, P, les professionnels ou les personnes auxquels s'adressent les recommandations, O, les paramètres d'intérêt (en anglais *outcomes*) et H, le milieu et le contexte des soins de santé (en anglais *healthcare setting and context*). Les questions d'évaluation concernant les aspects sociaux relatifs à l'adhésion à un traitement de l'ITL ont été formulées en tenant compte du modèle SPICE, où S désigne le milieu clinique (en anglais *setting*), P, la perspective, I, le phénomène d'intérêt, C, les comparateurs et E, l'évaluation.

Afin d'alléger la formulation des questions d'évaluation, l'expression « autres schémas de traitement » est utilisée pour désigner les autres options actuellement disponibles au Québec et décrites dans le *Guide d'intervention – La tuberculose* [MSSS, 2017a] et dans *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* [ASPC, 2014], soit le schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 1 fois par jour pendant 3 mois (3RH), le schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 2 fois par semaine pendant 3 mois (3RH-2s), le schéma de traitement composé de rifampine en monothérapie, administrée 1 fois par jour pendant 4 mois (4RIF), le schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 6 mois (6INH), le schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois (9INH) et le schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 2 fois par semaine pendant 9 mois (9INH-2s).

Aspects pharmacologiques

Efficacité

1. Dans le traitement de l'ITL, est-ce que les bénéfices associés à l'usage du 3HP sont comparables à ceux associés aux autres schémas de traitement, au regard de la prévention de l'apparition d'une TB active?

Adhésion

2. Est-ce que le taux d'achèvement, en raison ou non de la présence d'effets indésirables, associé à l'usage du 3HP pour traiter l'ITL est comparable à celui des autres schémas de traitement?

Innocuité

3. Est-ce que la proportion et la gravité des effets indésirables associés à l'usage de la rifapentine sont comparables à celles des autres schémas de traitement?

Aspects cliniques

4. Dans le traitement de l'ITL, quelles sont les indications en fonction de la spécificité des populations (p. ex. enfants, femmes enceintes, infection par le VIH concomitante)?
5. Dans le traitement de l'ITL, quelles sont les bonnes pratiques cliniques concernant l'administration du 3HP et des autres schémas de traitement en ce qui concerne les aspects suivants :
 - les posologies?
 - les effets indésirables à surveiller?
 - le régime thérapeutique (autoadministration ou en observation directe)?
 - la durée du traitement?
 - les contre-indications absolues et relatives?
 - les précautions?
 - les interactions médicamenteuses?

Aspects sociaux

6. Quelles sont les barrières à l'adhésion au traitement chez les personnes atteintes d'une ITL?
7. Quelles sont les stratégies efficaces pour favoriser l'adhésion au traitement des personnes atteintes d'une ITL?

Aspects économiques

8. Quelle est l'efficacité, documentée dans la littérature (en termes de coûts par QALY gagné ou d'autres indicateurs pharmacoéconomiques), associée à l'usage du 3HP dans le traitement de l'ITL dans une population canadienne?

9. Quels sont les coûts bruts, au Québec, de l'usage du 3HP et des autres principaux schémas de traitement de l'ITL, soit le 9INH et le 4RIF?
10. Pour le traitement de l'ITL, quels sont les coûts bruts de l'usage du 3HP et des autres principaux schémas de traitement, soit le 9INH et le 4RIF, dans la population du Nunavik, la population carcérale et celle en situation d'itinérance?

2.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques

2.2.1. Stratégie de recherche d'information

Une stratégie de recherche de l'information scientifique a été élaborée en collaboration avec une spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) pour répondre aux questions d'évaluations 1 à 8. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) et Evidence-Based Medicine Reviews ou EBMR (Ovid). La recherche documentaire couvre la période à partir de la date de création des bases de données jusqu'à novembre 2018. De plus, une veille documentaire a été effectuée jusqu'en août 2019. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues.

Une recherche spécifique a également été effectuée par un professionnel scientifique, pour repérer les documents qui n'ont pas été publiés dans les périodiques consultés, en utilisant le moteur de recherche Google.

Une recherche manuelle de la littérature a été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, de sociétés savantes, d'associations ou ordres professionnels concernés par la thématique des travaux. Les documents et les monographies provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la FDA et Santé Canada, ont été consultés. Les Avis au ministre² responsable de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (EMFI) et de la Liste des médicaments – Établissements ont également été consultés.

Pour identifier les études cliniques enregistrées dont les résultats cliniques correspondent aux questions d'évaluation de l'aspect pharmacologique (questions 1, 2 et 3), une recherche a été réalisée par un professionnel scientifique en utilisant deux registres d'études cliniques se trouvant dans les sites Web suivants : ClinicalTrials.gov et apps.who.int/trialsearch. Dans chacun des registres explorés, le terme de recherche utilisé était « rifapentine ».

Pour évaluer l'impact économique, une recherche de la littérature a été effectuée par un professionnel scientifique.

² Les recommandations portant sur les médicaments évalués à des fins d'inscription par l'INESSS, et faites au ministre de la Santé et des Services sociaux, sont publiées régulièrement dans un *Avis au ministre*.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents.

2.2.2. Documentation de la recherche de la littérature

La spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) attitrée au projet a documenté le processus de recherche de la littérature. La stratégie et les mots-clés utilisés sont présentés dans l'annexe A du présent document.

2.2.3. Processus de mise à jour des stratégies de recherche de la littérature

La mise à jour de la littérature, depuis la recherche initiale dans MEDLINE jusqu'en août 2019, a été réalisée par les deux professionnels scientifiques attitrés aux travaux.

2.3. Sélection des documents

La sélection des documents repérés lors de la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Concernant les questions d'évaluation relatives à l'efficacité, l'adhésion, l'innocuité et l'efficacité des schémas de traitement de l'ITL, la sélection a été faite en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion du modèle PICO, présentés dans le Tableau 2 ci-dessous. Concernant la sélection des documents relatifs à l'aspect clinique, les critères de sélection présentés dans le tableau 3 ont été considérés, conformément au modèle de recherche PIPOH. Concernant les questions d'évaluation sur les aspects sociaux relatifs à l'adhésion au traitement de l'ITL, la sélection a été faite en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion du modèle SPICE, présentés dans le tableau 4. Aucune divergence d'opinion n'a nécessité d'avis additionnel. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue aux fins de l'analyse. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études ainsi qu'une liste des documents inclus et exclus, comprenant les raisons de leur inclusion ou de leur exclusion, sont présentés dans l'annexe B.

Tableau 2 Modèle de recherche PICO appliqué aux questions sur l'efficacité, l'adhésion, l'innocuité et l'efficacité du traitement de l'ITL par la rifapentine

PICO	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	Efficacité, adhésion Personnes atteintes d'une ITL Efficacité Coûts pour traiter des Canadiens atteints d'ITL Innocuité Personnes atteintes ou non d'une ITL	Efficacité, adhésion et innocuité Personnes atteintes de TB active Efficacité Coûts pour traiter des non-Canadiens atteints d'une ITL
Intervention	Efficacité, adhésion et efficacité Administration de rifapentine combinée à l'isoniazide Innocuité Administration de rifapentine seule ou combinée à l'isoniazide	Ø
Comparateur	Efficacité, adhésion et efficacité • INH seul	Ø

PICO	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
	• Rifampine seule • Rifampine combinée à l'isoniazide • Placebo • Aucun Innocuité • Tout comparateur • Aucun	
Paramètres évalués (<i>Outcomes</i>)	Efficacité • Taux d'apparition d'une TB active Adhésion • Taux d'achèvement du traitement • Taux d'arrêt du traitement en raison des effets indésirables Innocuité • Présence d'effets indésirables • Gravité des effets indésirables Efficience • Coûts-bénéfices • Coûts par QALY	Ø
Types de publication	Efficacité, adhésion et innocuité • Revue systématique, ECRA, étude de cohorte et étude cas témoins Efficience : • Revue systématique, ECRA, étude de cohorte et analyse économique	Éditorial, thèse, mémoire, lettre à l'éditeur, résumé de conférence
Qualité méthodologique	Jugée adéquate	Ø

Abréviations : ITL : infection tuberculeuse latente; TB : tuberculose; QALY : année de vie pondérée par la qualité; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire

Tableau 3 Modèle de recherche PIPOH appliqué aux questions d'évaluation sur l'aspect clinique

PIPOH	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population visée	Toute personne atteinte d'une ITL	Personnes atteintes de TB active
Intervention	Schéma de traitement de l'ITL (3HP, 3RH, 3RH-2s, 4RIF, 6INH, 9INH et 9INH-2s)	Ø
Professionnels et personnes	Tout intervenant ou professionnel de la santé impliqué dans le traitement de l'ITL et la prévention de la TB (médecin, pharmacien, infirmière)	Ø
Paramètres évalués (<i>Outcomes</i>)	Aspects relatifs à la pratique : • Indications pour le traitement de l'ITL et conditions particulières • Recommandations sur le régime thérapeutique, la posologie et la durée du traitement • Contre-indications absolues et relatives • Précautions • Interactions médicamenteuses	Ø
Milieu et contexte des soins de santé (<i>Healthcare setting and context</i>)	Clinique externe, clinique médicale, cabinet de médecin, groupe de médecine familiale, unité de médecine familiale, super clinique, clinique de TB, dispensaire, milieu d'intervention sociale pour personnes en situation de marginalisation, établissement de détention	Ø
Qualité méthodologique	Jugée adéquate	Jugée inadéquate

Abréviations : ITL : infection tuberculeuse latente; TB : tuberculose; 3HP : schéma de traitement qui combine la rifapentine et l'isoniazide, administrée 1 fois par semaine pendant 3 mois; 3RH : schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 1 fois par jour pendant 3 mois; 3RH-2s : schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 2 fois par semaine pendant 3 mois; 4RIF : schéma de traitement composé de rifampine en monothérapie, administrée 1 fois par jour pendant 4 mois; 6INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 6 mois; 9INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois; 9INH-2s : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 2 fois par semaine pendant 9 mois

Tableau 4 Modèle de recherche SPICE appliqué aux questions sur les aspects sociaux concernant l'adhésion au traitement de l'ITL

SPICE	CRITÈRES D'INCLUSION
Contexte clinique (<i>Setting</i>)	• Infection tuberculeuse latente (ITL)
Perspective	• Enfants et adultes (sans atteinte particulière) chez qui une ITL est diagnostiquée ou suspectée • Inuits du Nunavik chez qui une ITL est diagnostiquée ou suspectée • Personnes en situation de marginalisation (p. ex. personnes en situation d'itinérance, toxicomanes) chez qui une ITL est diagnostiquée ou suspectée • Personnes incarcérées dans un établissement de détention chez qui une ITL est diagnostiquée ou suspectée • Immigrants chez qui une ITL est diagnostiquée ou suspectée • Personnes ayant une atteinte concomitante (p. ex. VIH, cirrhose) chez qui une ITL est diagnostiquée ou suspectée
Phénomène d'intérêt	• Barrière à l'adhésion à un traitement de l'ITL • Stratégie efficace pour favoriser l'adhésion au traitement de l'ITL
Comparateur	s. o.
Évaluation	Barrière à l'adhésion à un traitement de l'ITL Stratégie pour favoriser l'adhésion à un traitement de l'ITL
CRITÈRES D'EXCLUSION	
Contexte clinique	Autres contextes cliniques
Perspective	Autres populations
Comparateur	s. o.
Qualité méthodologique	Les documents de faible et très faible qualité sont exclus (sauf en l'absence de documents de qualité supérieure). Toutes les études qualitatives sont incluses, et une appréciation globale de leur qualité est rapportée.
Type de publication	Éditorial, mémoire et thèse

Abréviations : ITL : infection tuberculeuse latente; s. o. : sans objet; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

2.4. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les outils, les critères d'évaluation ainsi que les résultats de ces évaluations sont décrits dans l'annexe C.

Les outils d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- grille R-AMSTAR (Revised – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour évaluer les essais cliniques à répartition aléatoire

(ECRA) et les études observationnelles (études de cohortes, études cas témoins) [Moralejo *et al.*, 2017];

- échelle AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global rating scale) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2012];
- outil CASP (Critical Appraisal Skills Programme) pour évaluer les études économiques [CASP, 2018].

2.5. Extraction

L'extraction des données scientifiques sur l'efficacité, l'adhésion et l'innocuité des traitements pharmacologiques dans le traitement de l'ITL a été effectuée par un professionnel scientifique, à l'aide de formulaires d'extraction préétablis. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. Des tableaux présentant les caractéristiques des études primaires et les résultats d'intérêt relatifs à chacun des paramètres évalués (*outcomes*) ont été créés (voir les annexes D et E). Les caractéristiques et les résultats d'intérêt des revues systématiques sont présentés dans l'annexe F. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données ont été extraites par un professionnel scientifique et validées par un deuxième. Dans les cas où des données pertinentes pour effectuer l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés.

L'extraction des informations issues des documents qui présentent des recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis qui indiquent, entre autres, le nom de l'organisme, le nom des auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force des recommandations et les conclusions des auteurs. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

La description des études enregistrées répertoriées, terminées récemment ou toujours en cours, a été extraite en rapportant le numéro d'identification des études, le devis, la population, l'âge, le nombre de participants, l'intervention, le comparateur, les paramètres évalués (*outcomes*), la durée du suivi ainsi que le statut (état d'achèvement) de l'étude. Lorsqu'une étude clinique en cours dans une population canadienne était repérée, et que celle-ci était achevée sans que des résultats ou sa publication soient disponibles sur les sites [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et apps.who.int/trialsearch, les auteurs ont été contactés et une requête leur a été soumise pour que les résultats qui pourraient permettre de répondre aux questions d'évaluation soient partagés avec l'INESSS.

2.6. Analyse et synthèse

Les résultats d'études primaires et de revue systématiques ont été résumés uniquement sous la forme d'une synthèse thématique en fonction des paramètres d'intérêts.

2.6.1. Méta-analyses et analyses complémentaires

Lorsque cela était jugé pertinent et pour faciliter les comparaisons entre les différentes études, un risque relatif (RR) associé à un intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé par un biostatisticien pour chaque étude individuellement ainsi que pour la mesure de l'effet combiné regroupant l'ensemble des études, permettant une synthèse des résultats par population d'intérêt. Lorsque le nombre d'études était suffisant pour permettre de faire des comparaisons entre le 3HP et les principaux schémas de traitement (9INH et 4RIF), une méta-analyse à partir de données agrégées basée sur un modèle à effets aléatoires a été effectuée pour estimer l'effet combiné. Ce modèle tient compte de la variabilité aléatoire entre les études en plus de la variabilité à l'intérieur d'une même étude. Concernant les études où aucun événement n'a été rapporté dans l'un ou l'autre des deux groupes comparés, une correction relative à la continuité a été appliquée en ajoutant 0,5 événement à ces deux groupes afin de permettre le calcul du RR. Une valeur de $p < 0,05$ est utilisée pour détecter une variation significative du risque d'évènement entre les deux groupes comparés. Concernant certains critères qui présentent un faible risque d'évènement, une méta-analyse portant sur la réduction du risque absolu (RRA) a également été effectuée. La RRA est mesurée par la différence entre le risque d'évènement dans les deux groupes comparés, une RRA égale à 0 traduisant l'absence d'effet.

Pour tester l'hétérogénéité entre les études, le test Q de Cochrane a été utilisé et une exploration visuelle des données a été faite à l'aide d'un graphique en forêt (*forest plot*). L'hétérogénéité des résultats de ces études a été quantifiée en utilisant la statistique du I^2 [Higgins et Green, 2011]. Ainsi, un I^2 de 50 % à 75 % est un indicateur d'hétérogénéité modérée, tandis qu'un I^2 supérieur à 75 % est un indicateur de forte hétérogénéité entre les études. Le biais de publication a été évalué à l'aide du graphique en entonnoir (*funnel plot*) et du test d'Egger, quand cela était possible (au moins 10 études) [Egger *et al.*, 1997].

Une analyse de sensibilité a été effectuée pour estimer l'influence des études de cohortes ou des ECRA sur l'effet mesuré. Une analyse de sensibilité a également été effectuée en retirant chaque étude, une à la fois, afin d'évaluer l'influence que peut avoir une étude en particulier sur l'estimation de l'effet combiné. Une stabilité est souhaitée pour interpréter les résultats avec une plus grande confiance.

2.6.2. Appréciation de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits dans le tableau 5. Concernant l'effet clinique, une évaluation subjective a été faite par les professionnels scientifiques en fonction de la direction et de l'ampleur de l'effet mesuré et de la population étudiée. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique a été attribué selon une échelle à quatre échelons, soit élevé, modéré, faible et insuffisant (voir le tableau 6).

Le niveau de preuve scientifique reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques. La qualité des données scientifiques a été appréciée par deux professionnels scientifiques de façon indépendante. Les désaccords ont été réglés par consensus. Un énoncé de preuve de chacune des comparaisons des différents paramètres cliniques a été établi. Les énoncés de preuve scientifique sont présentés dans un encadré bleu à la fin de chacune des sous-sections correspondantes. Concernant l'aspect pharmacologique, seul l'énoncé de preuve des principaux traitements comparateurs (9INH et 4RIF) du 3HP sont inclus dans les encadrés bleus. L'appréciation de la preuve scientifique est présentée en détail, sous forme de tableau, dans l'annexe G.

Tableau 5 Critères d'appréciation de la preuve scientifique

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualités méthodologiques des études - La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. - Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. - Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. - La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique)	Qualité élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité modérée ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. Qualité très faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Au moins une étude ou synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.
Cohérence/fiabilité (dependability) - La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. - La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures.	Cohérence très élevée ✓ Toutes les études sont cohérentes. Cohérence élevée ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. Cohérence modérée ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes. Non applicable (1 seule étude)

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Impact clinique ou organisationnel • L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet sur le paramètre évalué. • L'atteinte des objectifs d'intervention.	Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand. Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. Impact faible ✓ L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.
Généralisabilité/transférabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée est la même que la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible. Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée est similaire à la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible avec quelques mises en garde. Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible, mais pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population ciblée. Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible et il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau 6 Appréciation globale du niveau de preuve scientifique

Niveau de preuve scientifique	Définitions
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/ fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

2.6.3. Les informations et les recommandations cliniques

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques et les informations cliniques ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux présentés dans l'annexe H. L'ensemble des renseignements répondant aux questions d'évaluation a été analysé par un professionnel scientifique sous la forme d'une synthèse thématique, qui est présentée en fonction des paramètres évalués, le cas échéant.

2.7. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle

2.7.1. Stratégie de recherche des informations contextuelles

Une recherche manuelle ciblée a été effectuée afin de repérer les informations permettant d'évaluer l'aspect économique. Les prix des différents produits à l'étude proviennent des contrats d'achat du regroupement des établissements de santé de la région de Montréal; ils ont été utilisés pour évaluer les coûts de traitement de l'ITL. Concernant la rifapentine, comme ce produit n'est pas commercialisé au Canada, le prix fourni par Sanofi-Aventis Canada a servi de référence. Les coûts du traitement de l'ITL ont été établis à l'aide des prix obtenus et jumelés aux posologies proposées dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* de 2017. Les données démographiques sur la population du Nunavik proviennent de l'Institut de la statistique du Québec. Des rapports gouvernementaux, paragouvernementaux et issus d'établissements de santé au Québec ont été consultés pour évaluer la population dans les établissements de détention et les personnes en situation d'itinérance.

2.7.2. Analyse de l'impact budgétaire des schémas de traitement et synthèse

L'analyse d'impact budgétaire des schémas de traitement a été élaborée pour estimer, selon différents scénarios, les coûts bruts en médicaments qui pourraient être imputés au budget des établissements en lien avec le remboursement du 3HP dans la population du Nunavik, la population carcérale et celle en situation d'itinérance. Une mise en parallèle avec les impacts budgétaires du 9INH et du 4RIF est également présentée.

Il convient de préciser que cette analyse a été réalisée selon la perspective des établissements seulement, où seul le coût en médicaments est considéré. Bien qu'il soit plausible que les médicaments puissent être distribués par les pharmacies communautaires pour certaines populations, cette perspective n'a pas été retenue, celle des établissements et des dispensaires du réseau de la santé étant jugée d'un plus grand intérêt au regard du mandat. Les coûts associés aux visites médicales, aux tests de laboratoire, au regard du régime thérapeutique (TAA ou TOD) peuvent différer selon le milieu, la population et le schéma de traitement. Néanmoins, ces variations n'ont pas été considérées dans l'analyse d'impact budgétaire parce qu'elles ne faisaient pas partie du mandat.

2.8. Validation

Le présent rapport est soumis à trois lecteurs externes pour qu'ils en évaluent la qualité scientifique. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur qualité d'expert ainsi que de leur implication dans le domaine concerné et de manière à représenter différentes régions du Québec, soit Montréal et le Nunavik; le nom et l'affiliation de deux de ces lecteurs sont présentés dans les pages liminaires de ce rapport et un troisième lecteur désire l'anonymat. Les membres du CEC-UOM-PMNO ont aussi été invités à commenter l'état des connaissances.

Les commentaires des lecteurs externes et des membres du CEC-UOM-PMNO ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le document final, le cas échéant.

2.9. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les lecteurs externes a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les prix unitaires provenant des contrats d'achats du regroupement des établissements de santé de la région de Montréal ainsi que celui de la rifapentine fourni par Sanofi-Aventis Canada sont confidentiels et l'information sensible a été caviardée. De même, les résultats de l'étude de Alvarez et coll. non publiée mais dont le manuscrit a été soumis dans un journal scientifique révisé par les pairs ont été caviardés. Les membres de l'équipe projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

2.10. Prévention, déclarations et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- *Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des Comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en compte. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes relativement au thème du dossier, incluant une diversité de professionnels de la santé, d'expertises médicales et de champs d'activités pertinents aux travaux menés en usage optimal à la direction du médicament.*
- *Les lecteurs externes appelée à collaborer sur ce dossier ont déclaré les intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont aussi dus être déclarés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé*

applicable à l'INESSS.

- *Les déclarations complétées par les lecteurs externes ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS.*
- *L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs de la production.*

3. DESCRIPTION DES PUBLICATIONS

La recherche de l'information scientifique selon la stratégie établie (voir l'annexe A) a permis de repérer 988 publications. Le processus de sélection des études est présenté en annexe sous forme d'un diagramme de flux (voir la figure 1 de l'annexe B). À la suite de la lecture des titres et des résumés, 883 des publications repérées ont été exclues. Parmi les 105 publications sélectionnées qui ont été lues dans leur intégralité, 61 publications ont été retenues pour répondre aux questions d'évaluation. Certaines de ces publications permettaient de répondre à plusieurs questions d'évaluation. La liste complète des publications retenues est présentée dans l'annexe B, de même que celle des publications exclues lors de la deuxième sélection, ainsi que les raisons de leur exclusion. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents abordés dans la section des résultats est présentée dans l'annexe C. Les caractéristiques des publications primaires retenues sont présentées dans l'annexe D et les caractéristiques des revues systématiques, dans l'annexe F.

3.1. Aspects pharmacologiques

Parmi tous les documents retenus, 22 études primaires ont été analysées relativement à un ou plusieurs des paramètres d'intérêt, soit 5 ECRA de bonne qualité méthodologique [Sun *et al.*, 2018; Belknap *et al.*, 2017; Denholm *et al.*, 2017; Martinson *et al.*, 2011; Sterling *et al.*, 2011], dont 3 comportent des analyses en intention de traiter [Sun *et al.*, 2018; Martinson *et al.*, 2011; Sterling *et al.*, 2011], 7 études de cohortes rétrospectives de qualité méthodologique moyenne [Cruz et Starke, 2018; Macaraig *et al.*, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017; Eastment *et al.*, 2017; McClintock *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016; Lines *et al.*, 2015], 4 études de cohortes rétrospectives de faible qualité méthodologique [Jinbo *et al.*, 2017; Simkins *et al.*, 2017; Sweeney *et al.*, 2017; Stennis *et al.*, 2016] et 6 études de cohortes prospectives, dont 2 de qualité méthodologique moyenne [Alvarez *et al.*, 2019 (non publié); Schein *et al.*, 2018] et 4 de qualité méthodologique faible [Wheeler et Mohle-Boetani, 2019; Holzschuh *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2016; Juarez-Reyes *et al.*, 2016].

Parmi les publications sélectionnées, 5 autres articles ont été évalués, mais les résultats provenaient tous d'une même étude (PREVENT-TB) [Sterling *et al.*, 2011]. Pour ne pas répéter les résultats et ainsi fausser les analyses, les résultats de ces études, soit 4 ECRA de bonne qualité méthodologique [Sterling *et al.*, 2016; Bliven-Sizemore *et al.*, 2015; Sterling *et al.*, 2015; Villarino *et al.*, 2015] et 1 ECRA de qualité méthodologique moyenne [Moro *et al.*, 2016], ont été exclus des analyses concernant les aspects pharmacologiques. Par contre, les analyses univariées et multivariées présentes dans ces études ont été utilisées pour évaluer les aspects sociaux. Les études de McClintock et de Eastment utilisent une même cohorte de sujets pour analyser différents paramètres. Les deux articles font donc partie des analyses concernant les aspects pharmacologiques. Une sous-analyse de qualité méthodologique faible [Nwana *et al.*, 2019] de l'étude observationnelle de post-commercialisation de Sandul et ses collaborateurs [2017] utilise

la même cohorte de sujets. Seuls les résultats de l'étude de Sandul ont été intégrés dans la section sur l'innocuité, mais les analyses univariées et multivariées ont été utilisées pour évaluer les aspects sociaux.

En plus des études mentionnées ci-haut, 10 autres études ont été sélectionnées pour évaluer uniquement l'innocuité du 3HP, soit parce qu'elles n'incluaient pas de comparateur, soit parce que le comparateur ne faisait pas partie de ceux recommandés au Québec et au Canada. Seuls les résultats obtenus sur les sujets traités par le 3HP ont été conservés. Parmi ces études, 1 ECRA de moyenne qualité méthodologique [Schechter *et al.*, 2006] comprenant 206 sujets d'une population générale des États-Unis, de l'Espagne, de Hong Kong, de l'Afrique du Sud et du Brésil. Également, 1 étude de cohorte rétrospective de faible qualité méthodologique [Fröberg *et al.*, 2019] comprenant 30 sujets d'une population générale en Suède a été incluse, de même que 2 études de cohortes prospectives jugées de faible qualité méthodologique [Cruz et Starke, 2016; De Castilla *et al.*, 2014] comprenant respectivement 17 et 80 sujets d'une population générale d'enfants et d'adultes ou d'adultes en attente d'une transplantation aux États-Unis. De plus, 4 études non comparatives avant après (ENCAA) jugées de faible qualité méthodologique [Lin *et al.*, 2019; Schmit *et al.*, 2019; Knoll *et al.*, 2017; Hatzenbuehler *et al.*, 2016] comprenant de 12 à 463 sujets adultes en hémodialyse, en attente d'une transplantation, venant du milieu carcéral ou des adolescents, aux États-Unis ou à Taiwan, faisaient partie des 10 études incluses. De même, 1 étude comparative avant après (ECAA) de faible qualité méthodologique [Lin et Liu, 2018] effectuée sur 26 sujets adultes d'une population générale à Taiwan a été incluse. Finalement, 1 étude observationnelle post-commercialisation [Sandul *et al.*, 2017] de faible qualité méthodologique comprenant les données de 3 288 sujets d'une population générale aux États-Unis a aussi été incluse.

Parmi les documents repérés, 9 revues systématiques ont également été incluses, y compris 4 revues systématiques avec méta-analyses, dont 2 méta-analyses en réseau. Un tableau de synthèse de ces 9 revues systématiques est présenté dans l'annexe F.

La revue systématique de Njie et ses collaborateurs [2018], jugée de bonne qualité méthodologique, examine les éléments de preuve concernant l'efficacité, l'adhésion et l'innocuité du 3HP par comparaison directe avec d'autres schémas de traitement contre l'ITL. Elle traite les résultats de 8 ECRA et de 11 études de cohortes, de 2006 à 2017. L'analyse est faite sur une population générale de 10 122 sujets, comprenant des enfants, des adultes, des personnes infectées par le VIH (co-infection) ou qui présentent une atteinte concomitante (comorbidité). La revue systématique de Hamada et ses collaborateurs [2018], jugée de qualité méthodologique moyenne, examine l'efficacité du 3HP en comparaison directe avec celle d'autres schémas de traitement contre l'ITL. Elle traite les résultats de 4 ECRA, de 2014 à 2017. Cette revue systématique est une mise à jour de la revue systématique de Stagg et ses collaborateurs [2014]. L'analyse est faite sur une population générale de 8 881 sujets, comprenant des enfants et des adultes qui pouvaient être également infectés par le VIH (co-infection) et venir de pays où l'incidence de la TB est faible ou élevée. La revue systématique de Zenner et ses collaborateurs [2017], jugée de bonne qualité méthodologique, visait à déterminer l'efficacité et

l'innocuité des schémas de traitement employés pour traiter une ITL pour déterminer quelles sont les meilleures options de traitement disponibles. Elle constitue également une mise à jour de la revue systématique de Stagg. Elle traite de 63 ECRA et la recherche s'étend jusqu'en mai 2017. Elle comprend une population générale de 119 086 sujets et 6 219 ménages comprenant des enfants et des adultes qui pouvaient être également infectés par le VIH, être immunodéprimés et venir de pays où l'incidence de la TB est faible ou élevée. Les comparaisons relatives aux deux principaux résultats, soit la prévention de la TB active et l'hépatotoxicité, ont été faites en utilisant une méta-analyse à effets aléatoires et une approche de méta-analyse en réseaux. La revue systématique de Pease et ses collaborateurs [2017], jugée de bonne qualité méthodologique, compare l'efficacité des différents schémas de traitement employés pour traiter une ITL ainsi que le taux d'achèvement associé à chacun de ces schémas. Ces deux paramètres ont été évalués à l'aide d'une méta-analyse en réseau. Elle traite les résultats de 31 ECRA et la recherche s'étend jusqu'en juin 2016. L'analyse est faite sur une population générale de 44 149 sujets, comprenant des enfants et des adultes venant de pays où l'incidence de la TB est faible ou élevée. Parmi les documents repérés, 5 autres revues systématiques, jugées de bonne qualité méthodologique [Kahwati *et al.*, 2016; Stagg *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2013] ou de qualité méthodologique moyenne [Pease *et al.*, 2018; Vidal *et al.*, 2015], abordaient le 3HP, mais ne comprenaient pas de méta-analyse et faisait une description narrative des résultats. Leurs conclusions ont été considérées lors de la présente synthèse.

3.2. Aspects cliniques

La revue systématique de l'INESSS a permis de repérer 6 documents présentant des recommandations cliniques sur le traitement de l'ITL, dont 3 ont été retenus en raison de leur qualité méthodologique. Parmi ceux-ci, 2 documents, de bonne qualité méthodologique, sont produits par l'agence Centers for Disease Control and Prevention (CDC), soit la publication de recommandations sur l'utilisation du 3HP ainsi que sa mise à jour [Borisov *et al.*, 2018; CDC, 2011], et 1 document, de bonne qualité méthodologique, produit par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) concernant l'ensemble des options de traitement de l'ITL soutenues par la littérature scientifique [Getahun *et al.*, 2015]. Une recherche complémentaire a aussi permis de repérer une mise à jour des recommandations de l'OMS [WHO, 2018b]. D'autre part, la recherche complémentaire a également permis de repérer 1 GPC de bonne qualité méthodologique produit par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [2016] concernant l'ensemble des options de traitement de l'ITL, à l'exception du 3HP, parce que la rifapentine n'est pas homologuée au Royaume-Uni et que son utilisation, au moment de la publication, ne pouvait pas être envisagée. Des documents produits par l'organisme américain AIDSinfo ont été retenus spécifiquement pour les recommandations concernant la population atteinte du VIH (adolescents et adultes [AIDSinfo, 2019a]; enfants [AIDSinfo, 2019b]). Les données extraites des GPC et des monographies de la rifapentine [Sanofi-Aventis U.S., 2018], de la rifampine [Sanofi-Aventis Canada, 2019] et

de l'isoniazide [Pendopharm, 2019] sont présentées sous forme de tableau dans l'annexe H.

À propos de la conduite à tenir en présence d'ITL au Canada, 5 sources présentant des informations contextuelles ont été repérées. La qualité méthodologique de ces documents n'a pas été évaluée. Le *Guide d'intervention sur la tuberculose* publié par le MSSS au Québec [MSSS, 2017a] et les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, dont la 7^e édition est publiée par l'ASPC [2014], ont d'abord été retenus pour leur contenu contextuel québécois et canadien, respectivement. Soulignons que le contenu du *Guide d'intervention sur la tuberculose* publié en 2017 constitue une adaptation des recommandations provenant des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* publié en 2014 et du guide de l'OMS publié en 2015, ce dernier ayant toutefois été mis à jour en 2018. Une publication provenant de la Colombie-Britannique, du British Columbia Center for Disease Control (BCCDC) [2019], a été retenue pour l'ensemble des options thérapeutiques recommandées pour le traitement de l'ITL. Deux autres publications canadiennes ont été retenues pour les recommandations et les informations cliniques concernant uniquement le traitement de l'ITL à l'aide du 3HP, soit une publication de la Saskatchewan Health Authority (SHA) [2019] et une publication de l'Office régional de la santé de Winnipeg (ORSW) [2017].

3.3. Aspects sociaux

Pour répondre aux questions concernant les aspects sociaux, soit les barrières à l'adhésion et les stratégies pour favoriser l'adhésion au traitement chez les personnes atteintes d'une ITL, la recherche systématique de l'INESSS a permis de repérer une revue systématique récente et de bonne qualité méthodologique [Stuurman *et al.*, 2016]. Cette revue systématique avait pour objectifs d'établir quels sont les déterminants de l'amorce, de l'adhésion et de l'achèvement relatifs aux schémas de traitement pour l'ITL recommandés dans la population générale et dans des populations spécifiques, puis d'identifier les interventions dont l'efficacité pour les améliorer est démontrée. Pour en déterminer les barrières, elle porte sur 27 études prospectives et 35 études rétrospectives alors que pour déterminer les interventions visant l'amélioration, elle porte sur 20 études prospectives et 3 études rétrospectives. La recherche s'étend jusqu'en 2014 et vise une population de 89 044 sujets venant de la population générale, des contacts de cas de TB (exposition à une personne atteinte de TB), des travailleurs de la santé, des immigrants, des personnes infectées également par le VIH (co-infection), des personnes en situation de marginalisation, y compris des personnes en situation d'itinérance, faisant usage de drogues par injection et/ou en milieu carcéral. Pour compléter la période de recherche qui n'est pas couverte par la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs, 11 études incluant le 3HP ont été retenues à la suite de la recherche systématique de la littérature effectuée par l'INESSS, soit 1 ECRA de bonne qualité méthodologique [Belknap *et al.*, 2017] et 1 ECRA de qualité méthodologique moyenne [Moro *et al.*, 2016], 2 études de cohortes prospectives jugées de qualité méthodologique faible [Lam *et al.*, 2018] et moyenne [Schein *et al.*, 2018], 5 études de cohortes rétrospectives, toutes jugées de qualité méthodologique moyenne [Cruz et

Starke, 2018; Macaraig *et al.*, 2018; McClintock *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016; Lines *et al.*, 2015] et 2 études observationnelles post-commercialisation jugées de faible qualité méthodologique [Nwana *et al.*, 2019; Sandul *et al.*, 2017]. Ces études présentaient des analyses univariées et multivariées d'association entre les populations cibles et des déterminants de l'adhésion au traitement ou des interventions visant à favoriser l'adhésion au traitement. Toutes ces études ont été réalisées aux États-Unis, sauf celle de Belknap et ses collaborateurs, réalisée aux États-Unis, en Espagne, à Hong Kong et en Afrique du Sud.

3.4. Aspects économiques

En raison des nombreuses limites soulevées, notamment au regard de la représentativité des besoins et du système de santé canadien, aucune étude pharmacoéconomique n'a été retenue

Le calcul des coûts dans le système de santé québécois a été effectué à partir des informations trouvées sur le site Web de Sigma Santé sous l'onglet *Prix négociés des regroupements d'achats des établissements de santé* (15 avril 2019), où le prix de la rifapentine provient de Sanofi-Aventis Canada dans le cadre du programme d'accès spécial de Santé Canada.

Aux fins de l'analyse d'impact budgétaire, pour collecter et traiter l'information sur la taille des populations ciblées, les trois sources de données suivantes ont été utilisées :

- un document produit par la Direction générale des services correctionnels du ministère de la Sécurité publique du Québec, qui présente un profil de sa clientèle ainsi que les statistiques annuelles par région [MSP, 2019];
- les estimations faites par l'Institut de la statistique du Québec, en date du 1^{er} juillet 2018, relatives aux villages nordiques de l'Administration régionale Kativik, pour le décret de population 2019. Le décret a été adopté par le Conseil des ministres le 12 décembre 2018 et a été publié dans la Gazette officielle le 26 décembre 2018; son numéro est le 1421-2018;
- le document intitulé « Dénombrement des personnes en situation d'itinérance au Québec le 24 avril 2018 », du MSSS, lequel fait état du portrait des personnes en situation de marginalisation dans 11 régions du Québec [Latimer, 2019].

4. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

Rappel des questions d'évaluation

Efficacité

1. Dans le traitement de l'ITL, est-ce que les bénéfices associés à l'usage du 3HP sont comparables à ceux associés aux autres schémas de traitement, au regard de la prévention de l'apparition d'une TB active?

Adhésion

2. Est-ce que le taux d'achèvement, en raison ou non de la présence d'effets indésirables, associé à l'usage du 3HP pour traiter l'ITL est comparable à celui des autres schémas de traitement?

Innocuité

3. Est-ce que la proportion et la gravité des effets indésirables associés à l'usage de la rifapentine sont comparables à celles des autres schémas de traitement?

Dans le volet pharmacologique, le 3HP a été comparé aux autres schémas de traitement recommandés au Québec et au Canada. Les résultats obtenus ont permis d'effectuer plusieurs méta-analyses. Les objectifs de ces méta-analyses étaient de synthétiser l'information provenant de l'ensemble des études pour quantifier l'effet combiné de certains paramètres. Les résultats et les graphiques associés à ces méta-analyses sont présentés dans l'annexe I. Des analyses statistiques de risques relatifs (RR), y compris les intervalles de confiance (IC), ont également été effectuées, lorsque cela était pertinent, à l'aide du logiciel Medcalc-Relative risk calculator, ainsi que des analyses statistiques de la réduction du risque absolu (RRA) de certains paramètres, lorsque le risque d'évènement était faible.

Des données pertinentes aux fins de l'analyse étaient absentes de la version publiée de 3 publications. Les résultats ne pouvaient pas être utilisés, parce qu'ils étaient présentés dans un même groupe relativement au 9INH et au 4RIF [Stennis *et al.*, 2016], dans un même groupe relativement aux traitements en TOD et en TAA [Schein *et al.*, 2018], et que certains résultats étaient présentés sous forme de ratio [Cruz et Starke, 2018]. Les auteurs de ces publications ont été contactés, mais aucun nouveau résultat n'a été fourni par ces auteurs et ces données ont dû être exclues des méta-analyses.

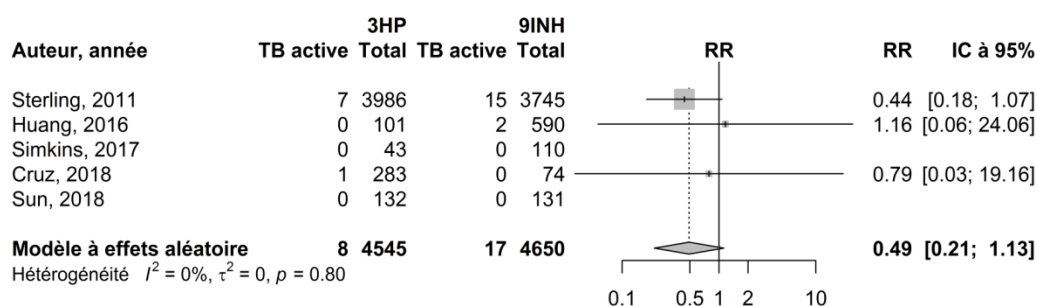
Plusieurs composantes des schémas de traitement peuvent différer, mais elles ne sont pas considérées comme des facteurs confusionnels parce qu'elles n'affectent pas la validité de la conclusion et qu'il n'est pas possible de distinguer l'effet de chacune de ces composantes, soit le mode thérapeutique, la fréquence d'administration et la durée du traitement.

4.1. Prévention d'apparition d'une tuberculose active

4.1.1. Comparaison du 3HP et du 9INH

Au total, 5 études ont contribué à l'élaboration d'une méta-analyse (voir la figure 1) comparant l'efficacité du 3HP et celle du 9INH à prévenir l'apparition d'une TB active, soit 2 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2011], 1 étude de cohorte prospective [Huang *et al.*, 2016] et 2 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Simkins *et al.*, 2017]. Parmi les 9 195 sujets exposés à l'un ou à l'autre de ces traitements, 25 ont eu une apparition de TB active. Le risque absolu d'apparition d'une TB active associé au 3HP est de 0,18 % et ce risque est de 0,37 % lorsqu'associé au 9INH, ce qui indique une réduction du risque de 0,21 % d'apparition d'une TB active associé au 3HP (RRA de -0,0021 [IC à 95 % : -0,0045; 0,0002]; $p = 0,07$). En calculant le RR, on obtient un risque 51 % moins élevé d'apparition d'une TB active chez les sujets traités au 3HP que chez les sujets traités par le 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 0,49 [IC à 95 % : 0,21; 1,13], $p = 0,09$).

Figure 1 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard de la prévention d'apparition de la TB



Dans l'ensemble, les études ne présentent pas d'hétérogénéité ($I^2 = 0\%$, $p = 0,80$). Les analyses de sensibilité montrent une influence équivalente entre les études ainsi qu'une concordance entre les ECRA et les études de cohortes (analyses présentées dans l'annexe I). Toutefois, des limites méthodologiques méritent d'être soulignées. En effet, 2 études ont été réalisées dans des pays où l'incidence de la TB est forte [Sun *et al.*, 2018; Huang *et al.*, 2016], ce qui ajoute alors un facteur confusionnel associé à l'apparition d'une TB attribuable à une réinfection. De plus, d'autres limites des études peuvent avoir une influence sur l'effet mesuré, étant donné que la prévalence d'une réactivation de *M. tuberculosis* chez les personnes atteintes d'ITL est faible, à savoir que la durée du suivi peut être insuffisante [Cruz et Starke, 2018; Simkins *et al.*, 2017] et que le nombre de sujets est peu élevé [Cruz et Starke, 2018; Sun *et al.*, 2018; Simkins *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2016].

En considérant globalement les résultats rapportés dans les cinq publications incluses, dont les populations sont constituées d'enfants et d'adultes, infectés ou non par le VIH en plus d'une ITL (co-infection), venant de pays où l'incidence de la TB est faible ou

forte, un risque de développer une TB active plus faible est observé avec le 3HP, comparativement au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

4.1.2. Comparaison du 3HP et du 4RIF

Une seule étude (cohorte rétrospective) ayant comparé l'efficacité du 3HP à celle du 4RIF [Cruz et Starke, 2018] a été retenue. Parmi les 413 sujets exposés à l'un ou à l'autre de ces schémas de traitement, la TB active est survenue une seule fois dans le groupe ayant reçu le 3HP, soit un risque absolu d'apparition d'une TB de 0,35 % dans le groupe 3HP; ce risque est de 0 % dans le groupe 4RIF. Aucune différence statistiquement significative entre les deux schémas de traitement (RR de 1,40 [IC à 95 % : 0,05; 34,26]; $p = 0,83$) n'a été rapportée concernant l'apparition d'une TB active.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. D'abord, l'efficacité du traitement ne faisait pas initialement partie des aspects sur lesquels portaient les résultats d'intérêt de l'étude. Ainsi, la durée du temps de suivi est courte et le nombre de participants, particulièrement dans le groupe ayant reçu le 4RIF ($n = 124$), est faible pour mesurer l'efficacité à prévenir une TB active, puisque la prévalence d'une réactivation de *M. tuberculosis* chez les personnes atteintes d'ITL est faible. L'intervalle de confiance est très large, ce qui représente une forte incertitude, et des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour améliorer la précision.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique publication retenue, dont la population est constituée d'enfants de 0 à 18 ans venant d'un pays où l'incidence de la TB est faible, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 4RIF au regard de la prévention de l'apparition d'une TB active n'est observée. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.1.3. Comparaison du 3HP et du 6INH

Une seule étude ayant comparé l'efficacité du 3HP à celle du 6INH [Martinson *et al.*, 2011] a été retenue, soit un ECRA de bonne qualité méthodologique. Chez les 655 sujets adultes infectés à la fois par une ITL et par le VIH (co-infection) et qui ont reçu l'un ou l'autre des traitements de l'ITL, 46 cas de TB active sont survenus. Ces données révèlent un risque absolu d'apparition d'une TB dans le groupe 3HP de 7,3 % et de 6,7 % dans le groupe 6INH. Aucune différence statistiquement significative entre l'efficacité du 3HP et celle du 6INH à prévenir l'apparition d'une TB active n'a été observée (RR de 1,08 [IC à 95 % : 0,62; 1,90]; $p = 0,77$).

Il est important de mentionner une limite méthodologique de l'étude, à savoir qu'elle a été réalisée en Afrique du Sud, un pays où l'incidence de TB est forte, et dans une population infectée à la fois par le VIH et une ITL (co-infection). Selon les auteurs, les sujets compris dans l'étude présentent un risque élevé de développer une TB, ce qui empêche de généraliser les résultats pour les appliquer à un groupe de sujets ayant un faible risque.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique publication sélectionnée, dont la population est constituée d'adultes infectés à la fois par le VIH et une ITL et venant d'un pays où l'incidence de la TB est forte, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 6INH au regard de la prévention d'apparition d'une TB active n'est observée. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.1.4. Comparaison du 3HP et du 9INH-2s

Une seule étude (cohorte rétrospective) ayant comparé l'efficacité du 3HP à celle du 9INH-2s [Cruz et Starke, 2018] a été retenue. Parmi les 461 sujets exposés à l'un ou à l'autre des traitements, une seule apparition de TB active est survenue. Ces résultats montrent un risque absolu d'apparition d'une TB dans le groupe 3HP de 0,35 %; ce risque est de 0 % dans le groupe 9INH-2s. Aucune différence statistiquement significative entre l'efficacité du 3HP et celle du 9INH-2s à prévenir l'apparition d'une TB active n'a été observée (RR de 1,89 [IC à 95 % : 0,08; 46,16]; $p = 0,69$).

Certaines limites méthodologiques méritent d'être signalées. L'intervalle de confiance est très large, ce qui entraîne une forte incertitude, et des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour améliorer la précision. D'autre part, l'efficacité du traitement ne faisait pas initialement partie des aspects sur lesquels portaient les résultats d'intérêt de l'étude. Ainsi, la durée du temps de suivi est courte et le nombre de sujets est faible pour mesurer l'efficacité à prévenir une TB active, puisque la prévalence d'une réactivation de *M. tuberculosis* chez les personnes atteintes d'ITL est faible.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique publication retenue, dont la population est constituée d'enfants de 0 à 18 ans venant d'un pays où l'incidence de la TB est faible, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 9INH-2S au regard de la prévention d'apparition d'une TB active n'est observée. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.1.5. Comparaison du 3HP et du 3RH

Aucune étude, parmi celles retenues, ne comparait le 3HP avec le 3RH au regard de l'efficacité du traitement à prévenir l'apparition d'une TB active. Par conséquent, aucun résultat n'est disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.1.6. Comparaison du 3HP et du 3RH-2s

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé l'efficacité du 3HP à celle du 3RH-2s [Martinson *et al.*, 2011], soit un ECRA de bonne qualité méthodologique. Parmi les 657 sujets, des adultes infectés à la fois par le VIH et une ITL (co-infection), exposés à l'un ou à l'autre des traitements, 48 cas de TB active sont survenus. Aucune différence statistiquement significative entre l'efficacité du 3HP et celle du 3RH-2s à prévenir l'apparition d'une TB active n'a été observée (RR de 1,00 [IC à 95 % : 0,58; 1,72]; $p = 0,99$).

Il importe de mentionner une limite méthodologique de l'étude, à savoir qu'elle a été réalisée en Afrique du Sud, soit un pays où l'incidence de la TB est forte, et uniquement dans une population infectée à la fois par le VIH et une ITL. Selon les auteurs, les sujets compris dans l'étude présentent un risque élevé de développer une TB, ce qui empêche de généraliser les résultats pour les appliquer à un groupe de sujets où ce risque est faible.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique publication retenue, dont la population est constituée d'adultes infectés à la fois par le VIH et une ITL et venant d'un pays où l'incidence de la TB est forte, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 3RH-2S au regard de la prévention de l'apparition d'une TB active n'est observée. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.1.7. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, 2 revues systématiques avec méta-analyse [Hamada *et al.*, 2018; Njie *et al.*, 2018] et 2 revues systématiques avec méta-analyse en réseau [Pease *et al.*, 2017; Zenner *et al.*, 2017] rapportent des résultats comparant l'efficacité du 3HP à celle des autres schémas de traitement de l'ITL à prévenir l'apparition d'une TB active (voir le tableau 7).

- La publication de Njie et ses collaborateurs regroupe des données de 3 ECRA et de 2 études observationnelles. Cette revue systématique visait uniquement à comparer directement le 3HP à d'autres schémas de traitement. Pour ce faire, un seul groupe comparateur a été créé pour effectuer une estimation globale de l'effet. Ainsi, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et l'ensemble des comparateurs n'a été observée. Njie et ses collaborateurs concluent que dans le traitement de l'ITL, l'efficacité du 3HP est équivalente à celle des autres schémas de traitement. Les études incluses dans cette revue systématique, surtout les études observationnelles, avaient une durée de suivi des participants variable, ce qui peut influencer les résultats et fausser leur interprétation.
- La publication de Hamada et ses collaborateurs regroupe les données de 2 ECRA. Cette revue systématique visait à comparer directement le 3HP à des schémas de traitement composés uniquement d'isoniazide (6INH et 9INH combinés) dans des populations infectées à la fois par le VIH et une ITL (co-infection). Aucune différence statistiquement significative entre ces 2 groupes n'a été observée. Hamada et ses collaborateurs concluent que dans le traitement de l'ITL, l'efficacité du 3HP est équivalente à celle du 6INH et du 9INH combinés. L'utilisation de résultats sur des traitements de durée variable peut influencer les résultats et fausser leur interprétation.
- La méta-analyse en réseau de Pease et ses collaborateurs regroupe les données de 16 ECRA. Compte tenu de la forte prévalence des connexions uniques dans les réseaux de traitement, les auteurs ont utilisé un modèle à effets aléatoires ayant une distribution informative *a priori* pour établir la variance entre les études. Les résultats indiquent que chaque traitement de l'ITL permet une diminution

statistiquement significative du taux d'apparition de TB active comparativement à l'absence de traitement ou au placebo, à l'exception du 9INH, et cet écart est statistiquement significatif. Dans cette méta-analyse en réseau, le nombre de connexions est faible relativement au 3HP. Ainsi les résultats ne sont obtenus que par des preuves indirectes en ce qui concerne les comparaisons du 3HP avec le 4RIF ou le placebo.

- Zenner et ses collaborateurs ont effectué une méta-analyse en réseau classique à effets aléatoires en regroupant les résultats de 55 ECRA qui rapportent des résultats sur l'efficacité du traitement contre l'ITL. Les auteurs concluent que les preuves d'efficacité de la plupart des schémas de traitement usuels sont robustes, bien que les preuves restent peu nombreuses concernant le 9INH. Une limite méthodologique notée dans ces analyses est que la durée des suivis chez les participants des études incluses variait énormément; dans les études de plus courte durée, il n'est pas exclu qu'une TB active puisse survenir chez certains sujets à la suite du traitement. Les résultats sur le 3HP et le placebo sont obtenus de façon indirecte, aucune comparaison directe n'ayant été présentée dans les articles retenus. Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas statistiquement significatifs.

De plus, parmi les documents retenus, 4 autres revues systématiques [Kahwati *et al.*, 2016; Vidal *et al.*, 2015; Stagg *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2013] abordaient le sujet de l'efficacité du 3HP, mais ne comprenaient pas de méta-analyse et faisaient une description narrative des résultats. Les auteurs ont tous conclu que le 3HP avait une efficacité équivalente à celle des schémas de traitement usuels.

Tableau 7 Sommaire des résultats des méta-analyses des revues systématiques sur l'efficacité des schémas de traitement au regard de la prévention de l'apparition d'une TB active

Auteur, année	Nombre d'études incluses	Nombre total de sujets (particularités)	Intervention	Comparateurs	Résultats rapportés				
					Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	Valeur p	I² (%)	Direction de l'effet
EFFICACITÉ : Prévention d'apparition d'une TB active									
Njie, 2018	5	10 122	3HP	6INH 9INH INHc 3RH 2RPZA	RC	0,89 (0,46; 1,70)	0,24	28,0	Aucune différence
Hamada, 2018	2	1 054 (VIH positif)	3HP	6INH ou 9INH	RR	0,73 (0,23; 2,3)	0,145	53,0	Aucune différence
Méta-analyse en réseau									
Pease, 2017	16	44 149	Placebo ou aucun traitement	6INH 9INH 3HP 3-4RH	RR (ICr à 95 %)	0,41 (0,19; 0,80) 0,49 (0,07; 1,59) 0,35 (0,10; 0,88) 0,49 (0,19; 0,99)	n. d.	n. d.	Efficacité supérieure du comparateur sauf celle du 9INH
Zenner, 2017	55	116 615	Placebo	6INH 9INH 3HP 3-4RH 4RIF	RC (ICr à 95 %)	0,65 (0,50; 0,83) 0,75 (0,35; 1,62) 0,58 (0,30; 1,12) 0,53 (0,36; 0,78) 0,41 (0,19; 0,85)	n. d.	n. d.	Efficacité supérieure du comparateur, sauf celles du 9INH et du 3HP

Abréviations : n. d. : non disponible; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif; IC : intervalle de confiance; ICr : intervalle de crédibilité; 3HP : schéma de traitement qui combine la rifapentine et l'isoniazide administrée 1 fois par semaine pendant 3 mois; 3-4RH : schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 1 fois par jour pendant 3 ou 4 mois; 4RIF : schéma de traitement composé de rifampine en monothérapie administrée 1 fois par jour pendant 4 mois; 6INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 6 mois; 9INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois; INHc : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour en continue (jusqu'à 6 ans); 2RPZA : schéma de traitement qui combine la rifampine et la pyrazinamide, administrée 1 fois par jour pendant 2 mois.

En résumé, considérant les résultats de la méta-analyse qui inclut des populations constituées d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, infectés ou non par le VIH (co-infection), venant de pays où l'incidence de la TB est faible ou forte, le risque de développer une TB active est moins élevé chez les individus traités avec le 3HP que chez ceux traités avec le 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. En tenant compte des autres résultats rapportés, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et les autres traitements de l'ITL (6INH, 4RIF, 9INH-2s et 3RH-2s) au regard de la prévention de la TB active n'est observée. Les preuves sont insuffisantes pour effectuer les comparaisons entre le 3HP et le 3RH.

La méta-analyse de Njie et ses collaborateurs révèle une efficacité équivalente du 3HP et des autres schémas de traitement de l'ITL. La méta-analyse de Hamada et ses collaborateurs sur les personnes infectées à la fois par une ITL et par le VIH (co-infection) montre également une efficacité du 3HP équivalente à celle d'une monothérapie d'isoniazide. Les deux méta-analyses en réseau, soit celle de Pease et ses collaborateurs et celle de Zenner et ses collaborateurs, révèlent que les schémas de traitement usuels de l'ITL, y compris le 3HP, ont une efficacité équivalente.

Énoncés de la preuve scientifique au regard de l'apparition d'une TB lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés dans les études retenues, dont les populations sont constituées d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, infectés ou non par le VIH (co-infection), venant de pays où l'incidence de la TB est faible ou forte :

3HP comparé au 9INH

Dans le traitement de l'ITL, la différence entre les effets du 3HP et les effets du 9INH sur le risque de développer une TB active n'est pas statistiquement significative (RR de 0,49 [IC à 95 % : 0,2; 1,13]; $p = 0,09$).

Niveau de preuve scientifique élevé

3HP comparé au 4RIF

Dans le traitement de l'ITL, la différence entre les effets du 3HP et les effets du 4RIF sur le risque de développer une TB active n'est pas statistiquement significative (RR de 1,40 [IC à 95 % : 0,05; 34,26]; $p = 0,83$).

Niveau de preuve scientifique faible

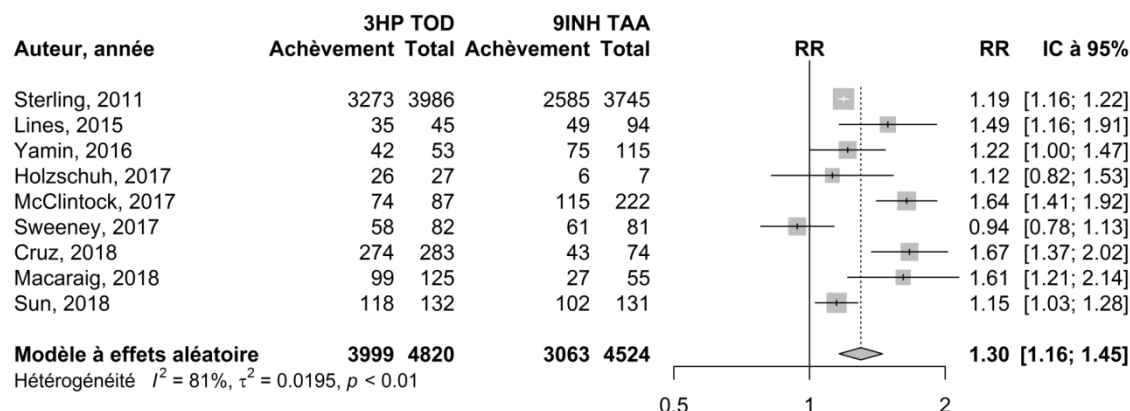
4.2. Achèvement du traitement

Le régime thérapeutique d'un traitement peut en influencer le taux d'achèvement. Dans la présente section, on distingue les traitements selon leur régime thérapeutique, soit en thérapie en observation directe (TOD), c'est-à-dire que la prise de médicament a lieu en présence d'un professionnel de la santé, ou en thérapie auto-administrée (TAA), c'est-à-dire que le patient est responsable de la prise de son médicament.

4.2.1. Comparaison du 3HP (TOD) et du 9INH (TAA)

Parmi les documents retenus, 9 études ont servi à l'élaboration d'une méta-analyse comparant directement le taux d'achèvement du 3HP en TOD à celui du 9INH en TAA dans un contexte de traitement de l'ITL, soit 2 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2011], 1 étude de cohorte prospective [Holzschuh *et al.*, 2017] et 6 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Macaraig *et al.*, 2018; McClintock *et al.*, 2017; Sweeney *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016; Lines *et al.*, 2015]. La méta-analyse effectuée par l'INESSS combine le taux d'achèvement du 3HP (TOD) chez 4 820 personnes atteintes d'une ITL et le taux d'achèvement du 9INH (TAA) chez 4 524 personnes atteintes d'une ITL (Figure 2). Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL associé au 3HP en TOD est 30 % plus élevé que celui associé au 9INH en TAA, soit une différence statistiquement significative (RR de 1,30 [IC à 95 % : 1,16; 1,45]; $p < 0,0001$).

Figure 2 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TOD et le 9INH en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL



L'ensemble de ces études montre une hétérogénéité élevée ($I^2 = 81\%$; $p < 0,01$), bien que celle-ci n'ait que peu d'influence sur la cohérence des résultats. À l'exception d'une étude dont la population est principalement constituée d'immigrants [Sweeney *et al.*, 2017], toutes les études rapportent un taux d'achèvement du traitement 3HP en TOD plus élevé, dont 6 études rapportent un effet statistiquement significatif lorsqu'elles sont considérées individuellement. Les analyses de sensibilité (présentées dans l'annexe I) des différentes études montrent une influence équivalente ainsi qu'une concordance entre les ECRA et les études de cohortes.

Toutefois, certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. Les populations sélectionnées dans certaines études peuvent avoir une incidence sur l'achèvement d'un traitement de l'ITL. Chez les enfants, le taux d'achèvement semble plus élevé en bas âge [Chang *et al.*, 2014]. Plusieurs populations à l'étude ont été sélectionnées en fonction de l'âge. La population de certaines études était exclusivement composée d'adultes [McClintock *et al.*, 2017; Sweeney *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016], exclusivement composée d'enfants [Cruz et Starke, 2018] ou composée d'enfants de 12 ans et plus [Sun *et al.*, 2018; Lines *et al.*, 2015]. De plus, une population constituée principalement de réfugiés [Sweeney *et al.*, 2017] constitue, selon les auteurs, une population spécifique dont les résultats ne peuvent pas être généralisés pour les appliquer aux autres populations.

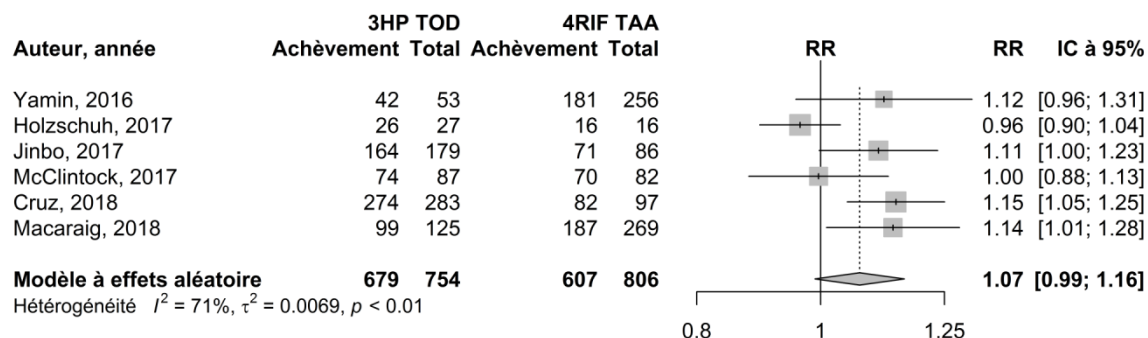
En considérant globalement les résultats rapportés dans les neuf publications incluses dans la méta-analyse, dont les populations sont constituées d'enfants et d'adultes, le taux d'achèvement du 3HP en TOD dans le traitement de l'ITL est plus élevé que celui du 9INH en TAA. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

4.2.2. Comparaison du 3HP en TOD et du 4RIF en TAA

Parmi les documents retenus, 6 études ont servi à l'élaboration d'une méta-analyse comparant directement le taux d'achèvement du 3HP en TOD à celui du 4RIF en TAA dans un contexte de traitement de l'ITL, soit 1 étude de cohorte prospective [Holzschuh *et al.*, 2017] et 5 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Macaraig *et*

al., 2018; Jinbo *et al.*, 2017; McClintock *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016]. Ainsi, la méta-analyse effectuée par l'INESSS combine le taux d'achèvement du 3HP en TOD chez 754 personnes atteintes d'une ITL et le taux d'achèvement du 4RIF en TAA chez 806 personnes atteintes d'une ITL (voir la figure 3). Aucune différence statistiquement significative entre le 3HP en TOD et le 4RIF en TAA n'a été rapportée en ce qui a trait au taux d'achèvement du traitement (RR de 1,07 [IC à 95 % : 0,99; 1,16]; $p = 0,09$).

Figure 3 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TOD et le 4RIF en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL



L'hétérogénéité des différentes études est modérée ($I^2 = 71\%$; $p < 0,01$). Les deux seules études comprenant une population pouvant être constituée d'enfants sont celles qui rapportent un effet statistiquement significatif à l'avantage du 3HP en TOD lorsque les études sont considérées individuellement [Cruz et Starke, 2018; Macaraig *et al.*, 2018]. Une tendance à obtenir un taux plus élevé d'achèvement par le 3HP a également été rapportée dans une étude dont les sujets étaient exclusivement des militaires [Jinbo *et al.*, 2017]. L'analyse de sensibilité, présentée dans l'annexe I, montre l'influence d'une étude pouvant avoir des répercussions sur les résultats [Holzschuh *et al.*, 2017]. Cette étude ne comportait qu'un très petit nombre de sujets traités par le 3HP en TOD ($n = 27$) ou par le 4RIF en TAA ($n = 16$), et un seul cas d'arrêt du traitement a été rapporté dans le groupe traité par le 3HP en TOD. L'omission de l'étude de Holzschuh et ses collaborateurs dans la méta-analyse permettrait d'obtenir des résultats à l'avantage du 3HP, soit un taux d'achèvement plus élevé que celui obtenu par le 4RIF en TAA.

Toutefois, certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. Les types de population sélectionnés dans certaines études peuvent avoir une incidence sur l'achèvement d'un traitement de l'ITL. Chez les enfants, le taux d'achèvement semble plus important en bas âge [Chang *et al.*, 2014]. Plusieurs populations à l'étude ont été sélectionnées en fonction de l'âge. La population de certaines études était composée exclusivement d'adultes [Jinbo *et al.*, 2017; McClintock *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016] ou exclusivement d'enfants [Cruz et Starke, 2018].

En considérant globalement les résultats rapportés dans les 6 études retenues, dont les populations sont constituées d'enfants et d'adultes, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP en TOD et le 4RIF en TAA n'est rapportée au regard du taux d'achèvement du traitement. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.2.3. Comparaison du 3HP en TOD et du 6INH en TAA

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le taux d'achèvement du 3HP en TOD avec celui du 6INH en TAA dans un contexte de traitement de l'ITL [Martinson *et al.*, 2011]. Cet ECRA, qui porte sur 655 sujets, dont 328 traités par le 3HP et 327, par le 6INH, a été réalisé en Afrique du Sud dans une population atteinte d'ITL et infectée par le VIH (co-infection). Un taux d'achèvement du traitement de l'ITL 14 % plus élevé chez les sujets traités par le 3HP que chez ceux traités par le 6INH a été rapporté, soit une différence statistiquement significative (RR de 1,14 [IC à 95 % : 1,08; 1,20]; $p < 0,0001$).

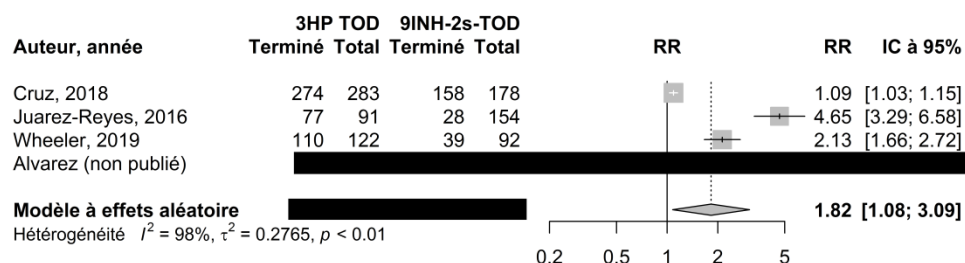
L'étude a été réalisée dans une population spécifique, infectée à la fois par une ITL et par le VIH, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats pour les appliquer à une population générale.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique étude retenue, dont la population est constituée uniquement d'adultes, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD est supérieur à celui du 6INH en TAA. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.2.4. Comparaison du 3HP en TOD et du 9INH-2s en TOD

Parmi les documents retenus, 4 études ont servi à l'élaboration d'une méta-analyse comparant directement le taux d'achèvement du 3HP administré en TOD à celui du 9INH-2s administré en TOD dans un contexte de traitement de l'ITL, soit 3 études de cohortes prospectives [Alvarez *et al.*, 2019 (non publié); Wheeler et Mohle-Boetani, 2019; Juarez-Reyes *et al.*, 2016] et 1 étude de cohorte rétrospective [Cruz et Starke, 2018]. Ainsi, la méta-analyse effectuée par l'INESSS combine le taux d'achèvement du 3HP en TOD chez 569 personnes atteintes d'une ITL et le taux d'achèvement du 9INH-2s en TOD chez 844 personnes atteintes d'une ITL (voir la figure 4). Un taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD 82 % plus élevé que celui du 9INH-2s en TOD est rapporté, soit une différence statistiquement significative (RR de 1,82 [IC à 95 % : 1,08; 3,09]; $p = 0,03$).

Figure 4 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TOD et le 9INH-2s en TOD au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL



L'hétérogénéité des différentes études est élevée ($I^2 = 98\%$; $p < 0,01$) et l'analyse de sensibilité montre que le retrait de l'une ou l'autre des études rend le RR statistiquement non significatif. Une limite méthodologique mérite d'être mentionnée. Dans les études de

Juarez-Reyes et ses collaborateurs et de Wheeler et Mohle-Boetani, lorsqu'un détenu quittait le lieu de détention soit pour un transfert ou pour une libération, il était considéré comme ayant arrêté son traitement, ce qui influence les résultats et leur interprétation dans ces deux études, surtout en ce qui concerne les traitements de longue durée.

En considérant les résultats rapportés dans les 4 études retenues, dont les populations sont constituées de personnes qui vivent en milieu carcéral, d'enfants de 0 à 18 ans vivant aux États-Unis ou d'une population du Nunavut au Canada, le taux d'achèvement du 3HP en TOD dans le traitement de l'ITL est plus élevé que celui du 9INH-2s en TOD. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.2.5. Comparaison du 3HP en TOD et du 9INH en TOD

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le taux d'achèvement du 3HP en TOD avec celui du 9INH en TOD dans un contexte de traitement de l'ITL [Huang *et al.*, 2016]. Cette étude de cohorte prospective comprend 691 sujets de 12 ans et plus atteints d'une ITL. Un taux d'achèvement du traitement de l'ITL 11 % plus élevé chez les sujets traités par le 3HP en TOD que chez les sujets traités par le 9INH en TOD est rapporté, soit une différence statistiquement significative (RR de 1,11 [IC à 95 % : 1,06; 1,15]; $p < 0,0001$).

Le type de population à l'étude variait d'un groupe à un autre. Une ITL était diagnostiquée chez tous les sujets devant recevoir le 3HP alors que ceux devant recevoir le 9INH étaient des sujets qui avaient été exposés à un cas de TB, ce qui constitue une limite qui mérite d'être soulignée.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude sélectionnée dont la population est constituée de personnes de 12 ans et plus, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD est supérieur à celui du 9INH en TOD. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.2.6. Comparaison du 3HP en TOD et du 3RH en TAA

Parmi les documents retenus, aucune étude ne comparait le 3HP en TOD avec le 3RH en TAA concernant le taux d'achèvement du traitement de l'ITL. Par conséquent, aucun résultat n'est disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.2.7. Comparaison du 3HP en TOD et du 3RH-2s en TOD

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le taux d'achèvement du 3HP en TOD avec celui du 3RH-2s en TOD dans un contexte de traitement de l'ITL [Martinson *et al.*, 2011]. Cet ECRA porte sur 657 sujets, dont 328 traités par le 3HP et 329, par le 3RH-2s; il a été réalisé en Afrique du Sud sur une population atteinte d'ITL et infectée par le VIH (co-infection). Aucune différence statistiquement significative du taux d'achèvement du 3HP en TOD et du 3RH-2s en

TOD n'a été observée concernant le taux d'achèvement du traitement (RR de 1,01 [IC à 95 % : 0,97; 1,04]; $p = 0,59$).

L'étude a été réalisée sur une population spécifique, également infectée par le VIH, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats pour les appliquer à une population générale. En considérant les résultats rapportés dans l'unique étude retenue dont la population est constituée d'adultes, au regard des effets sur l'achèvement du traitement de l'ITL, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP en TOD et le 3RH-2s en TOD n'est observée. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.2.8. Comparaison du 3HP en TOD et du 4RIF en TOD

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le taux d'achèvement du 3HP en TOD avec celui du 4RIF en TOD dans un contexte de traitement de l'ITL [Cruz et Starke, 2018]. Cette étude de cohorte rétrospective porte sur 318 sujets, dont 283 traités par le 3HP en TOD et 35, par le 4RIF en TOD; elle a été réalisée sur une population de sujets âgés de moins de 18 ans atteints d'une ITL. Aucune différence statistiquement significative concernant le taux d'achèvement du traitement n'a été observée entre le 3HP en TOD et le 4RIF en TOD (RR de 0,99 [IC à 95 % : 0,93; 1,05]; $p = 0,91$).

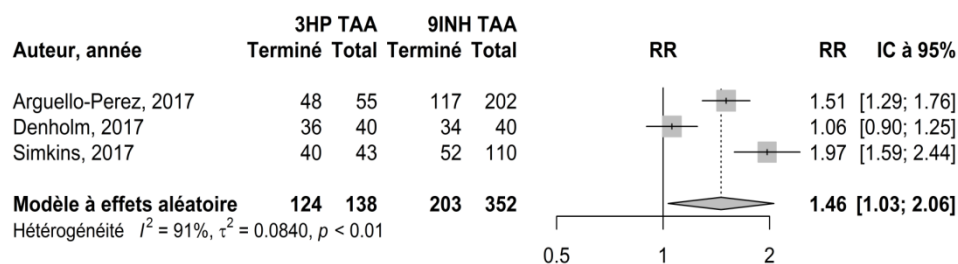
L'étude a été réalisée sur une population spécifique composée uniquement d'enfants et d'adolescents. L'écart relatif à l'âge médian entre les deux groupes (3HP : 13,1 ans; 4RIF : 3,9 ans) constitue une limite, parce que le taux d'achèvement pourrait être représentatif de celui suivi par les parents, surtout chez les jeunes enfants.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique étude sélectionnée dont la population est constituée d'enfants, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les effets du schéma de traitement 3HP en TOD et les effets du traitement 4RIF en TOD sur l'achèvement du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.2.9. Comparaison du 3HP en TAA et du 9INH en TAA

Parmi les documents retenus, 3 études ont comparé directement le 3HP en TAA et le 9INH en TAA concernant le taux d'achèvement du traitement de l'ITL. Il s'agit de 2 études de cohortes prospectives réalisées aux États-Unis, dont l'une comprend 161 travailleurs de la santé [Arguello Perez *et al.*, 2017] et l'autre, 43 sujets en attente d'une transplantation d'organe [Simkins *et al.*, 2017], et 1 ECRA, qui comprend 80 sujets d'une population générale en Australie [Denholm *et al.*, 2017]. Ainsi, la méta-analyse effectuée par l'INESSS combine les résultats relatifs au taux d'achèvement du traitement d'une ITL obtenu par le 3HP en TAA chez 138 personnes et celui obtenu par le 9INH en TAA chez 352 personnes (voir la figure 5). Un taux d'achèvement du traitement de l'ITL 46% plus élevé chez les sujets traités par le 3HP en TAA que chez les sujets traités par le 9INH en TAA est rapporté, soit une différence statistiquement significative (RR de 1,46 [IC à 95 % : 1,03; 2,06]; $p = 0,03$).

Figure 5 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP en TAA et le 9INH en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL



Alors que l'ECRA de Denholm et ses collaborateurs a été effectué sur une population générale adulte, les 2 études de cohortes observationnelles dont les RR sont élevés et statistiquement significatifs ont été effectuées sur des populations spécifiques de petite taille (travailleurs de la santé et sujets en attente d'une transplantation d'organe). Cela apporte un degré élevé de confusion et constitue une limite.

En considérant les résultats rapportés dans les 3 études retenues, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL obtenu par le 3HP en TAA est supérieur à celui obtenu par le 9INH en TAA. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.2.10. Comparaison du 3HP en TAA et du 4RIF en TAA

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le 3HP en TAA et le 4RIF en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL [Arguello Perez *et al.*, 2017]. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de 149 sujets, dont 43 ont reçu le 3HP et 106, le 4RIF, réalisée sur une population constituée de travailleurs de la santé. Aucune différence statistiquement significative entre le 3HP en TAA et le 4RIF en TAA n'a été observée au regard du taux d'achèvement du traitement (RR de 1,08 [IC à 95 % : 0,94 ; 1,24]; $p = 0,23$).

En considérant les résultats rapportés dans l'unique étude retenue, dont la population est constituée de travailleurs de la santé, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le 3HP en TAA et le 4RIF en TAA au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.2.11. Comparaison du 3HP en TOD et du 3HP en TAA et en TAAS

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le 3HP en TOD avec le 3HP en TAA ou le 3HP en TAA avec soutien (TAAS) au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL. Cet ECRA porte sur 1 002 sujets adultes, dont 337 ont reçu un traitement par le 3HP en TOD, 335, par le 3HP en TAA et 326, par le 3HP en TAAS; il comprend une analyse de non-infériorité où la marge est de 15 %. La différence pondérée entre le TOD et le TAA était de 13,1 % (limite supérieure : 18,8 %) et de 11,2 % (limite supérieure : 16,9 %) entre le TOD et le TAAS. La non-infériorité des groupes en TAA ou en TAAS n'a pu être démontrée en comparaison au TOD. Dans une sous-analyse spécifique aux sujets recrutés aux États-Unis, la différence pondérée entre

la TOD et la TAA était de 7,7 % (limite supérieure : 14,2 %) et de 9,3 % (limite supérieure : 16,0 %) entre la TOD et la TAAS. Seule la comparaison entre la TOD et la TAA dans un contexte spécifique a atteint la non-infériorité.

En considérant les résultats rapportés dans l'unique étude retenue, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL obtenu par le 3HP en TAA ou le 3HP en TAAS est inférieur à celui obtenu par le 3HP en TOD. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

4.2.12. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents retenus, 1 revue systématique avec méta-analyse [Njie *et al.*, 2018] et 1 revue systématique avec méta-analyse en réseau [Pease *et al.*, 2017] rapportent des résultats comparant le taux d'achèvement du 3HP en TOD avec celui des autres schémas de traitement pouvant être utilisés pour traiter l'ITL (voir le tableau 8).

- La publication de Njie et ses collaborateurs est une revue systématique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique regroupant les données de 1 ECRA et de 5 études observationnelles. Cette revue systématique visait à comparer le 3HP en TOD au 9INH en TAA, en utilisant un modèle à effets aléatoires. Ainsi, les auteurs montrent que le 3HP en TOD de courte durée permet d'atteindre des taux d'achèvement plus élevés que le 9INH en TAA de plus longue durée. Plusieurs limites de cette analyse sont rapportées. La majorité des études incluses sont observationnelles et les preuves obtenues concernant l'adhésion au 3HP sont majoritairement obtenues en TOD, alors que celles concernant l'adhésion au 9INH sont majoritairement obtenues en TAA.
- La méta-analyse en réseau de Pease et ses collaborateurs, de bonne qualité méthodologique, comprend 14 ECRA qui comparent le taux d'achèvement des traitements usuels de l'ITL à celui d'un placebo administré durant une période de 12 mois. Une limite observée dans cette analyse est que peu d'études ont utilisé le régime thérapeutique en TOD, à l'exception du 3HP, lequel était directement observé dans toutes les études incluses dans cette analyse. Pease et ses collaborateurs en concluent que les analyses d'achèvement du traitement indiquent que les schémas de traitement les plus efficaces sont le 3HP en TOD, le 4RIF en TAA et le 3RH en TAA. Parmi les documents retenus, 3 autres revues systématiques [Hamada *et al.*, 2018; Vidal *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2013] abordaient le sujet de l'achèvement du traitement, mais ne comprenaient pas de méta-analyse et faisaient une description narrative des résultats. Par contre, les auteurs ont tous conclu que le 3HP en TOD est plus efficace que le 9INH en TAA en ce qui a trait à l'achèvement du traitement.

Tableau 8 Sommaire des résultats des méta-analyses des revues systématiques sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL, selon le schéma de traitement

Auteur année	Nombre de sources de données	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Résultats rapportés				
					Unité de la méta- analyse	Effet (IC à 95 %)	Valeur p	I2	Direction de l'effet
Taux d'achèvement du traitement									
Njie 2018	6	9 417	3HP	9INH	RC	5,06 (2,31, 11,1)	< 0,001	92 %	Différence SS à l'avantage du 3HP
Pease 2017	14	44 128	Placébo (12 mois)	6INH 9INH 3HP 3-4RIF 3-4RH	RC (ICr à 95 %)	1,49 (0,73; 2,89) 1,64 (0,57; 4,45) 3,01 (1,39; 6,42) 3,95 (1,15; 13,72) 3,14 (1,43; 6,77)	n. d.	n. d.	Différence SS à l'avantage du 3HP, du 4RIF et du 3RH

Abréviations : I² : incohérence; IC : intervalle de confiance; ICr : intervalle de crédibilité; n. d. : non disponible; RC : rapport de cotes; 3HP : schéma de traitement qui combine la rifapentine et l'isoniazide, administrée 1 fois par semaine pendant 3 mois; 3-4RH : schéma de traitement qui combine la rifampine et l'isoniazide, administrée 1 fois par jour pendant 3 ou 4 mois; 3-4RIF : schéma de traitement composé de rifampine en monothérapie, administrée 1 fois par jour pendant 3 ou 4 mois; 6INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 6 mois; 9INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois; SS, statistiquement significatif.

En résumé, considérant les résultats des méta-analyses, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD est plus élevé que celui obtenu par le 9INH en TAA, mais aucune différence statistiquement significative n'est observée lorsqu'on le compare au 4RIF en TAA. En tenant compte des autres résultats rapportés, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD est plus élevé que celui obtenu par le 6INH en TAA, le 9INH-2s en TOD et le 9INH en TOD. Aucune différence n'est observée entre le 3HP en TOD et le 3RH-2s en TOD, le 4RIF en TOD et le 4RIF en TAA. Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TAA est plus élevé que celui obtenu par le 9INH en TAA. Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD est plus élevé que celui obtenu par les 3HP en TAA et en TAAS. Les données probantes sont insuffisantes pour évaluer les comparaisons avec le 3RH en TAA.

Les résultats extraits des revues systématiques issues de la littérature révèlent que, dans le traitement de l'ITL, le taux d'achèvement obtenu par le 3HP en TOD est plus élevé que celui obtenu par le 9INH en TAA. Les résultats de la méta-analyse en réseau montrent une infériorité du 6INH et du 9INH par rapport aux 3HP, 4RIF et 3RH.

Énoncés de la preuve scientifique au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés dans les études retenues, dont les sujets sont issus d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, infectés par le VIH (co-infection) ou non:

3HP en TOD comparé au 9INH en TAA

Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL par le 3HP en TOD est plus élevé que celui obtenu par le 9INH en TAA (RR de 1,30 [IC à 95 % : 1,16; 1,45]; $p < 0,0001$).

Niveau de preuve scientifique élevé

3HP en TOD comparé au 4RIF en TAA

On n'observe aucune différence significative entre le 3HP en TOD et le 4RIF en TAA (RR de 1,07 [IC à 95 % : 0,99; 1,16]; $p = 0,09$) au regard du taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

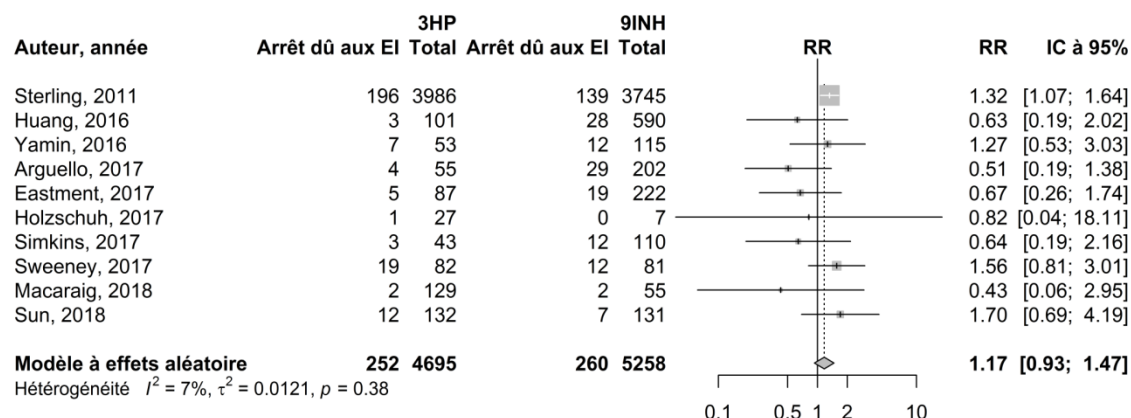
Niveau de preuve scientifique faible

4.3. Arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables

4.3.1. Comparaison du 3HP et du 9INH

Parmi les documents retenus, 10 études ont servi à l'élaboration d'une méta-analyse comparant directement le taux d'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables du 3HP et du 9INH, soit 2 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2011], 2 études de cohortes prospectives [Holzschuh *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2016] et 6 études de cohortes rétrospectives [Macaraig *et al.*, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017; Eastment *et al.*, 2017; Simkins *et al.*, 2017; Sweeney *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016]. Ainsi, le nombre de sujets ayant arrêté le traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP, parmi les 4 695 personnes atteintes d'une ITL, est de 252 et le nombre de sujets ayant arrêté le traitement attribuable aux effets indésirables du 9INH, parmi 5 258 personnes atteintes d'une ITL, est de 260 (voir la figure 6). Aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 9INH n'est observée au regard du taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables (RR de 1,17 [IC à 95 % : 0,93; 1,47]; $p = 0,18$).

Figure 6 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables



L'hétérogénéité des résultats est faible ($I^2 = 7\%$; $p = 0,38$). Aucune étude prise individuellement ne montre de différence statistiquement significative entre ces deux traitements concernant ce paramètre. L'analyse de sensibilité montre toutefois l'influence de 2 études pouvant avoir des répercussions sur les résultats, soit l'étude d'Arguello Perez et ses collaborateurs, dont les sujets sont issus d'une population spécifique de travailleurs de la santé, et l'étude d'Eastment et ses collaborateurs, dont la population générale vient des États-Unis. En omettant Arguello Perez, le RR serait de 1,26 [IC à 95 % : 1,05; 1,51]; $p = 0,01$, et en omettant Eastment, le RR serait de 1,24 [IC à 95 % : 1,02; 1,51]; $p = 0,03$. L'omission de l'une ou l'autre de ces études tendrait à montrer que le 3HP entraîne un taux d'arrêt du traitement en raison de la présence d'effets indésirables plus élevé que celui attribué au 9INH. De plus, l'analyse de sensibilité montre qu'en segmentant les ECRA et les études de cohortes, les ECRA seuls rapportent un taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP plus élevé que celui du 9INH (RR de 1,34 [IC à 95 % : 1,09; 1,65]).

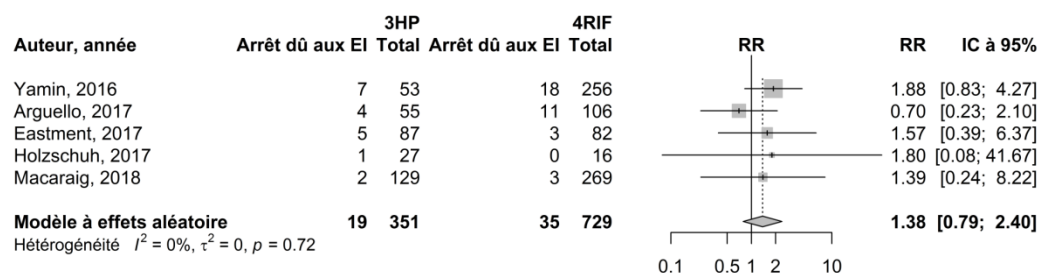
Toutefois, certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. D'abord, la durée du traitement est un facteur pouvant influencer la présence et le nombre d'effets indésirables observés. L'évaluation des effets indésirables par différents professionnels de la santé peut également constituer un facteur confusionnel. D'autre part, l'âge des personnes atteintes d'une ITL est également un facteur pouvant influencer le nombre et l'importance des effets indésirables parce que les effets indésirables sont moins nombreux chez les enfants [Pease *et al.*, 2017; Starke, 2001]. Bien que plusieurs études incluent différents groupes d'âge, aucune n'a individuellement rapporté de différence.

En considérant globalement les résultats rapportés dans les 10 études retenues dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est constituée d'enfants et d'adultes, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 9INH n'est observée au regard de l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré. Toutefois en ne considérant que les ECRA, on pourrait conclure que le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est plus élevé que celui du 9INH.

4.3.2. Comparaison du 3HP et du 4RIF

Parmi les documents retenus, 5 études ont servi à l'élaboration d'une méta-analyse comparant directement le 3HP avec le 4RIF au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables, soit 1 étude de cohorte prospective [Holzschuh *et al.*, 2017] et 4 études de cohortes rétrospectives [Macaraig *et al.*, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017; Eastment *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016]. Ainsi, le nombre de sujets qui ont arrêté leur traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est de 19, parmi 351 personnes ayant une ITL, alors que le nombre de sujets qui ont cessé leur traitement attribuable aux effets indésirables du 4RIF est de 35, parmi 729 personnes ayant une ITL (voir la figure 7). Le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est 38 % plus élevé que celui du 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 1,38 [IC à 95 % : 0,79; 2,40]; $p = 0,26$).

Figure 7 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 4RIF au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables



Dans leur ensemble, les différentes études ne présentent pas d'hétérogénéité ($I^2 = 0\%$; $p = 0,72$) et aucune étude prise individuellement ne rapporte de différence statistiquement significative entre ces deux traitements concernant ce paramètre. L'analyse de sensibilité montre une influence équivalente dans les différentes études.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être mentionnées. L'évaluation des effets indésirables par différents professionnels de la santé peut également constituer un facteur confusionnel dans les résultats. D'autre part, l'âge des personnes ayant une ITL est également un facteur pouvant influencer le nombre et l'importance des effets indésirables, parce que les effets indésirables sont moins nombreux chez les enfants [Pease *et al.*, 2017; Starke, 2001]. Les études de Macaraig et ses collaborateurs et de Holzschuh et ses collaborateurs portaient sur des enfants et des adolescents alors que les autres études ont été effectuées sur des populations d'adultes seulement.

En considérant globalement les résultats rapportés dans les 5 études retenues, dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est constituée d'enfants et d'adultes, on observe un taux d'arrêt plus élevé du 3HP attribuable aux effets indésirables que celui du 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.3.3. Comparaison du 3HP et du 6INH

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le 3HP et le 6INH au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables [Martinson *et al.*, 2011]. Cet ECRA de 655 sujets (328 traités par le 3HP et 327, par le 6INH) a été réalisé sur une population infectée à la fois par le VIH et une ITL (co-infection). Le RR de 0,99 [IC à 95 % : 0,25; 3,95]; $p = 0,99$ ne montre aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 6INH concernant le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables.

Toutefois, il importe de mentionner certaines limites méthodologiques. La durée des traitements peut influencer le nombre d'effets indésirables. L'évaluation des effets indésirables par différents professionnels de la santé peut également constituer un facteur confusionnel. L'intervalle de confiance est très large, ce qui représente une forte incertitude, et de nouvelles données probantes seraient nécessaires pour améliorer la précision.

En considérant la seule étude retenue, dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est constituée d'adultes infectés à la fois par le VIH et une ITL, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le 3HP et le 6INH concernant le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.3.4. Comparaison du 3HP et du 9INH-2s

Parmi les documents retenus, 2 études ont comparé directement le 3HP et le 9INH-2s au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables. Ces études de cohortes prospectives, réalisées en milieu carcéral, comprennent respectivement 245 sujets [Juarez-Reyes *et al.*, 2016] et 214 sujets [Wheeler et Mohle-Boetani, 2019]. Le RR de chacune de ces études, respectivement de 3,38 [IC à 95 % : 0,31; 36,80]; $p = 0,31$ et de 0,18 [IC à 95 % : 0,06; 0,51]; $p = 0,001$, n'indique, dans la première, aucune différence statistiquement significative alors que dans la seconde, il indique une différence statistiquement significative relatif au taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables, celui d'un traitement par 3HP étant moins élevé que celui du 9INH-2s.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulevées. L'évaluation des effets indésirables par différents professionnels de la santé peut constituer un facteur confusionnel. L'intervalle de confiance est très large, ce qui représente une forte incertitude, et des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour améliorer la précision.

En considérant les deux études retenues, dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est composée d'adultes en milieu carcéral, la comparaison du 3HP et du 9INH-2s au regard de l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables ne peut pas être évaluée, en raison d'un manque de données concordantes. Le niveau de preuve scientifique est donc insuffisant.

4.3.5. Comparaison du 3HP et du 3RH

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le 3HP et le 3RH au regard de l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables [Schein *et al.*, 2018]. Cette étude de cohorte prospective de 705 sujets (306 traités par le 3HP et 399, par le 3RH) a été réalisée sur une population générale en Norvège qui comprenait des enfants et des adultes. Le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est 45 % plus faible que celui du 3RH. Le RR de 0,55 [IC à 95 % : 0,2; 1,10]; $p = 0,09$ indique que cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative.

Une limite notée dans ces analyses est que l'évaluation variable des effets indésirables par les professionnels de la santé peut influencer les résultats et fausser leur interprétation. L'IC est grand de part et d'autre de la valeur 1.

En considérant l'unique étude retenue dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est composée d'enfants et d'adultes, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 3RH n'est rapportée au regard du taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.3.6. Comparaison du 3HP et du 3RH-2s

Parmi les documents retenus, seule 1 étude a comparé directement le 3HP et le 3RH-2s au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables [Martinson *et al.*, 2011]. Cet ECRA de 657 sujets (328 traités par le 3HP et 329, par le 3RH-2s) a été réalisé sur une population infectée à la fois par le VIH et par une ITL (co-infection). Le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est 31 % plus faible que celui du 3RH-2s. Le RR de 0,69 [IC à 95 % : 0,21; 2,26]; $p = 0,54$ indique que cette différence n'est pas statistiquement significative.

Une limite relevée dans ces analyses est que l'évaluation variable des effets indésirables par les professionnels de la santé peut influencer les résultats et fausser leur interprétation.

En considérant la seule étude retenue, dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est composée d'adultes également infectés par le VIH, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le 3HP et le 3RH-2s au regard du taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.3.7. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents retenus, seule 1 revue systématique avec méta-analyse [Njie *et al.*, 2018] rapporte des résultats sur l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables (voir le tableau 9). Dans cette méta-analyse regroupant les données de 1 ECRA et de 2 études observationnelles, Njie et ses collaborateurs ont comparé les taux d'arrêt du traitement en utilisant un modèle à effets aléatoires. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 9INH au regard de l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables. Le nombre

d'essais inclus dans cette analyse était limité et la majorité des études incluses sont observationnelles, ce qui implique un risque de biais plus grand.

Tableau 9 Sommaire des revues systématiques sur l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables des schémas de traitement de l'ITL

Auteur, année	Nombre de sources de données	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Résultats rapportés				
					Unité de la méta- analyse	Effet (IC à 95 %)	Valeur p	I ²	Direction de l'effet
Arrêt du traitement dû aux effets indésirables									
Njie, 2018	3	8 575	3HP	9INH	RR	1,08 (0,66, 1,76)	n. d.	28 %	Aucune différence

Abréviations : n. d. : non disponible; RR : risque relatif; IC : intervalle de confiance; I² : incohérence; 3HP : schéma de traitement qui combine la rifapentine et l'isoniazide, administrée 1 fois par semaine pendant 3 mois; 9INH : schéma de traitement composé d'isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois

En résumé, considérant les résultats des méta-analyses sur l'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables, on n'observe aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 9INH. Cependant, l'analyse des ECRA seuls montre une différence statistiquement significative, soit un taux plus élevé d'arrêt attribuable aux effets indésirables du 3HP que celui du 9INH. Un taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP plus élevé que celui du 4RIF est également rapporté, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

En tenant compte des autres résultats rapportés, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 6INH, le 3RH ou le 3RH-2s n'est observée au regard de l'arrêt du traitement de l'ITL attribuable aux effets indésirables. Les preuves sont insuffisantes pour effectuer la comparaison avec le 9INH-2s.

La méta-analyse de Njie et ses collaborateurs révèle qu'en ce qui concerne le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables, la différence entre le 3HP et le 9INH n'est pas statistiquement significative.

Énoncés de la preuve scientifique au regard du taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les sujets issus d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, infectés par le VIH (co-infection) ou non :

3HP comparé au 9INH

Lors du traitement de l'ITL, le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est plus élevé que celui du 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 1,17 [IC à 95 % : 0,93; 1,47]; $p = 0,18$).

Niveau de preuve scientifique modéré

3HP comparé au 4RIF

Lors du traitement de l'ITL, le taux d'arrêt du traitement attribuable aux effets indésirables du 3HP est plus élevé que celui du 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 1,38 [IC à 95 % : 0,79; 2,40]; $p = 0,26$).

Niveau de preuve scientifique faible

4.4. Survenue d'effets indésirables

Les analyses suivantes comparent le nombre d'effets indésirables rapportés dans les études, sans tenir compte de leur gravité (niveaux 1 à 4). Un effet indésirable de niveau 1 est considéré comme léger et n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Le plus souvent, les symptômes ou les signes ne nécessitent aucun traitement. Un effet indésirable de niveau 2 est considéré comme modéré et perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient. Il nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement. Un effet indésirable de niveau 3 est considéré comme grave et empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Il nécessite un traitement qui implique une hospitalisation et/ou un arrêt du traitement pendant au moins 4 jours. Un effet indésirable de niveau 4 est considéré comme très grave et menace le pronostic vital. Il impose des mesures de réanimation. Un effet indésirable de niveau 5 est considéré comme mortel [NCI, 2013]. Aucun décès associé au traitement de l'ITL n'a été rapporté dans les publications retenues.

4.4.1. Effets indésirables associés à l'administration du 3HP

Les effets indésirables le plus souvent associés à un traitement par le 3HP sont des symptômes pseudo-grippaux, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, des éruptions cutanées, de l'urticaire ou du prurit, de la fatigue, des maux de tête, de la fièvre et des frissons, de la diarrhée, des vertiges, des engourdissements et des picotements, des muscles endoloris, une perte d'appétit et de la neuropathie. La

publication de Sterling et ses collaborateurs [2015] désigne les effets indésirables du 3HP compatibles avec une hypersensibilité et les classe dans cinq groupes de réactions systémiques, soit les réactions cutanées, les symptômes pseudo-grippaux, les symptômes gastro-intestinaux, les symptômes respiratoires et les réactions non définies. À la suite de cette publication, plusieurs articles ont rapporté les effets indésirables en les classant dans ces cinq catégories. Les réactions cutanées comprennent de l'œdème de Quincke, de l'urticaire, des éruptions cutanées et des démangeaisons ou une réaction anaphylactique (définie par une réaction systémique accompagnée d'atteintes cutanées, circulatoires et respiratoires) survenue dans les 24 heures suivant l'administration de la dose à l'étude. Les symptômes pseudo-grippaux regroupent plusieurs effets indésirables déjà rapportés dans les publications précédentes, soit de la fatigue, des vertiges, des nausées, des vomissements, de la fièvre, des frissons, des bouffées de chaleur, des maux de tête, de la myalgie et de la dyspnée. Les symptômes gastro-intestinaux sont définis par la présence de vomissements (avec ou sans nausée) ou de douleurs abdominales. Les symptômes respiratoires regroupent un bronchospasme, une toux, un essoufflement ou une douleur à la poitrine. Quant aux autres effets indésirables, ils font partie de la catégorie des réactions systémiques non définies.

Plusieurs effets indésirables caractérisés dans les documents retenus ont une fréquence beaucoup plus faible (voir l'annexe E pour connaître la fréquence de chaque effet indésirable). C'est le cas des réactions allergiques [Arguello Perez *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2016], de l'arythmie cardiaque [Sweeney *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2016], de l'hypertension [Lin et Liu, 2018; De Castilla *et al.*, 2014], de l'hypotension [Huang *et al.*, 2016; Sterling *et al.*, 2015], des bouffées de chaleur [Lin et Liu, 2018; Jinbo *et al.*, 2017], de la douleur aux articulations [Schein *et al.*, 2018; Jinbo *et al.*, 2017], de l'urine colorée [Jinbo *et al.*, 2017; Stennis *et al.*, 2016], de l'œdème de Quincke ou périorbitaire [Jinbo *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016] ainsi que de l'arthralgie [Jinbo *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016]. D'autres effets indésirables ne sont caractérisés que dans 1 étude en particulier, soit l'anémie [Simkins *et al.*, 2017], l'hypersomnie [Sun *et al.*, 2018], la peau ou les yeux jaunâtres [Sandul *et al.*, 2017], la stomatite et des changements d'humeur [Huang *et al.*, 2016], la vision trouble, la toux accompagnée de rejets de sang, l'irritation de la gorge [Jinbo *et al.*, 2017], les douleurs à la poitrine, la détresse respiratoire, les troubles auditifs et la myalgie [Sweeney *et al.*, 2017].

4.4.2. Comparaison du 3HP et du 9INH

Parmi les documents retenus, 5 études se sont intéressées à la survenue d'effets indésirables de niveau 1 à 4 causés par le 3HP et les ont comparés à ceux causés par le 9INH, soit 2 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2011] et 3 études de cohortes rétrospectives [Arguello Perez *et al.*, 2017; Eastment *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016] dont le nombre de sujets recrutés varie de 168 à 7 745.

La méta-analyse réalisée par l'INESSS porte sur 8 742 sujets exposés à l'un des traitements de l'ITL (Figure 8). Les résultats indiquent un écart de 52 %, à la limite d'être statistiquement significatif, quant au nombre plus élevé d'effets indésirables (indépendamment de la gravité) chez les sujets traités par le 3HP que chez les sujets

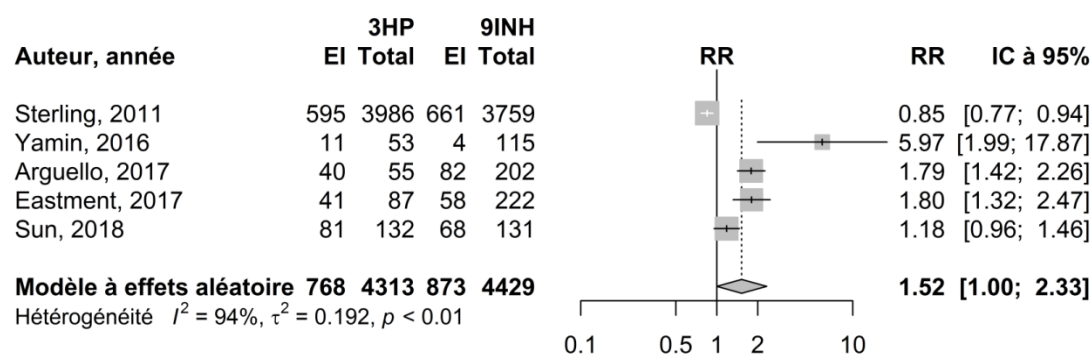
traités par le 9INH (RR de 1,52 [IC à 95 % : 0,9987; 2,32], $p = 0,051$). Dans l'ensemble, les études montrent une forte hétérogénéité ($I^2 = 94\%$, $p < 0,01$).

Dans une analyse de sensibilité, présentée dans l'annexe I, en considérant seulement les ECRA, aucune différence statistiquement significative entre ces deux schémas de traitement n'est rapportée au regard des effets indésirables qui y sont associés, alors que dans l'ensemble des études de cohortes, la survenue d'effets indésirables associée au 3HP est plus élevée que celle associée au 9INH et cette différence est statistiquement significative (RR des cohortes de 1,99 [IC à 95 % : 1,41; 2,82]). Toutefois, l'ECRA de Sterling rapporte un taux moins élevé de survenue d'effets indésirables associé au 3HP que celui associé au 9INH, une différence statistiquement significative (RR de 0,85 [IC à 95 % : 0,77; 0,94]).

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. Des facteurs confusionnels potentiels peuvent fausser les résultats, étant donné que les 3 études de cohortes comprenaient exclusivement des adultes [Arguello Perez *et al.*, 2017; Eastment *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016] alors que les 2 ECRA comprenaient aussi des enfants âgés de plus de 2 ans [Sterling *et al.*, 2011] et de plus de 12 ans [Sun *et al.*, 2018]. La présence des enfants dans les études pourrait influencer les analyses parce qu'en général, les enfants tolèrent des doses plus élevées par kilogramme de poids corporel et présentent moins d'effets indésirables lorsqu'ils sont traités par un médicament antituberculeux [Starke, 2001].

En considérant globalement les résultats rapportés dans les 5 études retenues, dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est constituée d'enfants et d'adultes, la survenue d'effets indésirables (indépendamment de leur gravité) associée au 3HP est plus importante que celle associée au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

Figure 8 Résultats de la méta-analyse comparant la survenue d'effets indésirables du 3HP et du 9INH



4.4.3. Comparaison 3HP et 4RIF

Parmi les documents retenus, 4 études comparent la survenue d'effets indésirables de niveau 1 à 4 causés par le 3HP et ceux causés par le 4RIF. Il s'agit d'études de cohortes

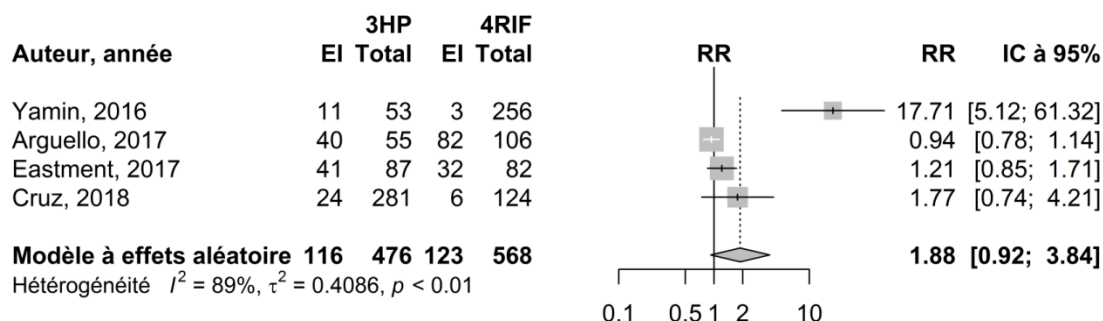
rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017; Eastment *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016], dont le nombre de sujets recrutés varie de 161 à 405.

La méta-analyse de l'INESSS porte sur 1 044 sujets exposés à l'un ou à l'autre des traitements de l'ITL (Figure 9) et révèle un RR de 1,88 [IC à 95 % : 0,92; 3,84]; $p = 0,08$, ce qui peut signifier que le risque d'effets indésirables causés par le 3HP soit 88 % plus élevé que celui des effets indésirables causés par le 4RIF. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative. Dans l'ensemble, les études montrent une forte hétérogénéité ($I^2 = 89\%$, $p = 0,41$). Lors de l'analyse de sensibilité, le retrait de chacune des études individuelles n'a pas eu d'influence sur le résultat global.

Les études incluses sont toutes des études de cohortes sur un nombre limité de sujets et l'intervalle de confiance est très large. De nouvelles données probantes seraient requises pour mieux évaluer ce paramètre clinique.

En considérant globalement les résultats rapportés dans les 4 études retenues, dont la population ayant reçu un traitement de l'ITL est constituée d'enfants et d'adultes, la survenue d'effets indésirables (indépendamment de leur gravité) associée au 3HP est plus importante que celle associée au 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

Figure 9 Résultats de la méta-analyse comparant la survenue d'effets indésirables du 3HP et du 4RIF



4.4.4. Comparaison du 3HP et du 6INH

Parmi les documents retenus, seule 1 étude [Martinson *et al.*, 2011] a comparé les effets indésirables de niveau 1 à 4 causés par le 3HP à ceux causés par le 6INH. Cet ECRA comprend 655 participants adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH (co-infection). Le RR calculé est de 0,81 [IC à 95 % : 0,68; 0,95]; $p = 0,01$, ce qui indique une différence statistiquement significative, soit un taux de 19 % moins élevé d'effets indésirables causés par le traitement 3HP que par le 6INH.

L'étude a été réalisée exclusivement sur des sujets également infectés par le VIH, ce qui peut influencer la survenue d'effets indésirables et limite la possibilité de généraliser les résultats de l'étude. En effet, en parallèle avec la comparaison effectuée entre le 3HP et le 9INH dans une population générale d'enfants et d'adultes, on relève une discordance.

Bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, la fréquence de survenue des effets indésirables, indépendamment de leur gravité, était plus importante chez les sujets traités par le 3HP que chez les sujets traités par le 9INH. En considérant les résultats rapportés dans l'unique publication retenue, dont la population est constituée uniquement d'adultes également infectés par le VIH, la survenue d'effets indésirables (indépendamment de leur gravité) associée au 3HP est inférieure à celle associée au 6INH lors du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.4.5. Comparaison du 3HP et du 9INH-2s

Aucune étude parmi celles qui ont été retenues ne comparait le 3HP avec le 9INH-2s concernant la survenue d'effets indésirables. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.4.6. Comparaison de 3HP et de 3RH

Aucune étude parmi celles qui ont été retenues ne comparait le 3HP avec le 3RH concernant la survenue d'effets indésirables. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.4.7. Comparaison du 3HP et du 3RH-2s

Parmi les documents sélectionnés, seule 1 étude [Martinson *et al.*, 2011] a comparé les effets indésirables de niveau 1 à 4 causés par le 3HP à ceux causés par le 3RH-2s. Cet ECRA comprend 657 participants adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH (co-infection). Le RR calculé est de 1,00 [IC à 95 % : 0,83; 1,20]; $p = 0,97$, ce qui indique qu'il n'y a aucune différence significative entre le nombre d'effets indésirables causés par le 3HP et le nombre d'effets indésirables causés par le 3RH-2s.

L'étude a été réalisée exclusivement sur des sujets atteints d'une ITL également infectés par le VIH, ce qui peut influencer la survenue d'effets indésirables et limite la possibilité de généraliser les résultats de l'étude.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude retenue, dont la population est constituée uniquement d'adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 3RH-2s n'est observée au regard de la survenue d'effets indésirables. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.4.8. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents retenus, seule 1 méta-analyse [Njie *et al.*, 2018] traite de la survenue des effets indésirables dans les traitements de l'ITL (voir le tableau 10). Dans cette méta-analyse regroupant les données de 1 ECRA et de 2 études observationnelles, Njie et ses collaborateurs ont comparé le 3HP au traitement usuel (9INH), en utilisant un modèle à effets aléatoires, et concluent que le 3HP est équivalent à celui du 9INH quand

il est question du nombre d'effets indésirables, sans tenir compte de leur niveau de gravité. Le nombre d'études inclus dans cette méta-analyse est limité et la majorité des études incluses sont observationnelles et comportent potentiellement un plus grand risque de biais. De plus, la définition des effets indésirables varie d'une étude à une autre, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile.

Tableau 10 Sommaire des RS au regard de la survenue des effets indésirables des schémas de traitement

Auteur, année	Nombre de sources de données	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Résultats rapportés				
					Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	Valeur p	I ²	Direction de l'effet
Effets indésirables									
Njie, 2018	4	n. d.	3HP	9INH	RR	0,46 (0,02, 1,71)	n. d.	75 %	Aucune différence

Abréviations : n. d. : donnée non disponible; RR : risque relatif; IC : intervalle de confiance; I² : incohérence; 3HP : combinaison de rifapentine et d'isoniazide, administrée 1 fois par semaine pendant 3 mois; 9INH : isoniazide en monothérapie, administré 1 fois par jour pendant 9 mois

En résumé, considérant les résultats des méta-analyses, la survenue d'effets indésirables (indépendamment de leur gravité) associés au 3HP est plus fréquente que celle des effets indésirables associés au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. La survenue d'effets indésirables (indépendamment de leur gravité) associés au 3HP est plus fréquente que celle des effets indésirables associés au 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. En tenant compte des autres résultats rapportés, concernant la survenue d'effets indésirables (indépendamment de leur gravité) associés au 3HP et ceux associés au 3RH-2s, aucune différence statistiquement significative n'est observée, alors que celle des effets indésirables associés au 6INH est moins fréquente. Les données probantes pour effectuer la comparaison du 3HP avec le 9INH-2s et le 3RH sont insuffisantes.

La méta-analyse de Njie et ses collaborateurs conclut que les schémas de traitement 3HP et 9INH présentent un niveau de sécurité équivalent en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables.

Énoncés de la preuve scientifique au regard de la survenue d'effets indésirables lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés dans les études retenues, qui portent sur des sujets venant d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, infectés par le VIH (co-infection) ou non :

3HP comparé au 9INH

Le risque de survenue d'effets indésirables associés au 3HP est plus élevé que celui du 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 1,52 [IC à 95 % : 0,9987; 2,32]; $p = 0,051$).

Niveau de preuve scientifique modéré

3HP comparé au 4RIF

Le risque de survenue d'effets indésirables associés au 3HP est plus élevé que celui du 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 1,88 [IC à 95 % : 0,92; 3,84]; $p = 0,08$).

Niveau de preuve scientifique faible

4.5. Hépatotoxicité

4.5.1. Comparaison du 3HP et du 9INH

Parmi les documents retenus, 4 études ont comparé l'hépatotoxicité du 3HP à celle du 9INH, soit 2 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2011] et 2 études de cohortes rétrospectives [Arguello Perez *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016]; le nombre de participants recrutés varie de 168 à 7 745.

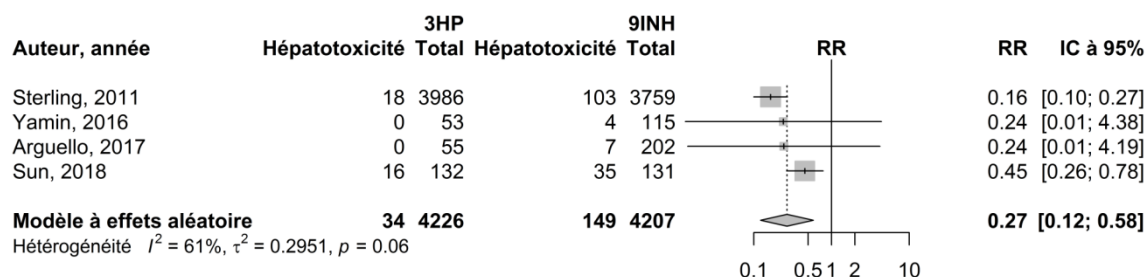
La méta-analyse de l'INESSS, réalisée sur 8 433 sujets exposés à l'un des traitements de l'ITL (Figure 10), révèle un risque absolu d'hépatotoxicité dans le groupe 3HP de 0,8 % alors que ce risque est de 3,5 % dans le groupe 9INH. Ce qui indique une réduction du risque de 3,88 % d'hépatotoxicité associé au 3HP (RRA de -0,0388 [IC à 95 % : -0,0687; -0,0089]; $p = 0,01$). Le RR calculé est de 0,27 [IC à 95 % : 0,12; 0,58], ce qui indique que le nombre d'événements de nature hépatotoxique associés à l'administration du 3HP est 73 % moins élevé que celui associé au 9INH. Cette différence est statistiquement significative, le test sur l'effet global ayant une valeur $p = 0,0009$. Dans l'ensemble, les études montrent une hétérogénéité modérée ($I^2 = 61$ %, $p = 0,30$). Lors de l'analyse de sensibilité, présentée dans l'annexe I, la segmentation des ECRA n'a aucune influence sur les résultats de l'analyse (RR de 0,27 [IC à 95 % : 0,10; 0,75]), alors que l'analyse individuelle des études de cohortes montre que la différence relative à l'hépatotoxicité du 3HP et du 9INH n'est pas statistiquement significative (RR de 0,24 [IC à 95 % : 0,03; 1,84]).

Certaines limites méthodologiques méritent d'être signalées. Parmi toutes les études rapportant des résultats sur l'hépatotoxicité, aucune ne la définit de la même façon et ne

fixe les limites de toxicité au même niveau, ce qui peut influencer l'effet mesuré par les analyses. L'IC est large et le nombre de sujets dans les études est faible.

En considérant les résultats rapportés dans les quatre études retenues, dont la population est constituée d'enfants et d'adultes, l'hépatotoxicité associée au 3HP est inférieure à celle associée au 9INH. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

Figure 10 Résultats de la méta-analyse comparant l'hépatotoxicité associée au 3HP et au 9INH



4.5.2. Comparaison du 3HP et du 4RIF

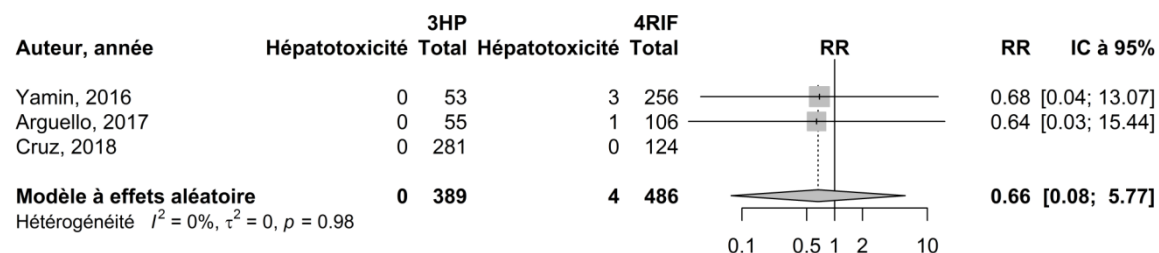
Parmi les documents retenus, 3 études ont comparé l'hépatotoxicité du 3HP à celle du 4RIF. Il s'agit d'études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016] dont le nombre de sujets recrutés varie de 161 à 405.

La méta-analyse de l'INESSS, réalisée sur 875 sujets exposés à l'un des traitements de l'ITL (Figure 11), montre que le risque absolu d'effet hépatotoxique dans le groupe 3HP est de 0 %, alors qu'il est de 0,8 % dans le groupe 4RIF. Ce qui indique une réduction du risque de 0,25 % d'hépatotoxicité associé au 3HP (RRA de -0,0025 [IC à 95 % : -0,0131; 0,0081]; $p = 0,64$). Le RR calculé est de 0,66 [IC à 95 % : 0,08; 5,77], ce qui pourrait indiquer un risque d'effet hépatotoxique associé au 3HP 34 % moins élevé que celui associé au 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,71$). Dans l'ensemble, les études ne présentent pas d'hétérogénéité ($I^2 = 0\%$, $p = 0,98$). Lors de l'analyse de sensibilité, le retrait de chacune des études individuelles n'a pas d'influence sur le résultat global.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. L'intervalle des mesures biologiques déterminant les niveaux de gravité de l'hépatotoxicité peut varier d'une étude à une autre. L'IC de la méta-analyse est très large. La taille des études comprises dans cette analyse est limitée et le nombre d'événements est faible, parce que les études n'avaient pas pour objectif primaire de mesurer ce paramètre. Aucun cas d'hépatotoxicité n'est survenu dans l'étude de Cruz et Starke, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'elle inclut uniquement des enfants et que ceux-ci souffrent moins souvent d'effets indésirables [Pease *et al.*, 2018; Starke, 2001]. Tous ces facteurs confusionnels potentiels peuvent influencer les résultats de l'effet mesuré et il est probable que des études de plus grande envergure aideraient à obtenir des conclusions plus fiables sur l'hépatotoxicité des deux schémas de traitement (3HP et 4RIF).

En considérant les résultats rapportés dans les trois études retenues, dont la population est constituée d'enfants et d'adultes, aucune différence statistiquement significative entre le 3HP et le 4RIF n'est observé au regard de l'hépatotoxicité. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

Figure 11 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 4RIF au regard de l'hépatotoxicité



4.5.3. Comparaison du 3HP et du 6INH

Parmi les documents retenus, seule 1 étude [Martinson *et al.*, 2011] a comparé l'hépatotoxicité du 3HP à celle du 6INH. Cet ECRA inclut 655 sujets adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH (co-infection) et révèle un risque absolu d'un effet hépatotoxique de 1,5 % dans le groupe 3HP et de 5,5 % dans le groupe 6INH. L'analyse montre un RR de 0,27 [IC à 95 % : 0,10; 0,73], ce qui indique que l'hépatotoxicité du 3HP est 73 % plus faible que celle du 6INH. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,01$).

L'étude a été réalisée exclusivement sur des sujets infectés à la fois par une ITL et par le VIH, ce qui diminue la possibilité d'en généraliser les résultats pour les appliquer à d'autres populations et en influence l'interprétation.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude retenue, dont la population est constituée d'adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH, l'hépatotoxicité du 3HP est inférieure à celle du 6INH. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.5.4. Comparaison du 3HP et du 9INH-2s

Aucune étude parmi celles retenues ne comparait le 3HP avec le 9INH-2s au regard de l'hépatotoxicité. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.5.5. Comparaison du 3HP et du 3RH

Aucune étude parmi celles retenues ne comparait le 3HP avec le 3RH au regard de l'hépatotoxicité. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.5.6. Comparaison du 3HP et du 3RH-2s

Parmi les documents retenus, seule 1 étude [Martinson *et al.*, 2011] a comparé l'hépatotoxicité du 3HP à celle du 3RH-2s. Cet ECRA inclut 657 participants adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH (co-infection) et révèle un risque absolu d'effet hépatotoxique de 1,5 % pour le 3HP et de 2,4 % pour le 3RH-2s. Le RR calculé est de 0,62 [IC à 95 % : 0,21; 1,89]. Ce résultat indique que l'hépatotoxicité du 3HP est 38 % plus faible que celle du 3RH-2s, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,41$).

L'étude a été réalisée exclusivement sur des sujets infectés à la fois par une ITL et par le VIH, ce qui diminue la possibilité d'en généraliser les résultats pour les appliquer à d'autres populations et en influence l'interprétation.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude retenue, dont la population est constituée d'adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH, la différence entre le 3HP et le 3RH-2s n'est pas statistiquement significative au regard de l'hépatotoxicité. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.5.7. Sommaire des revues systématiques

Parmi les documents sélectionnés, seule 1 revue systématique [Zenner *et al.*, 2017] présente une méta-analyse en réseau qui regroupe les résultats de 29 ECRA qui ont analysé l'hépatotoxicité parmi les effets indésirables des traitements de l'ITL. Par contre, en raison des données limitées de plusieurs comparateurs (y compris le 3HP) sur l'hépatotoxicité, les auteurs ont préféré présenter les résultats des comparaisons directes. Comme aucune méta-analyse en comparaison directe ne comprenait le 3HP, aucun résultat nouveau n'est rapporté. De plus, 5 revues systématiques [Hamada *et al.*, 2018; Pease *et al.*, 2018; Vidal *et al.*, 2015; Stagg *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2013] abordaient le sujet de l'hépatotoxicité des schémas de traitement, mais ne comprenaient pas de méta-analyse et faisaient une description narrative des résultats. Les auteurs ont tous conclu que le 3HP et le 4RIF sont associés à un risque d'hépatotoxicité moins élevée que celui associé aux monothérapies par l'isoniazide, peu importe la durée des traitements. Parmi toutes les études rapportant la fréquence de l'hépatotoxicité, aucune ne la définit de la même façon et ne fixe les limites de toxicité au même niveau, ce qui peut influencer les analyses. La durée variable des traitements peut également apporter un facteur de confusion additionnel.

En résumé, considérant les résultats des méta-analyses, la fréquence de l'hépatotoxicité associée au 3HP est inférieure à celle associée au 9INH alors que la différence n'est pas statistiquement significative entre le 3HP et 4RIF concernant cet effet. En tenant compte des autres résultats rapportés, l'hépatotoxicité du 3HP est inférieure à celle du 6INH alors qu'elle n'est pas statistiquement différente de celle du 3RH-2s. Les preuves sont manquantes pour effectuer la comparaison avec le 9INH-2s et le 3RH.

Énoncés de la preuve scientifique au regard de l'hépatotoxicité lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, qui portent sur des sujets venant d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, infectés (co-infection) ou non par le VIH :

3HP comparé au 9INH

Le risque d'hépatotoxicité associé au 3HP est plus faible que celui associé au 9INH (RR de 0,27 [IC à 95 % : 0,12; 0,58]; $p = 0,0009$).

Niveau de preuve scientifique élevé

3HP comparé au 4RIF

Le risque d'hépatotoxicité associé au 3HP est plus faible que celui associé au 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 0,66 [IC à 95 % : 0,08; 5,77]; $p = 0,71$).

Niveau de preuve scientifique faible

4.6. Effets indésirables graves de niveau 3 et 4

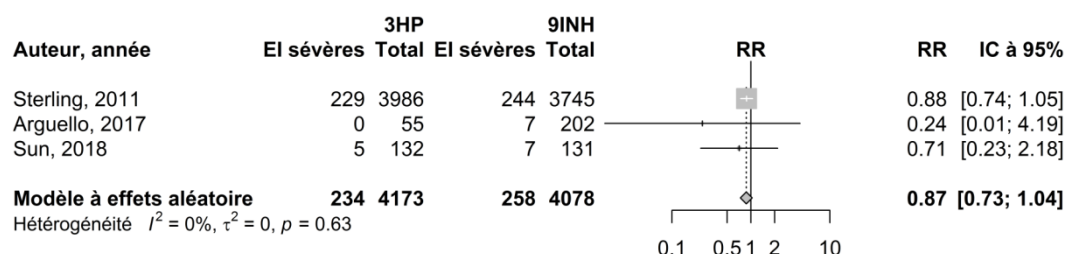
4.6.1. Comparaison du 3HP et du 9INH

Parmi les documents retenus, 3 études ont comparé les effets indésirables graves, soit de niveau 3 et 4, associés au 3HP et ceux associés au 9INH, dont 2 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2011] et 1 étude de cohorte rétrospective [Arguello Perez *et al.*, 2017]; le nombre de sujets recrutés varie de 257 à 7 731.

La méta-analyse réalisée par l'INESSS, qui porte sur 8 251 sujets exposés à l'un des traitements de l'ITL (Figure 12), montre que le risque absolu d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 dans le groupe 3HP est de 5,6 % alors qu'il est de 6,3 % dans le groupe 9INH. Ce qui indique une réduction du risque de 1,12 % de survenue d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associé au 3HP (RRA de -0,0112 [IC à 95 % : -0,0235; 0,0011]; $p = 0,08$). Le RR calculé est de 0,87 [IC à 95 % : 0,73; 1,04], ce qui indique que le nombre d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associés à l'usage du 3HP est 13 % plus faible que celui du 9INH, mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,12$). Dans l'ensemble, les études ne présentent pas d'hétérogénéité ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,63$). Les analyses de sensibilité (présentées dans l'annexe I) montrent une influence équivalente des différentes études ainsi qu'une concordance entre les ECRA et les études de cohortes.

En considérant les résultats rapportés dans les trois études retenues, dont la population est constituée d'enfants et d'adultes, la différence n'est pas statistiquement significative entre le 3HP et le 9INH au regard de la survenue d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 lors du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

Figure 12 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard de la survenue d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4



4.6.2. Comparaison du 3HP et du 4RIF

Parmi les documents retenus, 2 études de cohortes rétrospectives ont comparé les effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associés au 3HP à ceux associés au 4RIF [Cruz et Starke, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017]. Le nombre de sujets recrutés pour réaliser ces études varie de 161 à 415.

Aucune méta-analyse n'a pu être effectuée sur les deux études, parce que dans celle de Cruz et Starke, le nombre d'événements d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 était nul, autant ceux associés au 3HP que ceux associés au 4RIF. L'analyse montre que le risque absolu d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associé au 3HP est de 0 % et de 0,84 % lorsqu'associé au 4RIF, ce qui indique une réduction du risque de 0,16 % de survenue d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associé au 3HP (RRA de -0,0016 [IC à 95 % : -0,0126; 0,0094]; $p = 0,77$). L'étude d'Arguello Perez et ses collaborateurs rapporte un RR de 0,38 [IC à 95 % : 0,02; 7,82]. Ce résultat indique que le risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associés au 3HP est 62 % moins élevé que celui associé au 4RIF. Par contre, ce résultat n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,62$).

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. L'IC est très large, ce qui représente une forte incertitude, et des études à plus grande échelle seront nécessaires pour comparer le risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associé à ces deux traitements. De plus, les groupes de l'étude de Cruz et Starke ne comprenaient que des enfants de 0 à 18 ans, ce qui peut expliquer le nombre d'événements nul, les effets indésirables étant moins fréquents chez les enfants [Pease *et al.*, 2017; Starke, 2001].

En considérant les résultats rapportés dans les deux études retenues, dont la population est constituée d'enfants et d'adultes, la différence n'est pas statistiquement significative entre le 3HP et le 4RIF au regard du risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 dans le contexte du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

4.6.3. Comparaison du 3HP et du 6INH

Parmi les documents retenus, seule 1 étude [Martinson *et al.*, 2011] a comparé les effets indésirables graves de niveau 3 et 4 du 3HP et du 6INH. Cet ECRA comprend 655 sujets adultes atteints d'une ITL, également infectés par le VIH (co-infection). L'analyse révèle que le risque absolu d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associé au 3HP est de

7,3 % et que ce risque est de 9,5 % lorsqu'associé au 6INH. Le RR calculé est de 0,88 [IC à 95 % : 0,50; 1,54], ce qui indique que le risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associés à l'usage du 3HP est 12 % moins élevés que le risque de ceux associés au 6INH. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,65$).

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulevées. L'étude a été réalisée exclusivement sur des sujets atteints d'une ITL également infectés par le VIH, ce qui limite la possibilité d'en généraliser les résultats pour les appliquer à d'autres populations et en influence l'interprétation. De plus, la durée des traitements est différente (3 mois et 6 mois), ce qui peut influencer les résultats et fausser leur interprétation.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude retenue, dont la population est constituée d'adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH, la différence entre le 3HP et le 6INH n'est pas statistiquement significative au regard du risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 lors du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.6.4. Comparaison du 3HP et du 9INH-2s

Aucune étude parmi celles retenues ne comparait le 3HP avec le 9INH-2s au regard du risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.6.5. Comparaison du 3HP et du 3RH

Aucune étude parmi celles retenues ne comparait le 3HP avec le 3RH au regard du risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

4.6.6. Comparaison du 3HP et du 3RH-2s

Parmi les documents retenus, seule 1 étude [Martinson *et al.*, 2011] a comparé les effets indésirables graves de niveau 3 et 4 du 3HP avec ceux du 3RH-2s. Cet ECRA inclut 657 participants adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH (co-infection) et rapporte un risque absolu d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 de 7,3 % dans les deux groupes. Le RR calculé est de 0,68 [IC à 95 % : 0,40; 1,15], ce qui indique que les effets indésirables graves de stade 3 et 4 associés au 3HP sont 32 % moins fréquents que ceux associés au 3RH-2s, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,14$).

L'étude a été réalisée exclusivement sur des sujets à la fois infectés par une ITL et par le VIH, ce qui limite la possibilité d'en généraliser les résultats pour les appliquer à d'autres populations et en influence l'interprétation.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude retenue, dont la population est constituée d'adultes infectés à la fois par une ITL et par le VIH, la différence entre le 3HP et le 3RH-2s n'est pas statistiquement significative au regard du risque d'effets

indésirables graves de niveau 3 et 4 lors du traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

En résumé, considérant les résultats de la méta-analyse, les effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associés au 3HP sont moins nombreux que ceux associés au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Les effets indésirables graves de niveau 3 et 4 associés au 3HP sont également moins nombreux que ceux associés au 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Il en est de même pour le 6INH et le 3RH-2s. Les preuves sont manquantes pour effectuer la comparaison avec le 9INH-2s et le 3RH.

Énoncés de la preuve scientifique au regard du risque d'effets indésirables graves de niveau 3 et 4 lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés dans les études retenues, sur des sujets venant d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL également infectés par le VIH (co-infection) ou non :

3HP comparé au 9INH

Le risque d'effets indésirables graves de niveau 3 ou 4 associé au 3HP est plus faible que celui associé au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 0,87 [IC à 95 % : 0,73; 1,04]; $p = 0,12$).

Niveau de preuve scientifique élevé

3HP comparé au 4RIF

Le risque d'effets indésirables graves de niveau 3 ou 4 associé au 3HP est plus faible que celui associé au 4RIF, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 0,38 [IC à 95 % : 0,02; 7,82]; $p = 0,62$).

Niveau de preuve scientifique faible

4.7. Hospitalisation en raison d'effets indésirables

4.7.1. Comparaison du 3HP et du 9INH

Parmi les documents retenus, seul 1 ECRA a comparé les résultats relatifs aux hospitalisations en raison d'effets indésirables survenues pendant une période de traitement chez 3 893 sujets qui ont reçu du 3HP et chez 3 659 sujets qui ont reçu du 9INH. [Sterling *et al.*, 2015]. Le risque absolu d'hospitalisation en raison des effets indésirables associé au 3HP est de 0,1 % et de 0,02 % lorsqu'associé au 9INH, ce qui indique un risque 0,08 % plus élevé d'hospitalisation en raison des effets indésirables associé au 3HP (-0,0008 [IC à 95 % : -0,0004; 0,0019]; $p = 0,19$). En calculant le RR d'hospitalisation chez les sujets traités par le 3HP, on obtient un risque 3,76 fois plus

élevé que celui obtenu chez les sujets traités par le 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 3,76 [IC à 95 % : 0,42; 33,62]; p = 0,24).

L'IC du RR est très large, ce qui représente une forte incertitude et une limite importante. De nouvelles données probantes seraient requises pour mieux évaluer ce paramètre clinique.

En considérant les résultats rapportés dans la seule étude retenue, dont la population est constituée d'enfants et d'adultes, atteints ou non par le VIH en plus d'une ITL, la fréquence d'hospitalisation en raison d'effets indésirables attribuable au 3HP est plus élevée que celle attribuable au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.7.2. Comparaison du 3HP et d'autres schémas de traitement

Aucune des études retenues ne comparait le 3HP avec le 4RIF, le 6INH, le 9INH-2s, le 3RH ou le 3RH-2s au regard de la fréquence d'hospitalisation en raison d'effets indésirables. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

Énoncés de la preuve scientifique au regard du taux d'hospitalisation en raison d'effets indésirables lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur des sujets venant d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, également infectés par le VIH (co-infection) ou non :

3HP comparé au 9INH

Le risque d'hospitalisation en raison d'effets indésirables attribuable au 3HP est plus élevé que celui attribuable au 9INH, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (RR de 3,76 [IC à 95 % : 0,42; 33,62]; p = 0,24).

Niveau de preuve scientifique modéré

3HP comparé au 4RIF

Aucune donnée comparant le 3HP et le 4RIF n'est disponible dans les études retenues aux fins de la présente analyse.

Niveau de preuve scientifique insuffisant

4.8. Réaction systémique au médicament

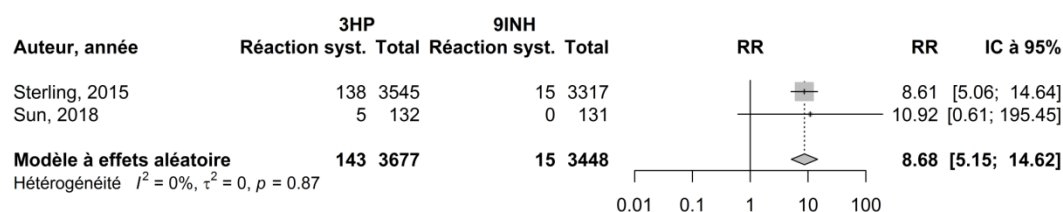
Les réactions systémiques au médicament sont des effets indésirables imprévisibles qui peuvent relever d'un mécanisme immunologique ou non immunologique, qui surviennent chez un sous-groupe de patients qui présentent des symptômes et des signes différents de l'action pharmacologique attendue du médicament, quelle que soit la dose du médicament utilisée. Ces réactions incluent les réactions allergiques médicamenteuses immédiates ou retardées ainsi que les intolérances, les réactions pseudo-allergiques et

les réactions idiosyncrasiques [INESSS, 2017]. Dans les études analysées, peu indiquaient si les participants avaient déjà ou non été exposés à un antibiotique de la même classe ou quelles avaient été leurs réactions à la suite d'un test de provocation.

4.8.1. Comparaison du 3HP et du 9INH

Parmi les documents retenus, 2 ECRA ont comparé le 3HP et le 9INH au regard du risque d'effets indésirables dans la catégorie spécifique des réactions systémiques au médicament pendant la période de traitement de l'ITL [Sun *et al.*, 2018; Sterling *et al.*, 2015]. La méta-analyse effectuée par l'INESSS combine les réactions systémiques associées au 3HP chez 3 677 personnes atteintes d'une ITL et les réactions systémiques associées au 9INH chez 3 448 personnes atteintes d'une ITL (voir la figure 13). Le risque absolu d'une réaction systémique associé au 3HP est de 3,89 % et ce risque est de 0,43 % lorsqu'associé au 9INH, ce qui indique un risque 3,45 % plus élevé de réaction systémique associées au 3HP (RRA de 0,0345 [IC à 95 % : 0,0279; 0,0412]; $p < 0,0001$). En calculant le RR, on obtient un risque 8,68 fois plus élevé de réaction systémique associé au 3HP que celui associé au 9INH, une différence statistiquement significative (RR de 8,68 [IC à 95 % : 5,15; 14,62]; $p < 0,0001$). Dans l'ensemble, les études ne présentent aucune hétérogénéité ($I^2 = 0\%$, $p = 0,87$).

Figure 13 Résultats de la méta-analyse comparant le 3HP et le 9INH au regard du risque d'une réaction systémique au médicament



L'IC est large, ce qui représente une forte incertitude et une limite importante. De plus, l'absence de ce type d'évènement dans la publication de Sun et ses collaborateurs limite les analyses possibles. Des études sur des cohortes plus grandes seraient nécessaires pour mieux comparer les deux traitements au regard de cet aspect.

En considérant les résultats rapportés dans les études retenues, dont la population est constituée d'enfants et d'adultes, infectés ou non par le VIH en plus d'une ITL, le risque d'une réaction systémique au traitement d'une ITL associé au 3HP est plus élevé que celui associé au 9INH. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

4.8.2. Comparaison du 3HP et d'autres schémas de traitement

Aucune étude parmi celles retenues ne comparait le 3HP avec le 4RIF, le 6INH, le 9INH-2s, le 3RH ou le 3RH-2s au regard du risque d'une réaction systémique au médicament. Aucun résultat n'est donc disponible aux fins de la présente analyse. Le niveau de preuve scientifique est insuffisant.

Énoncés de la preuve scientifique au regard des réactions systémiques au médicament lorsque le 3HP est comparé au 9INH et au 4RIF

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, sur des sujets venant d'une population générale d'enfants et d'adultes atteints d'une ITL, également infectés par le VIH (co-infection) ou non :

3HP comparé au 9INH

Le risque de réaction systémique au médicament associé au 3HP est plus élevé que celui associé au 9INH (RR de 8,68 [IC à 95 % : 5,15; 14,62]; $p < 0,0001$).

Niveau de preuve scientifique modéré

3HP comparé au 4RIF

Aucune donnée comparant le 3HP et le 4RIF n'est disponible dans les études retenues aux fins de la présente analyse.

Niveau de preuve scientifique insuffisant

4.9. Sommaire des études enregistrées

36 études cliniques enregistrées jugées d'intérêt portant sur les effets d'un traitement par la rifapentine chez des participants atteints d'une ITL ou d'une TB active, infectés ou non par le VIH (co-infection), ont été recensées. Sur le site de ClinicalTrials.gov, au total, 43 études rapportant des données sur la rifapentine ont été repérées. De ce nombre, 28 présentaient un intérêt dans le cadre du présent état des connaissances, dont 15 sont présentement en cours. Sur le site de l'OMS (apps.who.int/trialsearch), au total, 66 études au total rapportant des données sur la rifapentine ont été repérées. De ce nombre, 33 étaient des doublons, 8 présentaient un intérêt dans le cadre de ce projet et 4 de celles-ci sont présentement en cours. Parmi toutes ces études, 17 sont terminées et 10 font l'objet d'une publication dans un journal scientifique; 19 sont toujours en cours de réalisation et seulement 1 étude a été publiée. Aucun résultat des autres études n'est disponible. Une description plus complète de ces études est présentée sous forme de tableau dans l'annexe J. Les études en cours présentent plusieurs particularités : 2 études portent sur un traitement par la rifapentine d'une durée plus courte de 6 semaines, soit en monothérapie 1 fois par jour (NCT03474029) ou en combinaison avec l'isoniazide, 2 fois par semaine (ChiCTR18000018224); 2 études portent sur un traitement encore plus court combiné à l'isoniazide, soit de 4 semaines à raison de 1 fois par jour (NCT03785106) ou de 3 fois par semaine (NCT03900858); 3 études portent sur le régime thérapeutique du traitement, soit en TOD comparée à une observation par vidéo (NCT02641106), en TAA avec rappel par messagerie texte (ACTRN1261800) ou en TOD comparé au TAA ou un régime thérapeutique au choix du participant (NCT03934931); 3 études évaluent l'effet du traitement sur des sujets atteints d'une maladie concomitante (comorbidité), dont la première compare l'effet du traitement chez des enfants infectés ou non par le VIH (NCT03730181), la deuxième compare, chez des sujets atteints de l'ITL également infectés par le VIH (co-infection), le 3HP à un

traitement similaire, mais le rappel annuel s'étend sur une période de 2 ans (NCT02980016) et la troisième étude porte sur le traitement de l'ITL et les maladies rhumatoïdes (ChiCTR1800018242); 1 étude porte sur l'effet du 3HP sur la grossesse pendant le 2^e ou 3^e trimestre (NCT02651259); 2 études visent des personnes en situation de marginalisation, soit les personnes en situation d'itinérance (NCT03266991) et les personnes incarcérées ayant une dépendance aux opioïdes (NCT03089983); 1 étude porte sur les Inuits du Nunavut (NCT02689089); 1 étude compare la rifapentine produite en Chine à celle produite aux États-Unis (ChiCTR1800019294) dans le traitement de la TB active, mais comprend un volet sur l'innocuité; 1 étude porte sur l'effet du 3HP sur des personnes diagnostiquées par corrélation transcriptomique du risque (traduction libre de l'anglais *transcriptomic correlate of risk* ou COR) (NCT02735590); 3 études portent sur les interactions de la rifapentine combinée à l'isoniazide avec des médicaments contre le VIH, soit la doravirine (NCT03886701), le ténofovir alafénamide (NCT03510468) et la combinaison darunavir et cobicistat (NCT02771249).

En résumé, les résultats de ces études en cours pourraient influencer le niveau de preuve scientifique attribué à chacun des énoncés de preuve évalués dans le présent document. Précisons que 4 études portent sur des schémas de traitement plus courts qui comprennent de la rifapentine, 3 études portent sur le régime thérapeutique du 3HP, 3 études évaluent ses effets sur des populations en situation de marginalisation, dont 1 étude sur les Inuits du Nunavut, et 3 études portent sur les interactions avec des médicaments antiviraux.

5. ASPECTS CLINIQUES

Rappel des questions d'évaluation

Modalités de bonne pratique

4. Dans le traitement de l'ITL, quelles sont les indications en fonction de la spécificité des populations (p. ex. enfants, femmes enceintes, infection par le VIH concomitante)?
5. Dans le traitement de l'ITL, quelles sont les bonnes pratiques cliniques de l'administration du 3HP et des autres schémas de traitement actuellement recommandés au Québec et au Canada en ce qui concerne les aspects suivants :
 - les posologies?
 - les effets indésirables à surveiller?
 - le régime thérapeutique (autoadministration ou en observation directe)?
 - la durée du traitement?
 - les contre-indications absolues et relatives?
 - les précautions?
 - les interactions médicamenteuses?

5.1. Options de traitement de l'ITL

5.1.1. Adultes et enfants sans co-infection par le VIH

Tous les GPC retenus recommandent des schémas de traitement dans lesquels l'isoniazide est administrée en monothérapie, soit le 6INH [WHO, 2018b; NICE, 2016; CDC, 2011] ou le 9INH [WHO, 2018b; CDC, 2011] pour traiter une ITL. Toutefois, les CDC ne recommandent pas le 6INH chez les enfants et l'OMS recommande le 9INH en seconde intention après le 6INH. Le NICE recommande, comme option équivalente au 6INH, le schéma de traitement 3RH pour traiter les personnes qui ont moins de 65 ans. Le 3RH est alors privilégié chez les personnes de moins de 35 ans lorsqu'il y a un risque d'hépatotoxicité, et le 6INH est privilégié lorsqu'il y a un risque d'interaction médicamenteuse avec une rifamycine. Pour sa part, l'agence des CDC recommande comme option équivalente au 9INH, le 3HP en TOD chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans, tout en soulignant de privilégier un traitement à plus court terme lorsque cela est possible. Elle recommande d'ailleurs comme option de remplacement le 4RIF. L'agence des CDC recommande également, comme option de remplacement, un schéma intermittent d'isoniazide en monothérapie administré 2 fois par semaine. L'OMS recommande les schémas de traitement 9INH, 3HP, 3RH, 4RH, 3RIF et 4RIF comme options de remplacement du 6INH dans les pays où l'incidence de la TB est faible. Dans les pays où l'incidence de la TB est forte, l'OMS recommande, comme options de remplacement, l'usage du 3RH chez les enfants de moins de 15 ans et du 3HP chez les enfants et les adultes.

Dans le contexte canadien, le 9INH est recommandé par le MSSS, l'ASPC et la BCCDC, bien que le 4RIF soit recommandé en première intention par la BCCDC. Le 3RH, le 4RH et le 4RIF sont recommandés comme options de remplacement au 9INH par le MSSS et l'ASPC, alors que le 3HP est recommandé en première intention par la BCCDC, mais à certaines conditions par l'ASPC (recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée). Le MSSS souligne la tendance de remplacer le 9INH par le 4RIF en raison du risque d'hépatotoxicité moins élevé et d'un taux d'achèvement du traitement plus élevé. Le MSSS, l'ASPC et la BCCDC recommandent aussi, comme option de remplacement, un schéma intermittent d'isoniazide à raison de 2 fois par semaine. Le MSSS et l'ASPC mentionnent qu'un schéma intermittent d'isoniazide est utilisé plus particulièrement dans des populations où des régimes à prise quotidienne ont un succès limité. Finalement, les lignes directrices de l'ORSW et de la SHA recommandent l'usage du 3HP chez les personnes atteintes d'ITL âgées de plus de 2 ans. L'ORSW souligne que ce traitement est spécifiquement recommandé parce qu'il offre l'avantage d'un traitement de courte durée, lorsque des difficultés relatives à l'achèvement du traitement sont anticipées, et spécifie que la situation sociale et médicale d'une personne doivent laisser présager une forte probabilité d'achèvement du traitement pour que cette personne soit admissible à recevoir ce schéma de traitement.

5.1.2. Personnes atteintes du VIH

Dans la population atteinte du VIH qui reçoit ou non un traitement antirétroviral, un traitement de l'ITL par l'isoniazide est recommandé par le NICE, l'AIDSinfo, l'OMS et le MSSS. Le NICE recommande également le 3RH, comme option équivalente de traitement, s'il n'y a pas de risque d'interaction avec une rifamycine. Pour sa part, l'agence des CDC recommande, comme option de remplacement, l'usage du 3HP pour traiter l'ITL chez les personnes également infectées par le VIH (co-infection), y compris celles qui prennent des médicaments antirétroviraux dont les interactions médicamenteuses avec la rifapentine sont acceptables, tels que l'éfavirenz et le raltégravir. Quant à l'AIDSinfo, il recommande l'utilisation du 3HP, sauf en concomitance avec une thérapie antirétrovirale, bien qu'il souligne que le 3HP peut être utilisé en combinaison avec l'éfavirenz et le raltégravir sans ajustement de la dose, selon ce qu'indiquent les données pharmacocinétiques disponibles.

5.1.3. Femmes enceintes ou allaitantes

Le MSSS et l'ASPC considèrent que l'usage de l'isoniazide et de la rifampine est sécuritaire durant la grossesse et l'allaitement, et que ces médicaments devraient être pris avec des suppléments de pyridoxine. Pour sa part, l'agence des CDC ne recommande pas le 3HP chez la femme enceinte ou qui prévoit le devenir, en raison du manque de données sur l'innocuité du 3HP durant la grossesse.

Selon les monographies, l'isoniazide et la rifampine sont recommandés durant la grossesse et l'allaitement. Un supplément de vitamine K devrait être ajouté à l'administration de rifampine dans les dernières semaines de grossesse. La prise de rifapentine durant la grossesse est classée C et ne doit être utilisée que si l'avantage

potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus, vu l'insuffisance des données probantes. La présence de rifapentine dans le lait maternel n'est pas connue et par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors de l'utilisation de rifapentine, selon l'information contenue dans la monographie du produit [Sanofi-Aventis U.S., 2018].

5.2. Régime thérapeutique

L'OMS souligne que tous les schémas thérapeutiques peuvent être auto-administrés. D'ailleurs, concernant le 3HP, l'agence des CDC recommande une administration par TAA ou par TOD. Le professionnel de la santé devrait choisir le régime thérapeutique selon la pratique locale, les caractéristiques et les préférences individuelles du patient et les risques de progression vers une forme grave de TB [CDC, 2011]. Dans le contexte canadien, la plupart des schémas de traitement sont auto-administrés. Toutefois, l'ASPC, la BCCDC, l'ORSW et la SHA recommandent le 3HP en TOD seulement, et le MSSS, l'ASPC, la BCCDC et l'AIDSinfo recommandent que tous les schémas de traitement intermittents soient en TOD.

5.3. Posologie

5.3.1. 6INH ou 9INH

Chez l'adulte, il est recommandé d'administrer quotidiennement l'isoniazide à une dose de 5 mg/kg, sans dépasser une dose maximale de 300 mg par jour [BCCDC, 2019; WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014; CDC, 2011]. En présence d'un schéma intermittent administré 2 jours par semaine, chaque dose maximale peut atteindre 900 mg d'isoniazide [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a; CDC, 2011], à raison de 15 mg/kg d'isoniazide par dose [BCCDC, 2019; CDC, 2011].

Chez l'enfant, il est recommandé d'administrer une dose maximale de 300 mg d'isoniazide par jour, à raison d'une dose établie en fonction du poids corporel, soit 10 mg/kg à 20 mg/kg [CDC, 2011], 7 à 15 mg/kg [WHO, 2018b], 10 mg/kg à 15 mg/kg [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a] ou 5 mg/kg à 15 mg/kg [ASPC, 2014] à la fois. En présence d'un schéma intermittent à 2 jours par semaine, chaque dose maximale peut atteindre de 900 mg d'isoniazide [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a; CDC, 2011]. L'agence des CDC et la BCCDC recommandent l'administration de l'isoniazide à raison de 20 mg/kg à 40 mg/kg, alors que le MSSS recommande l'administration de l'isoniazide à raison d'une dose de 20 mg/kg à 30 mg/kg.

Pour sa part, l'AIDSinfo recommande, pour les personnes atteintes du VIH, une dose quotidienne d'isoniazide de 300 mg/kg ou 900 mg/kg, 2 fois par semaine.

La posologie recommandée dans la monographie de l'isoniazide est de 5 mg/kg (dose maximale : 300 mg) par jour chez les adultes et de 10 mg/kg à 15 mg/kg (dose maximale : 300 mg) chez les enfants. En présence d'un schéma intermittent, cette dose est de 15 mg/kg (dose maximale : 900 mg), 2 fois semaine chez les adultes, et de 20 mg/kg à 30 mg/kg (dose maximale : 900 mg) chez les enfants.

5.3.2. 3RIF ou 4RIF

Chez l'adulte, il est recommandé d'administrer la rifampine à raison de 10 mg/kg par jour, sans dépasser 600 mg par jour [AIDSinfo, 2019a; BCCDC, 2019; WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014; CDC, 2011].

Chez l'enfant, il est recommandé d'administrer la rifampine à une dose maximale de 600 mg par jour, à raison d'une dose établie en fonction du poids corporel, soit de 15 mg/kg à 20 mg/kg [WHO, 2018b; CDC, 2011] ou de 10 mg/kg à 20 mg/kg [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a; ASPC, 2014].

Pour sa part, l'AIDSinfo recommande, chez les personnes atteintes du VIH, une dose de 600 mg par jour.

5.3.3. 3RH ou 4RH

Chez l'adulte, il est recommandé d'administrer la combinaison de 10 mg/kg de rifampine (maximum de 600 mg) et de 5 mg/kg d'isoniazide (maximum de 300 mg) par jour [WHO, 2018b].

Chez l'enfant, il est recommandé d'administrer une dose de 10 mg/kg à 20 mg/kg de rifampine (maximum de 600 mg) combinée à 7 mg/kg à 15 mg/kg d'isoniazide (maximum de 300 mg) par jour [WHO, 2018b].

5.3.4. 3HP

Chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 2 ans, il est recommandé d'administrer 1 dose de rifapentine calculée en fonction du poids corporel (300 mg pour un poids de 10 kg à 14 kg, 450 mg pour un poids de 14,1 kg à 25 kg, 600 mg pour un poids de 25,1 kg à 32 kg, 750 mg pour un poids de 32,1 kg à 50 kg et 900 mg pour un poids de plus de 50 kg) [BCCDC, 2019; SHA, 2019; WHO, 2018b; ORSW, 2017; CDC, 2011], combinée à une dose d'isoniazide de 15 mg/kg chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus ou de 25 mg/kg chez les enfants de 2 à 12 ans [BCCDC, 2019; SHA, 2019; WHO, 2018b; CDC, 2011] 1 fois par semaine.

Pour sa part, l'AIDSinfo recommande, chez les personnes atteintes du VIH, 1 dose de rifapentine calculée en fonction du poids corporel (dose maximale de 900 mg) et combinée à 1 dose d'isoniazide de 15 mg/kg (dose maximale de 900 mg) 1 fois par semaine. Chez les sujets qui reçoivent une thérapie antvirale à base d'éfavirenz ou de raltégravir, une dose de 750 mg de rifapentine pour un poids de 32,1 kg à 49,9 kg et 900 mg si le poids est de 50 kg ou plus.

5.4. Précautions et contre-indications

5.4.1. Isoniazide

Un supplément en vitamine B6 (pyridoxine) devrait être ajouté à l'administration d'isoniazide, particulièrement chez les enfants ayant un déficit nutritionnel, les personnes

infectées par le VIH, les personnes qui souffrent de diabète, d'insuffisance rénale, de malnutrition, de toxicomanie ou de troubles convulsifs et les femmes enceintes ou allaitantes, selon ce qui est recommandé dans les documents consultés [BCCDC, 2019; WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014]. La BCCDC recommande une dose de pyridoxine de 25 mg par jour ou de 50 mg lorsque le schéma intermittent est l'isoniazide administré 2 fois par semaine. AIDSinfo recommande une dose de pyridoxine de 25 mg à 50 mg alors que MSSS et l'ASPC recommandent de limiter la dose de pyridoxine à 25 mg, parce qu'une dose plus forte risque d'inhiber l'effet de l'isoniazide.

Un léger dysfonctionnement hépatique constitue une contre-indication relative du traitement par l'isoniazide alors que l'isoniazide devrait être contre-indiqué en présence d'une insuffisance hépatique grave [ASPC, 2014].

5.4.2. Rifampine

La prise de rifampine peut colorer les fluides corporels d'une couleur orangée qui peut avoir une incidence permanente sur la teinte de lentilles cornéennes ou de prothèses dentaires [BCCDC, 2019; ASPC, 2014; CDC, 2011].

La rifampine est contre-indiquée chez les personnes qui prennent des inhibiteurs de protéases [WHO, 2018b; MSSS, 2017a] ou de la névirapine [WHO, 2018b]. Également, chez les sujets qui présentent une insuffisance hépatique grave, la rifampine devrait être contre-indiquée [ASPC, 2014]. Par ailleurs, selon l'ASPC, il est conseillé aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux d'utiliser un autre moyen de contraception pendant un traitement par la rifampine [ASPC, 2014].

Dans le document du MSSS, il est mentionné d'exclure toute personne ayant une TB active en raison des conséquences importantes sur le développement d'une résistance bactérienne contre la rifampine [MSSS, 2017a].

Enfin, dans la monographie canadienne de la rifampine, il est souligné que ce médicament est contre-indiqué chez les personnes qui ont des réactions d'hypersensibilité graves aux rifamycines, qui présentent un ictère associé à une réduction de l'excrétion de bilirubine ou chez les enfants prématurés et les nouveau-nés, dont le foie n'est pas encore capable de fonctionner avec une efficacité maximale. Les personnes souffrant de porphyrie ne devraient pas prendre de la rifampine. Par ailleurs, compte tenu que la rifampine peut causer des dysfonctions hépatiques, il est recommandé d'assurer une surveillance accrue des personnes qui souffrent d'insuffisance hépatique et de bien évaluer les risques [Sanofi-Aventis Canada, 2019].

5.4.3. Combinaison rifampine et pyrazinamide

Autrefois recommandé par l'agence des CDC, le schéma combinant la rifampine et la pyrazinamide, autoadministré chaque jour pendant 2 mois, n'est plus recommandé pour le traitement de l'ITL en raison du risque d'hépatotoxicité grave [AIDSinfo, 2019a; ASPC, 2014; CDC, 2011]. Selon le MSSS, la rifampine et la pyrazinamide peuvent provoquer des troubles hépatiques, variant d'une légère élévation asymptomatique des transaminases à une hépatite fulminante.

5.4.4. 3HP

En ce qui a trait spécifiquement au 3HP, la SHA et l'ORSW recommandent la prise d'un supplément de pyridoxine à une dose 50 mg, particulièrement chez des personnes souffrant de malnutrition ou des personnes ayant une prédisposition à une neuropathie périphérique. Par ailleurs, un supplément de pyridoxine devrait être associé à tout schéma comportant de l'isoniazide [AIDSinfo, 2019a; BCCDC, 2019; MSSS, 2017a; ASPC, 2014; CDC, 2011] pour prévenir une neuropathie périphérique [AIDSinfo, 2019a; WHO, 2018b], principalement chez les personnes qui présentent des facteurs de risque élevé, tels que la malnutrition [WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014], la consommation régulière d'alcool [WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014], le VIH [AIDSinfo, 2019a; WHO, 2018b; ASPC, 2014], l'insuffisance rénale [WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014], le diabète [WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014], la toxicomanie [MSSS, 2017a; ASPC, 2014] et des troubles convulsifs [MSSS, 2017a; ASPC, 2014], ou chez la femme enceinte ou allaitante [WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014].

La prise de rifapentine peut colorer les fluides corporels d'une couleur orangée, qui peuvent alors tacher les lentilles cornéennes et les prothèses dentaires [BCCDC, 2019; ORSW, 2017; ASPC, 2014; CDC, 2011]. Elle ne doit pas être administrée en combinaison avec un inhibiteur de protéase [MSSS, 2017a; ORSW, 2017; CDC, 2011] ou un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse [ORSW, 2017]. Elle peut diminuer l'effet des contraceptifs hormonaux et un changement pour une méthode de contraception non hormonale est recommandé [SHA, 2019; Sanofi-Aventis U.S., 2018; ORSW, 2017; ASPC, 2014; CDC, 2011]. De plus, le 3HP devrait faire l'objet d'une surveillance très étroite à cause des taux élevés de réaction d'hypersensibilité observés, dont les causes sont encore méconnues [ASPC, 2014].

Le 3HP n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans [BCCDC, 2019; SHA, 2019; ORSW, 2017], chez les personnes infectées par le VIH qui suivent un traitement antirétroviral dont les interactions médicamenteuses avec la rifapentine sont dangereuses [BCCDC, 2019; ORSW, 2017], chez les personnes qui prennent des médicaments ayant des interactions médicamenteuses (p. ex. warfarine, digoxine et méthadone, corticostéroïdes, sulfonyles, benzodiazépines, dioxine, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, anticonvulsifs, antibiotiques macrolides, antibiotiques quinolones, antifongiques azolés ou immunosuppresseurs) [BCCDC, 2019; ORSW, 2017], les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse pendant le traitement [BCCDC, 2019; SHA, 2019; ORSW, 2017], les femmes allaitantes [SHA, 2019; ORSW, 2017], les

personnes chez lesquelles une infection par un microorganisme résistant à l'isoniazide ou à la rifampine est suspectée [BCCDC, 2019; SHA, 2019; ORSW, 2017], les personnes ayant un antécédent d'hypersensibilité ou de réaction indésirable à la rifapentine [BCCDC, 2019; SHA, 2019; ORSW, 2017] et les personnes qui présentent une insuffisance hépatique grave [ASPC, 2014].

La rifapentine devrait toujours être prise avec de la nourriture. L'utilisation de la rifapentine est contre-indiquée chez les personnes ayant un antécédent d'hypersensibilité ou d'allergie aux rifamycines. Les personnes souffrant de porphyrie ne devraient pas prendre de la rifapentine. Une diarrhée associée à *Clostridium difficile*, dont la gravité allait de la diarrhée légère à la colite mortelle, a été rapportée à la suite de l'utilisation de presque tous les agents antibactériens systémiques, y compris la rifapentine [Sanofi-Aventis U.S., 2018].

5.5. Effets indésirables

5.5.1. Isoniazide

La neuropathie périphérique et l'hépatotoxicité sont deux effets indésirables fréquents pouvant être induits par l'isoniazide [BCCDC, 2019; WHO, 2018b; MSSS, 2017a; ASPC, 2014]. En effet, l'isoniazide peut inhiber le métabolisme de la pyridoxine (vitamine B6) et provoquer une neuropathie périphérique puis élever les enzymes hépatiques, contribuant ainsi au développement d'une hépatite pouvant aller de légère à grave. L'hépatite est plus fréquente chez les personnes d'âge avancé, chez celles qui ont une consommation abusive d'alcool et celles qui sont atteintes d'une maladie hépatique chronique [MSSS, 2017a; ASPC, 2014]. Des effets indésirables peu fréquents, mais très importants, sont aussi possibles selon ce qui est rapporté dans les documents consultés. Le MSSS, l'ASPC et la BCCDC mentionnent la neurotoxicité et l'anémie. D'autres effets indésirables peuvent également survenir, dont la nausée et les vomissements [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a; ASPC, 2014], la fatigue, la somnolence, les céphalées, des symptômes gastro-intestinaux et la perte de cheveux [BCCDC, 2019; ASPC, 2014]. En plus des effets indésirables mentionnés précédemment, l'isoniazide peut causer de l'hypersensibilité, le développement d'anticorps antinucléaires et le lupus. L'isoniazide devrait être pris à jeun; une intoxication à la tyramine est possible selon l'information contenue dans la monographie du produit [Pendopharm, 2019; APHC, 2013].

5.5.2. Rifampine

Une hypersensibilité ou des symptômes pseudo-grippaux, la thrombocytopénie et l'hépatite sont tous des symptômes rares, mais potentiellement importants de la rifampine [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a; ASPC, 2014]. L'OMS rapporte également l'hépatotoxicité de la rifampine et une hypersensibilité à celle-ci. L'ASPC souligne que la rifampine en monothérapie est rarement hépatotoxique, mais que cet effet indésirable est accentué par la prise concomitante d'isoniazide. D'autres effets indésirables peuvent également survenir, tels que des éruptions cutanées [BCCDC, 2019; MSSS, 2017a;

ASPC, 2014], des nausées et des vomissements [BCCDC, 2019; ASPC, 2014], de la diarrhée, des vertiges, une hypotension, une leucopénie [BCCDC, 2019], de la fièvre [ASPC, 2014], une neutropénie [MSSS, 2017a; ASPC, 2014], des réactions d'hypersensibilité et une intolérance gastro-intestinale [WHO, 2018b]. En plus des effets indésirables mentionnés précédemment, la rifampine peut causer des variations du cycle menstruel, des saignements et peut induire des symptômes semblables à ceux du lupus [Sanofi-Aventis Canada, 2019; APhC, 2013].

5.5.3. Rifapentine

Une hypersensibilité ou des symptômes pseudo-grippaux sont des symptômes rares, mais potentiellement importants de la rifapentine [BCCDC, 2019; SHA, 2019; WHO, 2018b; CDC, 2011]. L'agence des CDC souligne que des réactions rares d'hypersensibilité à la rifapentine sont associées à une hypotension, à une néphrite, à une thrombocytopénie, à des symptômes gastro-intestinaux, à des symptômes pseudo-grippaux ou à d'autres réactions systémiques. Certains documents mentionnent d'autres symptômes peu fréquents, mais importants, tels que l'hypotension [BCCDC, 2019; CDC, 2011], des troubles respiratoires [BCCDC, 2019; SHA, 2019], une neutropénie, une dysfonction plaquettaire [BCCDC, 2019], une thrombocytopénie et une néphrite [CDC, 2011]. L'OMS est le seul à mentionner l'hépatotoxicité de la rifapentine. D'autres effets indésirables peuvent également survenir, tels que des éruptions cutanées [BCCDC, 2019; SHA, 2019; WHO, 2018b; CDC, 2011], des nausées et des vomissements, des vertiges, une céphalée [BCCDC, 2019; SHA, 2019; CDC, 2011], une neutropénie [MSSS, 2017a; ASPC, 2014], de la fièvre [SHA, 2019; CDC, 2011] une intolérance gastro-intestinale [WHO, 2018b], une conjonctivite, de l'hypotension, une leucopénie, la diarrhée [BCCDC, 2019], de la fatigue [SHA, 2019], des douleurs musculosquelettiques [SHA, 2019; CDC, 2011], une douleur abdominale, l'anorexie, une pétéchie et un prurit [CDC, 2011]. Le CDC souligne que la neutropénie et l'élévation des enzymes hépatiques sont plutôt rares. En plus des effets indésirables mentionnés précédemment, l'usage de la rifapentine peut causer des problèmes psychiatriques (anxiété, confusion, agitation), auditifs, ophtalmiques, vasculaires ou reproductifs [Sanofi-Aventis U.S., 2018; APhC, 2013].

Tous les GPC recommandent un schéma de traitement dans lesquels l'isoniazide est administré en monothérapie pour traiter une ITL dans différentes populations. Il ressort toutefois, dans les plus récentes mises à jour de GPC, la recommandation de considérer, voire de privilégier des schémas thérapeutiques de plus courte durée, soit le 3HP ou le 4RIF. L'agence des CDC est présentement la seule à recommander le 3HP comme option thérapeutique de remplacement chez les personnes atteintes d'ITL également infectées par le VIH (co-infection), y compris celles qui prennent des médicaments antirétroviraux dont les interactions médicamenteuses avec la rifapentine sont acceptables, dont l'éfavirenz et le raltégravir. Selon le contexte canadien, le 9INH et le 4RIF sont administrés en TAA alors que le 3HP est administré en TOD. Les plus récentes mises à jour des GPC montrent toutefois une ouverture à administrer le 3HP en

TAA. Selon l'agence des CDC, le choix du régime thérapeutique devrait être établi selon la pratique locale, les caractéristiques et les préférences individuelles du patient et les risques de progression vers une forme grave de TB.

L'hépatotoxicité est un effet indésirable fréquent pouvant être induit par l'isoniazide. Une hypersensibilité ou des symptômes pseudo-grippaux sont des symptômes rares, mais potentiellement importants de la rifampine et de la rifapentine. Selon l'ASPC, le 3HP devrait faire l'objet d'une surveillance très étroite, en raison des taux élevés de réactions d'hypersensibilité observées et dont les causes sont encore méconnues.

6. ASPECTS SOCIAUX

Rappel des questions d'évaluation

6. Quelles sont les barrières à l'adhésion au traitement chez les personnes atteintes d'une ITL?
7. Quelles sont les stratégies efficaces pour favoriser l'adhésion au traitement des personnes atteintes d'une ITL?

6.1. Barrières à l'adhésion et à l'achèvement du traitement

Pour évaluer les barrières à l'adhésion au traitement de l'ITL, une revue systématique de bonne qualité méthodologique a été sélectionnée [Stuurman *et al.*, 2016]. Cette revue systématique avait pour objectif de relever les facteurs déterminants de l'achèvement des différents traitements recommandés pour l'ITL dans la population générale et dans diverses populations spécifiques. Il importe de souligner plusieurs limites de cette revue systématique. La définition de l'achèvement du traitement n'était pas homogène dans les différentes publications sélectionnées, les tests diagnostiques de l'ITL n'étaient pas les mêmes et ces tests n'étaient pas requis dans certaines études et enfin, les groupes de référence avaient des caractéristiques variables constituant des limites propres à chaque publication. Tous ces éléments peuvent influencer les résultats et fausser leur interprétation. Précisons que la stratégie de recherche utilisée dans le cadre du présent état des connaissances n'était pas spécifique aux aspects sociaux associés au traitement de l'ITL. Ainsi, seules des études rapportant des résultats sur la rifapentine et contenant des analyses univariées ou multivariées des facteurs d'adhésion ont été sélectionnées pour compléter la revue systématique de Stuurman.

Les résultats extraits pour établir quelles sont les barrières à l'achèvement du traitement sont présentés en détail dans les annexes, soit dans l'annexe E concernant les études primaires et dans l'annexe F, concernant la revue systématique.

6.1.1. Immigrants et réfugiés

Dans cette catégorie, l'expression « les immigrants et les réfugiés » désigne les personnes nées dans un pays autre que celui dans lequel l'étude est effectuée. Dans la revue systématique de Stuurman, 5 études rapportent un risque plus faible d'arrêter le traitement chez les immigrants et les réfugiés que chez les personnes nées aux États-Unis. À l'inverse, 2 autres études ont établi un risque plus élevé d'arrêter le traitement de l'ITL dans une population composée d'immigrants ou de réfugiés que chez des résidents nés au pays. Parmi les études incluses dans la recherche systématique de l'INESSS, 2 études ont comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des immigrants ou des réfugiés à ce taux chez des résidents nés au pays, soit 1 ECRA [Belknap *et al.*, 2017] et 1 étude observationnelle post-commercialisation [Sandul *et al.*, 2017]. L'étude de Belknap et ses collaborateurs comprend 1 002 sujets, dont 574 sont nés à l'étranger.

Une analyse univariée permet d'obtenir un taux d'arrêt plus faible chez les immigrants et les réfugiés que chez les résidents nés au pays (RC de 0,64 [IC à 95 % : 0,45; 0,91]; $p = 0,014$). L'étude de Sandul comprend 3 288 sujets, dont 1 294 sont nés à l'étranger et 132 ont un statut de réfugié. Une analyse univariée permet d'obtenir un taux d'arrêt 34 % plus faible chez les immigrants que chez les résidents nés au pays (RR de 0,66 [IC à 95 % : 0,54; 0,80]; $p < 0,01$), mais pas chez les réfugiés (RR de 1,13 [IC à 95 % : 0,74; 1,73]; $p = 0,57$). Ainsi, chacune des études rapporte individuellement un taux d'achèvement d'un traitement de l'ITL plus élevé dans une population immigrante que dans une population de résidents nés au pays.

La proportion d'immigrants et de réfugiés, qui varie selon chaque étude, peut influencer les résultats. De plus, l'étude de Belknap a eu lieu dans quatre pays (États-Unis, Espagne, Hong Kong et l'Afrique du Sud) où l'incidence de la TB est parfois faible et parfois forte, et dans des populations immigrantes très variées.

En considérant les résultats rapportés dans 5 études de la revue systématique de Stuurman et dans 2 publications repérées lors de la recherche systématique de l'INESSS, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus élevé chez les immigrants ou les réfugiés que chez les résidents nés au pays. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

6.1.2. Personne en situation d'itinérance

Aux fins de la présente analyse, une personne en situation d'itinérance se définit comme une personne n'ayant pas de résidence fixe de nuit, dont la résidence principale est un refuge temporaire ou dont la résidence principale de nuit est un lieu public ou privé qui n'est pas conçu pour cet usage. Dans la revue systématique de Stuurman, 2 études ont établi que des personnes en situation d'itinérance présentent un risque plus élevé d'arrêter le traitement de l'ITL que des personnes qui ont un logement stable.

Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, 4 études ont comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des personnes en situation d'itinérance avec celui des personnes ayant un logement stable, soit 1 étude observationnelle post-commercialisation [Sandul *et al.*, 2017], 1 étude rétrospective [Yamin *et al.*, 2016] et 2 ECRA [Belknap *et al.*, 2017; Moro *et al.*, 2016]. La publication de Sandul et ses collaborateurs comprend 3 288 sujets, dont 181 sont en situation d'itinérance. Une analyse univariée permet d'obtenir un taux d'arrêt 51 % plus élevé chez les personnes en situation d'itinérance que chez celles ayant un logement stable (risque relatif ajusté (RRa) de 1,51 [IC à 95 % : 1,10; 2,07]; $p = 0,011$). La publication de Moro et ses collaborateurs comprend 5 434 sujets, dont 481 sont en situation d'itinérance. Une analyse univariée permet d'obtenir un taux d'arrêt, pour des raisons autres que la présence d'effets indésirables, plus élevé chez les personnes en situation d'itinérance que chez celles ayant un logement stable (RC de 1,57 [IC à 95 % : 1,26; 1,95]; $p < 0,001$). L'analyse univariée de Belknap comprend 665 sujets, dont 35 sont en situation d'itinérance, et ne montre aucun lien entre la situation d'itinérance et l'achèvement du traitement de l'ITL (RC de 1,05 [IC à 95 % : 0,48; 2,29]; $p = 0,90$).

La publication de Yamin comprend 424 sujets, dont 135 sont en situation d'itinérance. Une analyse multivariée ne permet d'établir aucun lien entre la situation d'itinérance et l'achèvement du traitement de l'ITL (rapport de cotes ajusté (RCa) de 1,53 [IC à 95 % : 0,86; 2,71]; $p = 0,15$). Ainsi, 2 études rapportent un risque plus élevé d'arrêter le traitement chez les personnes en situation d'itinérance que dans une population ayant un domicile fixe alors que 2 publications rapportent l'absence de corrélation entre la situation d'itinérance et l'arrêt du traitement de l'ITL.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. La situation d'itinérance est déclarée volontairement, ce qui peut influencer les résultats et fausser leur interprétation. Cela constitue une limite liée à l'analyse univariée qu'il est bon de souligner. La publication de Belknap compare exclusivement le régime thérapeutique du 3HP, une explication plausible de l'absence de corrélation entre la situation d'itinérance et l'achèvement du traitement. Dans la publication de Yamin, les facteurs inclus dans l'analyse multivariée ne sont pas bien définis.

En considérant la revue systématique de Stuurman et les 4 publications retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, les résultats rapportés indiquent un taux d'achèvement du traitement de l'ITL plus faible chez les personnes en situation d'itinérance que chez les personnes ayant un domicile fixe. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

6.1.3. Usage de drogues par injection

Une personne est considérée dans cette catégorie si elle a déjà fait usage de drogues par injection ou en faisait usage au moment de l'amorce du traitement. Dans la revue systématique de Stuurman, 1 étude a établi que des personnes faisant usage de drogues par injection présentent un risque plus élevé d'arrêter le traitement de l'ITL que les personnes qui ne s'injectent pas de drogue.

Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, seule 1 étude, soit un ECRA, a comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des personnes faisant usage de drogues par injection et celui chez celles qui n'en font pas usage [Moro *et al.*, 2016]. Dans cette étude, une analyse univariée portant sur 5 143 sujets, dont 201 faisaient usage de drogue par injection, montre que chez ces derniers, le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL en raison de ses effets indésirables est plus élevé que chez ceux qui n'utilisent pas de drogue par injection (RC de 1,73 [IC à 95 % : 1,07; 2,78]; $p = 0,02$). Une analyse multivariée utilisant les sites d'inscription comme effet aléatoire, comprenant 5 915 sujets, dont 247 faisaient usage de drogues par injection, permet d'obtenir un taux d'arrêt pour d'autres raisons que la présence d'effets indésirables plus élevé chez les personnes faisant usage de drogues par injection que chez celles qui n'en utilisent pas (RCa de 1,44 [IC à 95 % : 1,03; 2,03]; $p = 0,04$).

Le fait que l'usage de drogues par injection soit déclaré volontairement peut influencer les résultats et fausser leur interprétation. En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et la seule étude incluse dans la

recherche systématique de l'INESSS, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est moins élevé chez les personnes faisant usage de drogues par injection que chez celles qui n'en font pas usage. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

6.1.4. Consommation excessive d'alcool

La consommation excessive d'alcool est définie comme un usage quotidien et l'obtention d'un score de 2 ou plus au test CAGE (sigle de l'anglais *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener*) [O'Brien, 2008]. Dans la revue systématique de Stuurman, 4 études ont établi que les personnes qui ont une consommation excessive d'alcool présentent un risque plus élevé d'arrêter le traitement de l'ITL que les personnes qui ne consomment pas d'alcool.

Parmi les documents retenus lors de la recherche systématique de l'INESSS, 2 ECRA [Belknap *et al.*, 2017; Moro *et al.*, 2016] et 1 étude de cohorte prospective [Alvarez *et al.*, 2019 (non publié)] ont comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des personnes dont la consommation d'alcool est excessive avec celui des personnes qui ne consomment pas d'alcool. La publication de Moro compare 2 406 sujets qui ne consomment pas d'alcool avec 355 sujets dont la consommation d'alcool est excessive. Une première analyse univariée permet d'établir que chez les personnes dont la consommation d'alcool est excessive, le taux d'arrêt du traitement de l'ITL en raison des effets indésirables est plus élevé que chez celles qui ne consomment pas d'alcool (RC de 1,75 [IC à 95 % : 1,17; 2,60]; $p = 0,01$). Une analyse multivariée, utilisant les sites d'inscription comme effet aléatoire, et comparant 2 722 sujets qui ne consomment pas d'alcool avec 451 sujets dont la consommation d'alcool est excessive permet d'établir que le risque d'arrêt pour d'autres raisons que la présence d'effets indésirables est plus élevé chez les personnes dont la consommation d'alcool est excessive (RCa de 1,73 [IC à 95 % : 1,30; 2,30]; $p < 0,001$) que chez celles qui n'en consomment pas. La publication de Belknap compare 303 sujets qui ne consomment pas d'alcool avec 43 sujets dont la consommation d'alcool est excessive. Une analyse univariée permet d'établir que les personnes dont la consommation d'alcool est excessive affichent un taux d'arrêt du traitement de l'ITL plus élevé (RC de 2,62 [IC à 95 % : 1,42; 4,86]; $p = 0,002$) que celles qui n'en consomment pas.

Le fait que la consommation excessive d'alcool soit déclarée volontairement peut influencer les résultats et fausser leur interprétation, constituant ainsi une limite de l'analyse univariée qu'il importe de souligner.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et dans les deux publications retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL chez les personnes dont la

consommation d'alcool est excessive est inférieur à celui obtenu chez celles qui n'en consomment pas. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

6.1.5. Tabagisme

Les personnes entrant dans cette catégorie devaient faire usage de tabac au moment de l'amorce du traitement. La revue systématique de Stuurman n'a pas abordé ce facteur de risque. Parmi les documents retenus lors de la recherche systématique de l'INESSS, 4 études ont comparé le taux d'arrêt du traitement de l'ITL chez des personnes faisant l'usage de tabac avec ce taux chez des personnes qui n'en font pas usage, soit 1 étude rétrospective [Yamin *et al.*, 2016], 2 ECRA [Belknap *et al.*, 2017; Moro *et al.*, 2016] et 1 étude de cohorte prospective [Alvarez *et al.*, 2019 (non publié)]. La publication de Yamin et ses collaborateurs comprend 424 sujets, dont 122 font usage de tabac. Une analyse multivariée permet d'établir un risque d'arrêt plus élevé chez les personnes qui font usage de tabac que chez celles qui n'en font pas usage (RCa de 1,75 [IC à 95 % : 1,09; 2,86]; $p = 0,02$). La publication de Moro et ses collaborateurs compare 4 112 sujets ne faisant pas usage de tabac avec 355 sujets qui en font usage. Une analyse multivariée, utilisant les sites d'inscription comme effet aléatoire, permet d'établir un risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL, pour des raisons autres que la présence d'effets indésirables, plus élevé chez ces personnes que chez celles qui ne font pas usage de tabac (RC de 1,26 [IC à 95 % : 1,0; 1,49]; $p = 0,01$). L'étude de Belknap compare 507 sujets ne faisant pas usage de tabac avec 158 sujets qui en font usage. Une analyse multivariée incluant des caractéristiques démographiques qui affectent ou sont suspectées d'affecter l'adhésion au traitement montre que les personnes faisant usage de tabac présentent un risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL plus élevé que ceux qui ne font pas usage de tabac (RC de 1,85 [IC à 95 % : 1,21; 2,83]; $p = 0,005$). [REDACTED]

Le fait que l'usage de tabac soit déclaré volontairement peut amener un biais et constitue une limite méthodologique à mentionner. Dans la publication de Yamin, les facteurs inclus dans l'analyse multivariée ne sont pas bien définis.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et dans les 4 publications retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, il ressort que le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est moins élevé chez les personnes faisant usage de tabac que chez celles qui n'en font pas usage. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

6.1.6. Comorbidité

Les personnes entrant dans cette catégorie devaient présenter au moins une atteinte concomitante (comorbidité) en plus de l'ITL au moment de l'amorce du traitement. La revue systématique de Stuurman n'a pas abordé ce facteur de risque. Parmi les documents retenus lors de la recherche systématique de l'INESSS, 3 études ont évalué le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL associé à la comorbidité, soit 1 étude rétrospective [Lines *et al.*, 2015] et 2 ECRA [Belknap *et al.*, 2017; Moro *et al.*, 2016].

La publication de Lines et ses collaborateurs a comparé 139 sujets, dont 19 étaient atteints de diabète. Une analyse multivariée ayant l'achèvement du traitement comme donnée variable, les traitements comme prédicteurs d'intérêt et le diabète comme covariable a été effectuée. Cette analyse ne permet d'obtenir aucune différence entre les personnes atteintes de diabète et celles qui n'en sont pas atteintes (RC de 2,34 [IC à 95 % : 0,63; 8,68]; $p = 0,2$) au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL. La publication de Belknap et ses collaborateurs a comparé 665 sujets, dont 49 étaient atteints de diabète. Une analyse univariée ne permet d'obtenir aucune différence entre les personnes atteintes de diabète et celles qui n'en sont pas atteintes (RC de 1,01 [IC à 95 % : 0,53; 1,95]; $p = 0,97$), au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL.

L'étude de Lines a comparé 139 sujets, dont 14 avaient obtenu des résultats plus élevés que la normale au test de la fonction hépatique. Une analyse multivariée ayant l'achèvement du traitement comme donnée variable, les traitements comme prédicteurs d'intérêt et la fonction hépatique comme covariable a été effectuée. Cette analyse ne permet d'obtenir aucune différence entre les personnes ayant obtenu des résultats plus élevés que la normale au test de la fonction hépatique (RC de 0,86 [IC à 95 % : 0,25; 2,93]; $p = 0,81$) et les sujets qui ont obtenu un résultat normal à ce même test, au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL. L'étude de Belknap a comparé 665 sujets, dont 29 étaient atteints d'une maladie hépatique chronique. Une analyse multivariée qui incluait l'inscription à l'étude par le biais d'une famille et les maladies hépatiques connues comme données variables ne permet d'obtenir aucune différence entre les personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique et celles qui n'en sont pas atteintes (RC de 1,61 [IC à 95 % : 0,72; 3,60]; $p = 0,25$), au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL. Dans l'étude de Moro, une analyse univariée comparant 5 150 sujets, dont 201 souffrent de cirrhose, montre que chez ces derniers, le risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL en raison d'effets indésirables est plus élevé que chez ceux qui ne souffrent pas de cirrhose (RC de 1,91 [IC à 95 % : 1,20; 3,05]; $p = 0,01$). Une deuxième analyse univariée comparant 5 684 sujets ne souffrant pas de cirrhose avec 231 sujets qui en souffrent montre que chez ces derniers, le risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL pour d'autres raisons que la survenue d'effets indésirables est plus élevé que chez ceux qui n'en souffrent pas (RC de 1,51 [IC à 95 % : 1,12; 2,05]; $p < 0,01$).

L'étude de Belknap a comparé 665 sujets, dont 7 souffraient à la fois d'une ITL et d'une infection par le VIH (co-infection). Une analyse univariée ne permet d'obtenir aucune différence entre les personnes infectées par le VIH en plus d'une ITL et celles qui sont seulement atteintes d'une ITL sans co-infection (RC de 1,91 [IC à 95 % : 0,45; 8,09]; $p = 0,38$) au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL. Dans l'étude de Moro,

une analyse univariée comparant 2 518 sujets dont les résultats au test du VIH sont négatifs avec 121 sujets souffrant à la fois d'une ITL et d'une infection par le VIH ne permet d'obtenir aucune différence entre ces deux populations (RC de 0,66 [IC à 95 % : 0,27; 1,64]; $p = 0,37$) au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL en raison des effets indésirables. Une deuxième analyse univariée comparant 2 932 sujets dont les résultats au test du VIH sont négatifs avec 143 sujets souffrant à la fois d'une ITL et d'une infection par le VIH ne permet d'obtenir aucune différence entre ces deux populations (RC de 0,97 [IC à 95 % : 0,63; 1,49]; $p = 0,88$) au regard du risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL pour d'autres raisons que la survenue d'effets indésirables.

Les études retenues comprennent toutes une faible proportion de sujets atteints d'une affection concomitante (comorbidité), ce qui a pu influencer les analyses et fausser l'interprétation des résultats. De plus, il faut préciser que les barrières à l'adhésion n'étaient pas un paramètre primaire évalué dans les études sélectionnées lors de la recherche systématique de l'INESSS. Plusieurs IC sont très larges, ce qui représente une forte incertitude, et des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour améliorer la précision.

En considérant les résultats rapportés dans les 3 publications retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL, aucune différence statistiquement significative ne peut être associée au diabète. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré. De même, aucune différence statistiquement significative n'a été associée au VIH. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé. Par contre, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL en raison des effets indésirables est moins élevé chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique, dont la cirrhose, que chez les personnes qui n'en sont pas atteintes. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

6.1.7. Milieu carcéral

Les personnes qui entrent dans cette catégorie ont déjà été détenues dans un établissement correctionnel pendant au moins 1 mois avant l'inscription à l'étude. La revue systématique de Stuurman n'a pas abordé ce facteur de risque. Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, seule 1 étude a comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des personnes qui ont été détenues avec ce taux chez des personnes qui ne l'ont pas été [Moro *et al.*, 2016]. Cet ECRA a comparé 5 544 sujets n'ayant pas été détenus avec 371 sujets l'ayant été. Une analyse univariée montre que ces derniers présentent un risque d'arrêt d'un traitement de l'ITL pour d'autres raisons que la survenue d'effets indésirables plus élevé que ceux qui n'ont pas été détenus (RC de 1,97 [IC à 95 % : 1,56; 2,48]; $p < 0,001$).

La situation est déclarée volontairement, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile et constitue une limite méthodologique à mentionner. Cette analyse se rapporte aux personnes ayant déjà été détenues et non pas à celles qui l'étaient au moment de l'étude.

En considérant les résultats rapportés dans la publication retenue, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est moins élevé chez les personnes ayant été détenues que chez les personnes qui ne l'ont jamais été. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

6.1.8. Contacts de cas de tuberculose

Dans la présente analyse, un contact de cas de TB désigne une personne qui a été exposée à au moins une personne atteinte d'une TB active. La revue systématique de Stuurman n'a pas abordé ce facteur de risque. Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, 2 études ont comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des contacts de cas de TB avec celui des personnes qui ne le sont pas, soit 1 étude observationnelle post-commercialisation de faible qualité méthodologique [Sandul *et al.*, 2017] et 1 étude de cohorte rétrospective [Macaraig *et al.*, 2018]. L'étude de Sandul et ses collaborateurs a comparé 1 862 sujets qui ne sont pas des contacts de cas de TB avec 821 sujets qui le sont. Une analyse multivariée contrôlant l'effet potentiel du site d'inscription et traitant l'âge en continu montre que ces derniers affichent un taux d'arrêt plus faible d'un traitement de l'ITL que ceux qui ne sont pas des contacts de cas de TB (RRa = 0,68 [IC à 95 % : 0,52; 0,89]). L'étude de Macaraig et ses collaborateurs a comparé 339 sujets qui ne sont pas des contacts de cas de TB avec 110 sujets qui le sont. Une analyse univariée montre que ces derniers affichent un taux d'achèvement plus élevé d'un traitement de l'ITL que la population générale (RRa = 1,18 [IC à 95 % : 1,05; 1,34]).

L'obtention d'un diagnostic d'ITL n'était pas une exigence pour participer à l'une ou l'autre de ces études, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile, peut influencer le taux d'achèvement et constitue une limite méthodologique à mentionner.

En considérant les résultats rapportés dans les publications retenues, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus élevé chez les contacts de cas de TB que dans la population générale. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

6.1.9. Travailleurs de la santé

Toute personne occupant un emploi du domaine de la santé peut faire partie de cette catégorie. La revue systématique de Stuurman n'a pas abordé ce facteur de risque. Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique, 2 études ont comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez les travailleurs de la santé avec celui des personnes qui n'en sont pas, soit 1 étude observationnelle post-commercialisation de faible qualité méthodologique [Sandul *et al.*, 2017] et 1 ECRA [Belknap *et al.*, 2017]. L'étude de Sandul compare 2 788 sujets qui ne sont pas des travailleurs de la santé avec 500 sujets qui en sont. Une analyse univariée rapporte que les travailleurs de la santé affichent un taux d'arrêt plus élevé d'un traitement de l'ITL que les personnes qui ne travaillent pas dans ce domaine (RR de 1,39 [IC à 95 % : 1,12; 1,73]). L'étude de Belknap a comparé 545 sujets qui ne sont pas des travailleurs de la

santé avec 91 sujets qui en sont. Une analyse univariée ne rapporte aucune différence significative entre les travailleurs de la santé et les personnes qui n'en sont pas (RC de 0,95 [IC à 95 % : 0,53; 1,70]) au regard du taux d'achèvement d'un traitement de l'ITL.

L'étude de Sandul consiste en une collecte de données post-commercialisation et ne contient que des informations sur le 3HP et celle de Belknap n'a comparé que les régimes thérapeutiques du 3HP, ce qui représente une limite méthodologique aux analyses univariées et mérite d'être mentionné.

En considérant les résultats rapportés dans les publications retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est moins élevé chez les travailleurs de la santé que chez les personnes qui n'en sont pas. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

6.1.10. Effets indésirables

L'ensemble des effets indésirables associés aux traitements de l'ITL ont été considérés dans cette analyse, soit les niveaux 1 à 4 ainsi que l'hépatotoxicité.

Dans la revue systématique de Stuurman, 7 études ont conclu que les effets indésirables sont associés à un taux d'arrêt du traitement de l'ITL plus élevé que l'absence d'effet indésirable. Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, 2 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Yamin *et al.*, 2016] ont évalué le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL en raison de ses effets indésirables. L'étude de Yamin et ses collaborateurs a comparé 363 sujets qui n'ont pas eu d'effets indésirables avec 61 sujets qui en ont eus. Une analyse multivariée montre un taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL plus élevé chez les sujets ayant eu des effets indésirables que dans le groupe comparateur (RCa de 3,84 [IC à 95 % : 2,17; 7,14]; $p < 0,01$). L'étude de Cruz et Starke a comparé 577 sujets qui n'ont pas eu d'effets indésirables avec 62 sujets qui en ont eus. Une analyse univariée montre un taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL plus élevé chez les sujets ayant eu des effets indésirables que dans le groupe comparateur, et cette différence est statistiquement significative (RC de 10,0 [IC à 95 % : 5,0; 16,7]).

Les effets indésirables peuvent avoir été sous-estimés par manque de suivi médical ou classés différemment par les professionnels de la santé, ce qui peut influencer les résultats et constitue une limite des analyses univariées.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et dans les études retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est moins élevé chez les personnes ayant eu des effets indésirables que chez les personnes qui n'en ont eu aucun. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

6.1.11. Durée du traitement

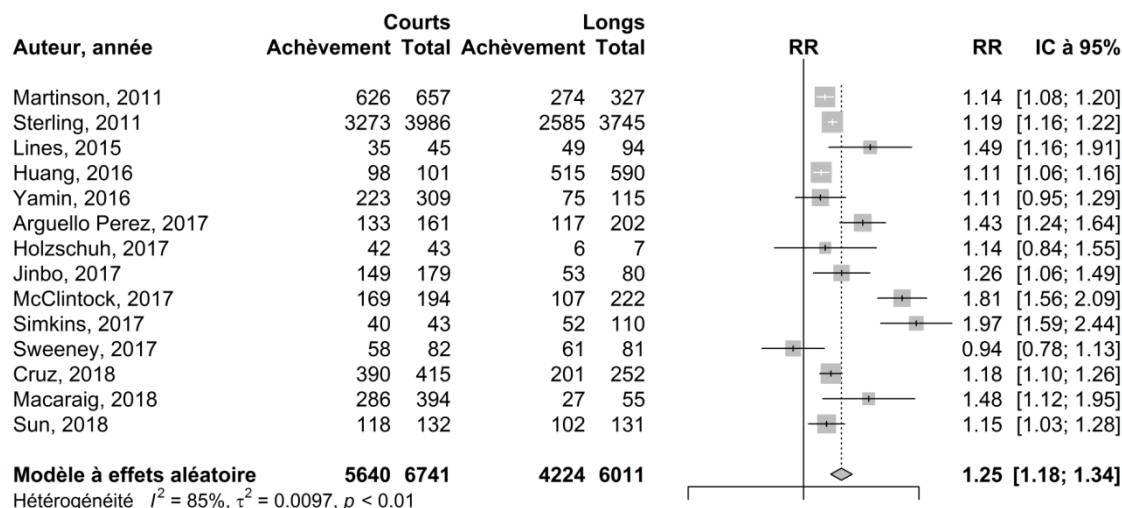
La variable « durée du traitement » concerne les schémas courts, soit de 4 mois ou moins (3HP, 4RIF, 3RH et 3RH-2s), et les schémas longs, soit de 6 mois ou plus (6INH, 9INH, 9INH-2s). Dans 6 études incluses dans la revue systématique de Stuurman, il a été établi que dans la population générale atteinte d'ITL, les traitements courts sont achevés plus souvent que les traitements longs.

Une méta-analyse a été effectuée par l'INESSS à partir des études retenues lors de la recherche systématique. Elle inclut le 3HP en combinant le taux d'achèvement des traitements courts (3HP, 4RIF, 3RH, 3RH-2s) chez 6 741 personnes atteintes d'une ITL et le taux d'achèvement des traitements longs (6INH, 9INH, 9INH-2s) chez 6 011 personnes atteintes d'une ITL (Figure14). Cette méta-analyse porte sur 14 études, soit 3 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Martinson *et al.*, 2011; Sterling *et al.*, 2011], 6 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Macaraig *et al.*, 2018; Arguello Perez *et al.*, 2017; McClintock *et al.*, 2017; Yamin *et al.*, 2016; Lines *et al.*, 2015], 3 études de cohortes rétrospectives [Jinbo *et al.*, 2017; Simkins *et al.*, 2017; Sweeney *et al.*, 2017] et 2 études de cohortes prospectives [Holzschuh *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2016]. En considérant ces 12 752 sujets, on peut établir que le taux d'achèvement des schémas courts est 25 % plus élevé que le taux d'achèvement des schémas longs; cette différence est statistiquement significative (RR de 1,25 [IC à 95 % : 1,18; 1,34]; $p < 0,0001$). L'hétérogénéité des différentes études est élevée ($I^2 = 85\%$; $p < 0,01$). Lors de l'analyse de sensibilité, le retrait de chacune des études individuelles n'a pas eu d'influence sur le résultat global.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être soulignées. La durée des traitements est variable à l'intérieur même de chaque groupe. Toute comparaison entre les schémas courts et longs peut porter à confusion, parce que la majorité des traitements courts analysés sont administrés en TOD alors que les traitements longs le sont en TAA. La publication de Sweeney et ses collaborateurs comprenait une majorité de réfugiés (75 %), ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats sur le traitement court administré en TOD.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et dans la méta-analyse effectuée par l'INESSS, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus élevé lorsque le schéma de traitement est de courte durée que lorsqu'il est de longue durée. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

Figure 14 Résultats de la méta-analyse comparant les schémas de traitement courts et longs



6.1.12. Régime thérapeutique

Dans la revue systématique de Stuurman, 3 études ont montré que, dans la population générale atteinte d'ITL, les traitements de l'ITL en TOD étaient achevés plus souvent que les traitements en TAA.

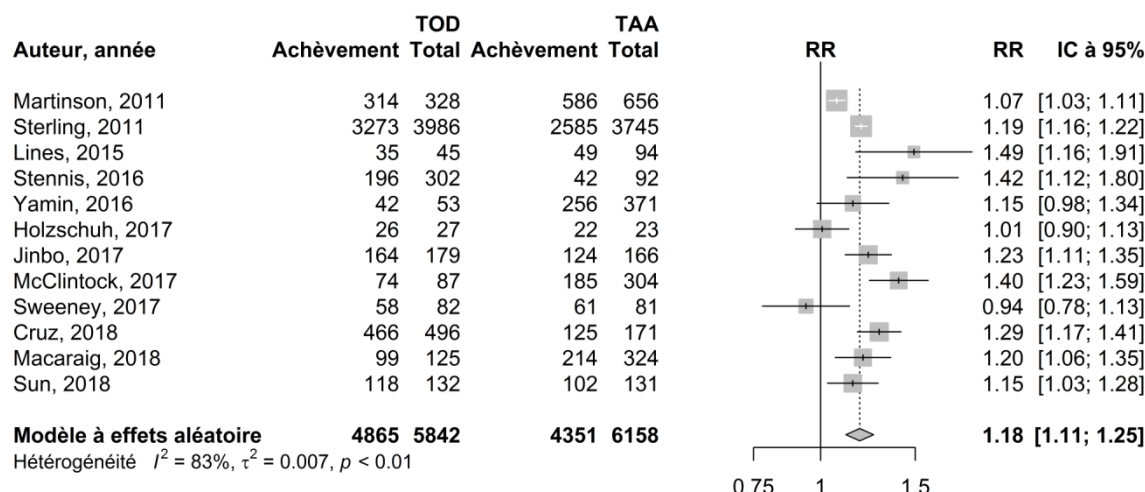
Une méta-analyse a été effectuée par l'INESSS à partir des études repérées lors de la recherche systématique. Ces études incluaient le taux d'achèvement des traitements en TOD chez 5 842 personnes atteintes d'une ITL et le taux d'achèvement des traitements en TAA chez 6 158 personnes atteintes d'une ITL (Figure 15). Cette méta-analyse porte sur 12 études, dont 3 ECRA [Sun *et al.*, 2018; Martinson *et al.*, 2011; Sterling *et al.*, 2011], 8 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Macaraig *et al.*, 2018; Jinbo *et al.*, 2017; McClintock *et al.*, 2017; Sweeney *et al.*, 2017; Stennis *et al.*, 2016; Yamin *et al.*, 2016; Lines *et al.*, 2015] et 1 étude de cohorte prospective [Holzschuh *et al.*, 2017]. En considérant ces 12 000 sujets, le taux d'achèvement des schémas en TOD est 18 % plus élevé que celui des schémas en TAA; cette différence est statistiquement significative (RR de 1,18 [IC à 95 % : 1,11; 1,25]; $p < 0,0001$). L'hétérogénéité de ces différentes études est élevée ($I^2 = 83\%$; $p < 0,01$). Lors de l'analyse de sensibilité, le retrait de chacune des études individuelles n'a pas eu d'influence sur le résultat global.

Certaines limites méthodologiques méritent d'être mentionnées. Toute comparaison entre les schémas en TOD et ceux en TAA peut porter à confusion, parce que la majorité des traitements en TOD sont de courte durée alors que les traitements en TAA sont longs. La publication de Sweeney et ses collaborateurs comprenait une majorité de réfugiés (75 %), ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats sur le traitement de courte durée en TOD.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et dans la méta-analyse effectuée par l'INESSS, le taux d'achèvement

des traitements de l'ITL en TOD est plus élevé que celui des traitements en TAA. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

Figure 15 Résultats de la méta-analyse comparant les schémas de traitement en TOD et les schémas de traitement en TAA



En résumé, la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et l'analyse des études primaires montrent que les personnes en situation d'itinérance, les personnes faisant l'usage de drogues par injection et les personnes ayant déjà été détenues affichent un taux d'arrêt du traitement de l'ITL plus élevé que les personnes qui ne présentent aucun de ces facteurs. Par contre, le constat est mitigé concernant les immigrants, parce que certaines études rapportent un taux plus élevé d'achèvement du traitement de l'ITL et d'autres, un taux moins élevé que le taux observé dans la population générale. Les personnes dont la consommation d'alcool est excessive ou qui font usage de tabac affichent un taux d'achèvement plus faible que celles qui n'en consomment pas. Les contacts de cas de TB affichent un taux d'achèvement plus élevé que la population générale alors que les travailleurs de la santé affichent un taux d'achèvement plus faible que la population générale. Finalement, à l'exception de la cirrhose, les atteintes concomitantes (comorbidité) n'ont aucune influence sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL. La survenue d'effets indésirables ainsi qu'un traitement de plus longue durée sont associés à un taux d'achèvement du traitement de l'ITL plus faible. L'administration en TOD favorise davantage l'achèvement du traitement que celle en TAA, sauf chez les immigrants, lesquels semblent mieux profiter d'une administration par TAA.

Énoncés de la preuve scientifique au regard de l'achèvement du traitement de l'ITL

Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus faible chez les personnes en situation de marginalisation, soit celles qui font usage de drogues par injection, celles dont la consommation d'alcool est excessive ou qui font usage de tabac, que dans le

reste de la population.

Les schémas de traitement courts favorisent l'achèvement du traitement de l'ITL.

Un régime de traitement en TOD favorise l'achèvement du traitement de l'ITL.

La survenue d'effets indésirables affecte négativement l'achèvement du traitement de l'ITL.

Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus élevé chez les immigrants.

La présence d'une infection par le VIH en plus d'une ITL (co-infection) ne semble pas affecter le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

Niveau de preuve scientifique élevé pour l'ensemble des énoncés

Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus élevé chez les contacts de cas de TB.

Le fait d'être atteint de diabète ne semble pas affecter le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

Le taux d'achèvement du traitement de l'ITL est plus faible chez les travailleurs de la santé, chez les personnes en situation d'itinérance et chez les personnes ayant déjà été détenues que dans la population générale.

Niveau de preuve scientifique modéré pour l'ensemble des énoncés

La présence d'une maladie hépatique chronique affecte négativement le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

Niveau de preuve scientifique faible

6.2. Stratégies pour favoriser l'adhésion et l'achèvement du traitement

Pour évaluer les stratégies qui influencent positivement l'achèvement des traitements de l'ITL, la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs a été retenue. Cette revue systématique avait pour objectif de déterminer quelles stratégies sont efficaces pour favoriser l'achèvement des schémas de traitement recommandés pour traiter l'ITL dans la population générale et dans des populations spécifiques. Plusieurs limites de cette revue systématique doivent être soulignées : la définition de l'achèvement du traitement dans les différentes publications incluses n'était pas homogène, les tests diagnostiques de l'ITL n'étaient pas les mêmes – et n'étaient pas requis dans certaines études –, les groupes de référence avaient des caractéristiques variables et certaines limites propres à chaque publication ont été relevées. Tous ces éléments peuvent influencer les résultats et fausser leur interprétation. Étant donné qu'aucune recherche systématique sur les aspects sociaux n'a été effectuée, pour compléter cette revue systématique, seules les études portant sur la rifapentine retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, et qui contenaient des analyses univariées et multivariées, ont été consultées.

Les résultats relatifs aux stratégies utiles pour favoriser l'achèvement du traitement de l'ITL sont présentés en détail dans l'annexe E, en ce qui concerne les résultats extraits

d'études primaires, et dans l'annexe F, en ce qui concerne les résultats extraits de la revue systématique.

6.2.1. Influence d'un soutien au traitement par vidéo ou par messagerie texte sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL

La revue systématique de Stuurman n'a pas abordé cette stratégie. Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, 3 études analysent l'utilisation de la vidéo en soutien au régime thérapeutique en TOD (TODV) ou des rappels par messagerie texte ou par téléphone en soutien au régime thérapeutique en TAA (TAAS). Il s'agit de 1 ECRA [Belknap *et al.*, 2017] et de 2 études de cohortes rétrospectives [Cruz et Starke, 2018; Lam *et al.*, 2018]. La publication de Belknap et ses collaborateurs a comparé 337 sujets traités en TAA avec 328 sujets traités en TAAS (RR de 1,03 [IC à 95 % : 0,95; 1,11]; $p = 0,41$). L'étude de Cruz et Starke a comparé 136 sujets traités en TAA avec 35 sujets traités en TAAS (RR de 0,85 [IC à 95 % : 0,71; 1,03]; $p = 0,09$). Ces deux études ne rapportent aucune influence de l'utilisation de messagerie texte en soutien au régime thérapeutique en TAA sur le taux d'achèvement d'un traitement de l'ITL. La publication de Lam et ses collaborateurs a comparé 302 sujets traités en TOD avec 50 sujets traités en TODV (RR de 1,36 [IC à 95 % : 1,19; 1,55]; $p < 0,001$). L'utilisation d'un régime thérapeutique en TODV a une influence positive sur le taux d'achèvement d'un traitement de l'ITL. Les résultats sont statistiquement significatifs.

L'écart important entre le nombre de sujets en TAA et celui en TAAS dans l'étude de cohorte de Cruz et Starke peut avoir influencé les résultats et fausser leur interprétation.

En considérant les résultats rapportés dans les publications retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, le TODV semble influencer de façon positive le taux d'achèvement des traitements de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible. Le TAAS ne semble pas influencer le taux d'achèvement des traitements de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est modéré.

6.2.2. Influence des incitations (monétaires ou autres) sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL

La revue systématique de Stuurman présente les résultats de 4 études dans lesquelles des incitations ont été utilisées pour favoriser l'achèvement du traitement de l'ITL. Chez les personnes faisant usage de drogues par injection, les incitations monétaires et les traitements par la méthadone ont eu une influence positive sur le taux d'achèvement des traitements de l'ITL. Par contre, la prestation de bons de nourriture ou de transport aux personnes atteintes d'ITL qui ont déjà été détenues et les incitations monétaires faites aux personnes en situation d'itinérance atteintes de l'ITL n'ont eu aucune influence sur le taux d'achèvement de leur traitement de l'ITL.

Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, seule 1 étude a comparé le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL chez des personnes qui recevaient un traitement par la méthadone à celui des personnes qui n'en recevaient pas

[Moro *et al.*, 2016]. Dans cet ECRA, une analyse univariée effectuée sur 5 143 sujets, dont 108 sujets recevaient un traitement par la méthadone, n'a pas permis d'établir un lien entre les incitations et le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL en raison d'effets indésirables (RC de 1,40 [IC à 95 % : 0,70; 2,79]; $p = 0,34$). Une autre analyse univariée comprenant 5 915 sujets, dont 128 sujets recevaient un traitement par la méthadone, n'a pas permis d'établir un lien entre le taux d'arrêt d'un traitement de l'ITL pour d'autres raisons que la survenue d'effets indésirables (RC de 1,31 [IC à 95 % : 0,86; 1,99]; $p = 0,21$).

Dans la revue systématique de Stuurman, les résultats de l'étude, où l'incitation consistait à offrir un traitement par la méthadone, peuvent être influencés par l'utilisation du traitement en TOD dans le groupe recevant de la méthadone et un groupe contrôle en TAA.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs et dans la publication repérée lors de la recherche systématique de l'INESSS, les incitations, monétaires ou autres, ne semblent pas influencer le taux d'achèvement d'un traitement de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est faible.

6.2.3. Influence des interventions sociales sur le taux d'achèvement d'un traitement de l'ITL

La revue systématique de Stuurman présente les résultats de 5 études dans lesquelles des interventions sociales sont utilisées afin d'influencer positivement le taux d'achèvement du traitement de l'ITL. Une méta-analyse sur 3 de ces études montre que du soutien, des stratégies thérapeutiques, du mentorat sur l'adhésion, des thérapies sur l'estime de soi et des interventions par les pairs sont toutes des stratégies qui ont mené à un taux plus élevé d'achèvement du traitement de l'ITL dans la population générale. L'information et la sensibilisation chez les personnes détenues en milieu carcéral, la prise en charge des cas d'ITL par du personnel infirmier chez les personnes en situation d'itinérance ainsi qu'une prise en charge des cas d'ITL chez les immigrants en tenant compte du contexte culturel ont eu une influence positive sur le taux d'achèvement du traitement dans ces populations. Seulement 1 étude qui comparait le soutien par les pairs à l'absence de ce type de soutien chez les personnes qui utilisent des drogues par injection n'a rapporté aucune différence significative attribuable à ces deux variables susceptibles d'avoir une influence sur le taux d'achèvement.

Parmi les documents retenus à la suite de la recherche systématique de l'INESSS, aucune étude n'aborde les interventions sociales.

En considérant les résultats rapportés dans la revue systématique de Stuurman et ses collaborateurs, les interventions sociales semblent influencer de façon positive le taux d'achèvement des traitements de l'ITL. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

En résumé, le régime thérapeutique en TODV et les interventions sociales, telles que le soutien, les stratégies thérapeutiques, le mentorat sur l'adhésion, les thérapies sur l'estime de soi et les interventions par les pairs semblent influencer de façon positive le taux d'achèvement des traitements de l'ITL, alors que le régime thérapeutique en TAAS et les incitations monétaires ou autres ne semblent pas avoir d'effet significatif.

Énoncés de la preuve scientifique

Les interventions sociales ont une influence positive sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

Niveau de preuve scientifique élevée

L'utilisation du régime thérapeutique en TAAS plutôt qu'en TAA n'affecte pas le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

Niveau de preuve scientifique modéré

Les incitations monétaires ou autres n'affectent pas le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

L'utilisation de la TODV plutôt que de la TOD a une influence positive sur le taux d'achèvement du traitement de l'ITL.

Niveau de preuve scientifique faible

7. ASPECTS ÉCONOMIQUES

Rappel des questions d'évaluation

8. Quelle est l'efficacité, documentée dans la littérature (en termes de coûts par QALY gagné ou d'autres indicateurs pharmacoéconomiques), associée à l'usage du 3HP pour traiter l'ITL dans une population canadienne?
9. Quels sont les coûts bruts, au Québec, de l'usage du 3HP et des autres principaux schémas de traitement de l'ITL, soit le 9INH et le 4RIF?
10. Pour le traitement de l'ITL, quels sont les coûts bruts de l'usage du 3HP et des autres principaux schémas de traitement, soit le 9INH et le 4RIF, dans la population du Nunavik, la population carcérale et celle en situation d'itinérance?

7.1. Efficacité documentée dans la littérature

La présente section vise à faire une revue de l'efficacité, documentée dans la littérature (en termes de coûts par QALY gagné ou de nombre de cas de TB évités), du 3HP pour traiter l'ITL. Toutefois, en raison des nombreuses limites soulevées, notamment au regard de la représentativité du système de santé canadien, aucune étude pharmacoéconomique n'a été retenue.

7.2. Coûts, au Canada, des différents schémas de traitement possibles de l'ITL

Les 3 principaux schémas de traitement retenus dans la présente analyse sont le 3HP, le 9INH et le 4RIF. La posologie et les coûts de chacun de ces traitements sont présentés en détail dans le tableau 11, concernant les adultes, et dans le tableau 12, concernant les enfants.

Le prix en établissement a été choisi pour établir les coûts de traitement parce qu'il correspond mieux aux besoins de cette analyse que le prix de vente garanti de la liste de la RAMQ. En effet, l'hypothèse est que les médicaments seraient fournis gratuitement à chacune des clientèles visées et distribués par les établissements ou les dispensaires du réseau de la santé. Cela repose notamment sur le fait que dans la population du Nunavik et dans la population carcérale, les personnes ne peuvent pas se procurer elles-mêmes leur médicament auprès des pharmacies communautaires, celles-ci étant respectivement inexistantes ou inaccessibles. Ainsi, bien que le coût des médicaments pour traiter l'ITL soit nul pour les utilisateurs lorsqu'ils se les procurent auprès des pharmacies communautaires québécoises, grâce au programme de gratuité, ces clientèles auraient difficilement accès à ces médicaments.

Les coûts de traitement comprennent uniquement le coût des médicaments. Les coûts qui pourraient être associés à la dispensation du traitement sont exclus, soit le coût de la supervision des traitements en TOD, les coûts de transport, les dépenses entraînées par une bonification pour favoriser l'adhésion au traitement, etc. Cela repose sur le fait qu'une grande incertitude subsiste en raison du fait que la pratique peut différer d'un milieu à un autre, et d'un village à un autre. De plus, les coûts de suivi associés aux visites médicales et aux tests de laboratoire n'ont pas été considérés dans l'analyse, parce que ceux-ci sont présumés comparables, quel que soit le schéma de traitement.

Tableau 11 Comparaison des coûts de chacun des schémas de traitement de l'ITL (chez les adultes)

Schéma	Dénomination commune (marques de commerce, nom du fabricant)	Posologie ^a	Prix unitaire ^b	Coût du traitement ^c
3HP	Rifapentine (Priftin ^{MC} , SanofiAven)	900 mg 1 fois par semaine pendant 3 mois	■ \$/150 mg	■ \$
	Isoniazide (pdp-Isoniazid ^{MC} , Pendopharm)	900 mg 1 fois par semaine pendant 3 mois	■ \$/100 mg ■ \$/300 mg	
	Pyridoxine (génériques)	50 mg 1 fois par semaine pendant 3 mois	■ \$/25 mg	
9INH	Isoniazide (pdp-Isoniazid ^{MC} , Pendopharm)	300 mg 1 fois par jour pendant 9 mois	■ \$/100 mg ■ \$/300 mg	■ \$
	Pyridoxine (génériques)	25 mg 1 fois par jour pendant 9 mois	■ \$/25 mg	
4RIF	Rifampine (Rofact ^{MC} , Valeant)	600 mg 1 fois par jour pendant 4 mois	■ \$/150 ou 300 mg	■ \$

a : Selon les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (février 2014), sauf pour le schéma 3HP qui provient du BCCBC (janvier 2019)

b : Prix négociés des regroupements d'achats des établissements de santé (Sigma Santé) au 15 avril 2019; dans le cas de la rifapentine, le prix provient du programme d'accès spécial de Santé Canada.

c : Calculé en fonction du poids d'un patient de 60 kg ou plus

Selon le schéma de traitement, le coût des médicaments chez un patient de 60 kg ou plus est de ■ \$ (3HP), de ■ \$ (9INH) ou de ■ \$ (4RIF). Le coût de traitement du 4RIF représente ainsi la moitié de celui du 3HP et le tiers de celui du 9INH.

Tableau 12 Comparaison des coûts de chacun des schémas de traitement de l'ITL (chez les enfants)

Schéma	Dénomination commune (marques de commerce, nom du fabricant)	Posologie ^a	Prix unitaire ^b	Coût du traitement ^c
3HP	Rifapentine (Priftin ^{MC} , SanofiAven)	10 kg à 14 kg = 300 mg 14,1 kg à 25 kg = 450 mg 25,1 kg à 32 kg = 600 mg 32,1 kg à 50 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg 1 fois par semaine pendant 3 mois	■ \$/150 mg	■ \$
	Isoniazide (pdp-Isoniazid ^{MC} , Pendopharm)	2 à 12 ans : 25 mg/kg > 12 ans : 15 mg/kg (maximum de 900 mg) 1 fois par semaine pendant 3 mois	■ \$/100 mg ■ \$/300 mg	
	Pyridoxine (génériques)	50 mg 1 fois par semaine pendant 3 mois	■ \$/25 mg	
9INH	Isoniazide (pdp-Isoniazid ^{MC} , Pendopharm)	10 mg/kg à 15 mg/kg (maximum de 300 mg) 1 fois par jour pendant 9 mois	■ \$/100 mg ■ \$/300 mg	■ \$
	Pyridoxine (génériques)	25 mg si indiqué, 1 fois par jour pendant 9 mois	■ \$/25 mg	
4RIF	Rifampine (Rofact ^{MC} , Valeant)	10 à 20 mg/kg, pour un maximum de 600 mg, 1 fois par jour pendant 4 mois	■ \$/150 mg ou 300 mg	■ \$

a : Selon les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (février 2014) sauf pour le schéma 3HP, qui provient du BCCBC (janvier 2019). En pédiatrie, les doses sont ajustées selon les posologies en fonction du poids ou de l'âge de l'enfant.

b : Prix négociés des regroupements d'achats des établissements de santé (Sigma Santé) au 15 avril 2019; dans le cas de la rifapentine, le prix provient du programme d'accès spécial de Santé Canada.

c : Calculé en fonction du poids, selon les normes canadiennes, d'un enfant de 8 ans, dans le 50^e rang percentile, soit 25,2 kg. L'âge retenu représente le point milieu de l'intervalle provenant des données de l'Institut de la statistique du Québec, à savoir 2 à 14 ans.

Selon le schéma de traitement, le coût des médicaments chez un enfant de 25,2 kg est de ■ \$ (3HP), de ■ \$ (9INH) ou de ■ \$ (4RIF). Ainsi, tout comme chez un adulte, le 4RIF constitue le schéma de traitement le moins cher. Toutefois, l'écart par rapport au coût des autres schémas est plus grand chez les enfants, le 4RIF étant 2,5 fois moins cher que le 3HP et 6 fois moins cher que le 9INH.

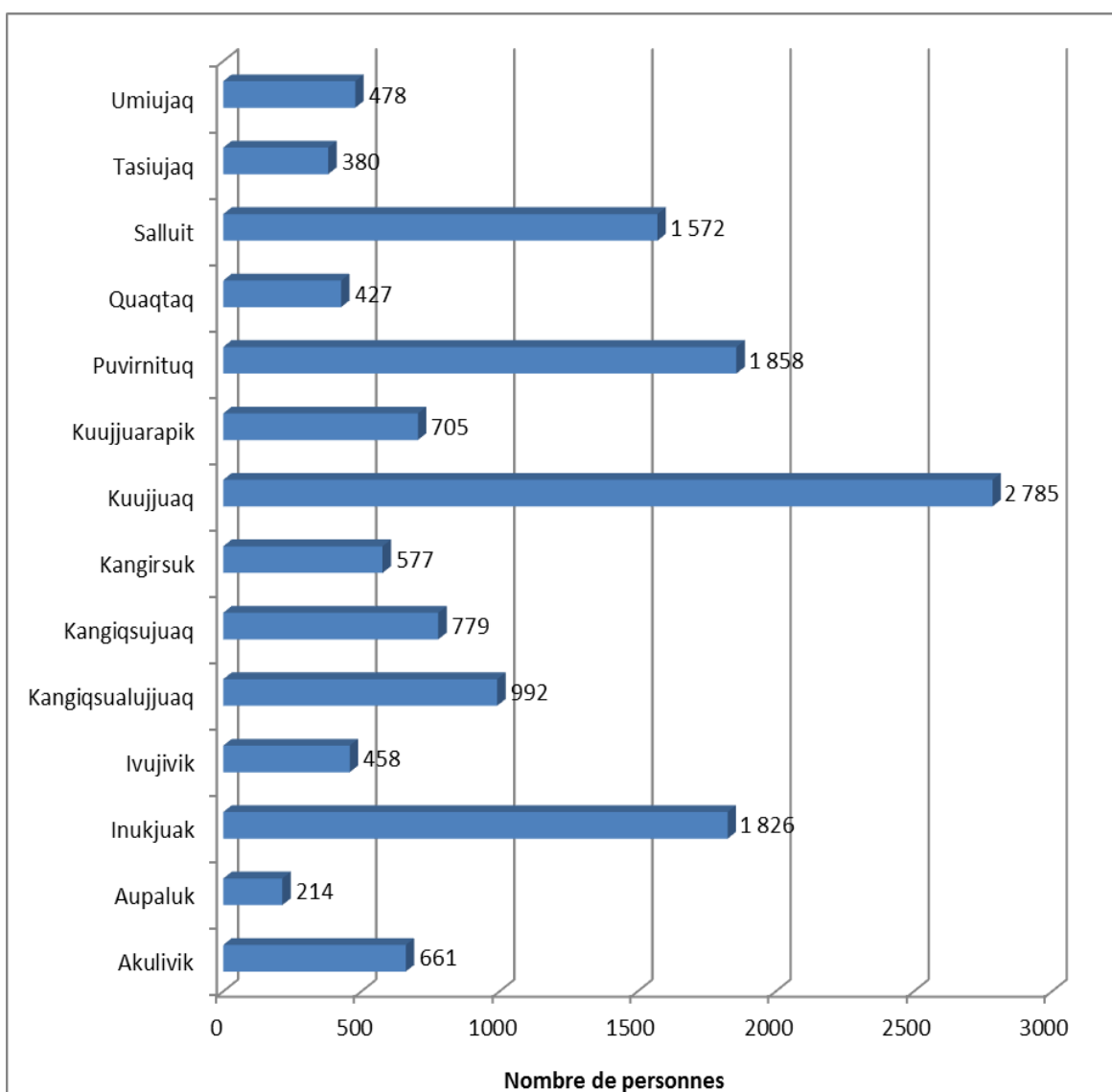
7.3. Impact budgétaire du traitement de l'ITL

Pour effectuer l'analyse d'impact budgétaire de l'utilisation des traitements de l'ITL, trois populations ont été étudiées, soit la population du Nunavik, la population carcérale et les personnes en situation d'itinérance.

7.3.1. Population du Nunavik

La population du Nunavik est répartie dans les 14 villages nordiques (voir la figure 16). Le dénombrement de la population, qui totalise 13 712 personnes, provient des estimations faites par l'Institut de la statistique du Québec en date du 1^{er} juillet 2018.

Figure 16 Population répartie selon les villages nordiques en 2018



L'hypothèse de base de l'analyse d'impact budgétaire est que 25 % des personnes recevraient un traitement. Cette proportion, calculée à partir des données publiées [Houben et Dodd, 2016], représente la borne supérieure d'un intervalle jugé plausible. Ensuite, une pondération de la population du Nunavik a été effectuée pour prendre en considération le fait que certains enfants devront également être traités; globalement, 32 % de la population serait âgée de 0 à 14 ans. Finalement, chacune des estimations suivantes tient compte du fait que seul le traitement mentionné est administré. Ainsi, il est attendu que des sommes d'environ ■■■ \$, ■■■ \$ ou ■■■ \$ pourraient être déboursées advenant l'utilisation du 3HP, du 9INH ou du 4RIF.

7.3.2. Population carcérale

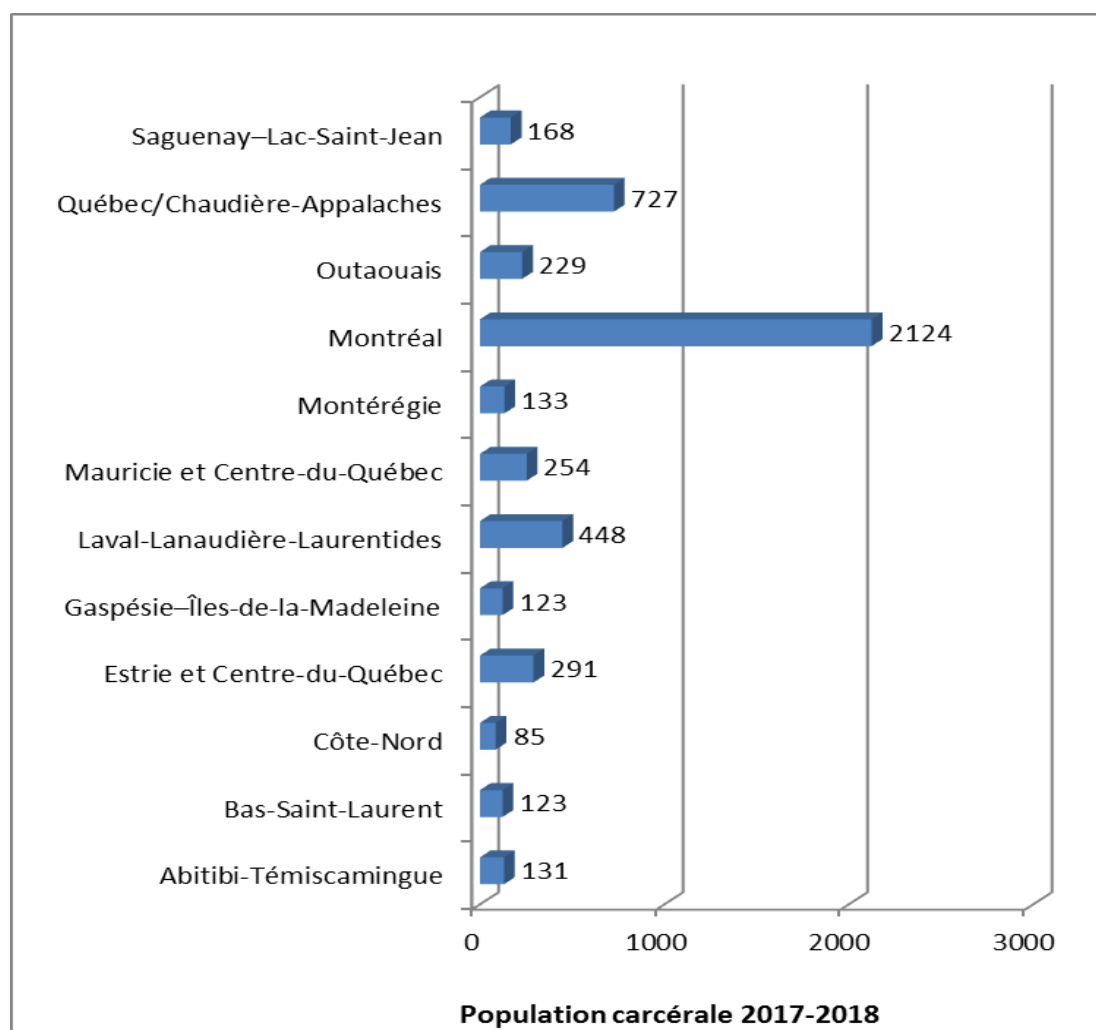
Les statistiques publiées par le ministère de la Sécurité publique du Québec ont été utilisées pour établir la population carcérale, soit celle des personnes détenues dans les établissements de détention de compétence provinciale au Québec, et ce, pour l'année 2017-2018. Une personne incarcérée est définie comme étant une personne détenue dans un établissement de détention, dans l'attente de son procès ou de l'issue de celui-ci, ou qui purge une peine d'emprisonnement après avoir été reconnue coupable d'une infraction à une loi ou à un règlement en vigueur, ou qui y est admise à la suite d'une demande d'un agent de la paix conformément au Code criminel ou à d'autres lois connexes [MSP, 2019].

La population incarcérée utilisée représente la population moyenne quotidienne des personnes incarcérées (PMQI) dans les établissements de détention du territoire québécois. Cette population est formée par la somme de la PMQI chez les personnes prévenues et de la PMQI chez les personnes condamnées.

Le terme « personne prévenue » désigne une personne qui est incarcérée dans un établissement de détention au Québec, soit pour attendre l'issue de la poursuite judiciaire intentée contre elle, soit à la suite d'une demande d'assistance à l'administrateur, soit en attente d'un transfert vers un pénitencier, soit pour toute autre raison qui fait qu'une personne ne peut être considérée comme une personne condamnée. Les personnes prévenues représentaient 43 % du total du PMQI en 2017-2018 [MSP, 2019]. Le terme « personne condamnée » désigne une personne qui a été incarcérée à la suite d'une ou de plusieurs condamnations de la cour impliquant des peines à purger de façon consécutive ou concurrente pour une durée de moins de deux ans. La PMQI des personnes condamnées inclut aussi les personnes purgeant une peine discontinue. La PMQI présente chaque jour dans un établissement de détention sont établies à partir des présences, à 23 h 59, dans les établissements de détention [MSP, 2019].

Le milieu carcéral comprend les établissements de détention dont la capacité était, en 2017-2018, d'environ 5 100 places. Dans cette même période, la PMQI totalisait 4 836 personnes, réparties dans les différentes régions du Québec, comme le montre la figure 17.

Figure 17 Population carcérale, par région, en 2017-2018



Une autre hypothèse de base de l'analyse d'impact budgétaire est également que 25 % des personnes recevraient un traitement et qu'un seul traitement est considéré dans chacune des estimations. Ainsi, il est attendu que des sommes d'environ ■■■ \$, ■■■ \$ ou ■■■ \$ pourraient être déboursées advenant l'utilisation du 3HP, du 9INH ou du 4RIF.

7.3.3. Population des personnes en situation d'itinérance

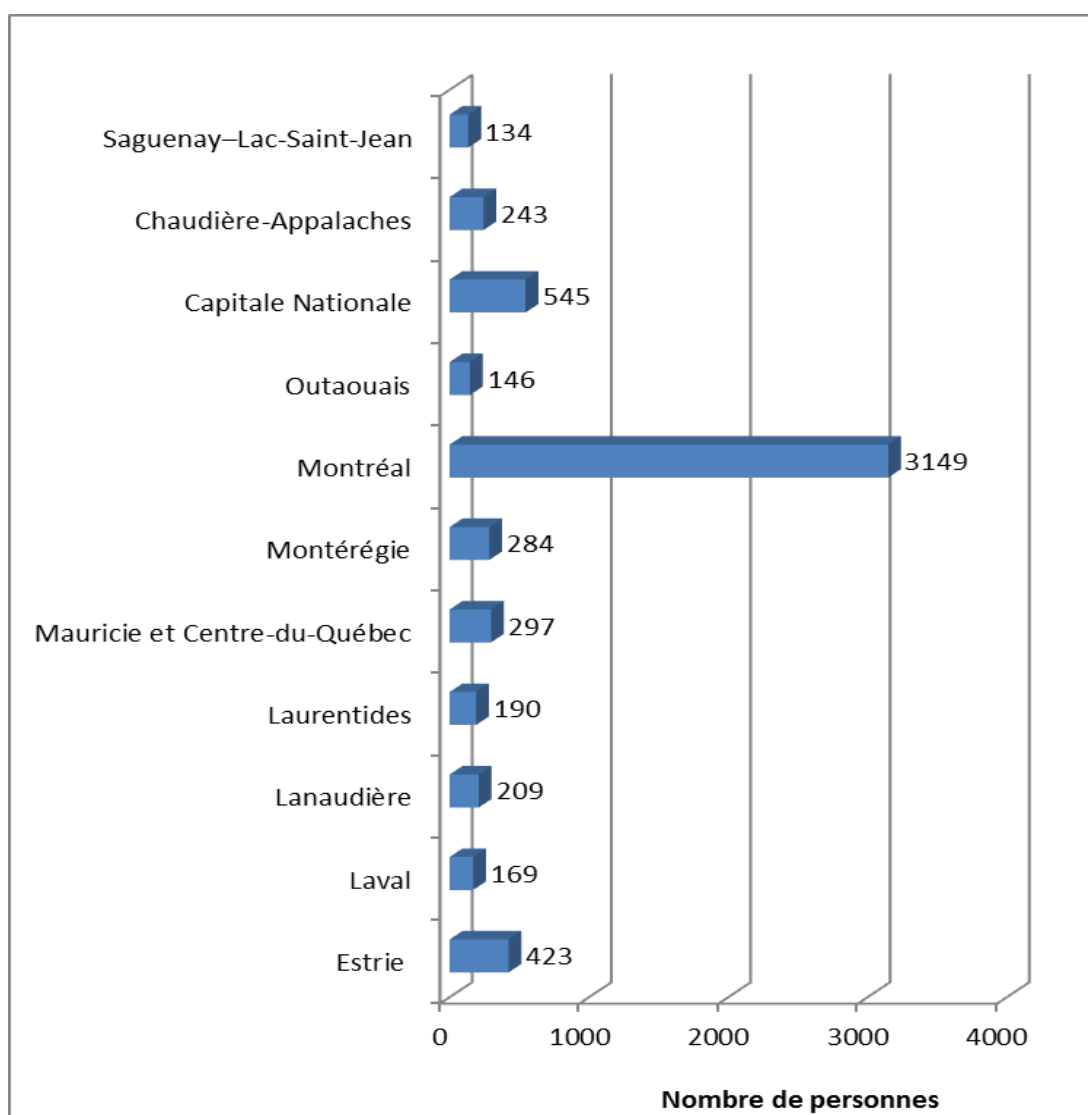
Les estimations de la population des personnes en situation d'itinérance reposent sur des informations qui proviennent essentiellement du rapport de Latimer [2019]. Ce rapport a été réalisé à la demande du MSSS pour accroître la compréhension du phénomène de l'itinérance.

Dans ce rapport, une personne est considérée comme étant en situation d'itinérance visible si elle n'a pas de domicile fixe permanent et se trouve sans abri au moment du dénombrement, dans un lieu qui n'est pas conçu pour l'habitation humaine (p. ex. voiture) ou se trouve dans un lieu sans autorisation de l'occuper, dans une ressource d'hébergement d'urgence, dans un refuge pour femmes victimes de violence conjugale,

dans une ressource de transition ou de façon temporaire dans un centre de thérapie, un centre de réadaptation ou de traitement des dépendances, un centre de crise, un centre hospitalier ou en détention (établissement de détention ou quartier cellulaire d'un poste de police). Ce dénombrement a été réalisé simultanément dans la soirée du 24 avril 2018.

Une personne est décrite comme étant en situation d'itinérance cachée si elle est hébergée temporairement chez quelqu'un d'autre ou dans un hôtel ou un motel, sans avoir de domicile fixe permanent, ou si elle demeure dans une maison de chambres. Ces dernières ne sont pas incluses dans les estimations présentées. Ainsi, la population itinérante visible totalisait 5 789 personnes en 2018, réparties dans les différentes régions du Québec, comme le montre la figure 18.

Figure 18 Nombre de personnes en situation d'itinérance, par région, en 2018



Une autre hypothèse de base de l'analyse d'impact budgétaire est que 25 % des personnes en situation d'itinérance recevraient un traitement et qu'un seul traitement est

considéré dans chacune des estimations. Ainsi, il est attendu que des sommes d'environ ■ \$, ■ \$ ou ■ \$ pourraient être déboursés advenant l'utilisation du 3HP, du 9INH ou du 4RIF.

7.3.4. Résultats combinés des analyses d'impact budgétaire

Comme il a été mentionné précédemment, une proportion de traitement de 25 % a été retenue pour réaliser les analyses principales. Celle-ci représente une borne maximale raisonnablement attendue au regard de la population qui pourrait être porteuse d'une ITL. Advenant que des proportions moindres soient observées, l'impact sur le budget s'en trouverait également réduit. Ainsi, deux scénarios additionnels ont été élaborés, dans lesquels la proportion de patients traités dans chacune des populations serait diminuée, soit à 5 % et à 10 %. Les résultats sont présentés dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 Impact budgétaire portant sur l'ensemble des populations (population du Nunavik, population carcérale et personnes en situation d'itinérance), selon les traitements de l'ITL et selon différents scénarios

Traitement de l'ITL	3HP	9INH	4RIF
Scénario où 5 % des personnes sont traitées	■ \$	■ \$	■ \$
Scénario où 10 % des personnes sont traitées	■ \$	■ \$	■ \$
Scénario de base, où 25 % des personnes sont traitées	■ \$	■ \$	■ \$

En résumé, en considérant uniquement le coût des médicaments, relativement aux trois populations évaluées, le 3HP ne représente pas la stratégie qui aurait le plus faible impact budgétaire, le coût d'acquisition pouvant être jusqu'à 2,5 fois supérieur à celui du 4RIF.

DISCUSSION

Le présent état des connaissances a été conçu de manière à comparer l'usage du 3HP à l'ensemble des autres schémas de traitement actuellement recommandés selon les lignes directrices québécoises et canadiennes pour traiter l'ITL. L'analyse a davantage été axée sur la comparaison avec les deux principaux schémas de traitement en usage au Québec, soit le 9INH et le 4RIF, au regard des aspects suivants : efficacité du traitement à prévenir l'apparition d'une TB active, adhésion au traitement et innocuité du traitement. De plus, les recommandations cliniques reconnues, en présence d'une ITL, et les modalités d'usage des traitements sont rapportés en fonction des populations spécifiques. D'autre part, les barrières à l'adhésion à un traitement de l'ITL et les stratégies efficaces pour la favoriser ont été documentées. Finalement, les coûts, au Québec, ainsi que l'impact budgétaire de l'utilisation du 3HP, du 4RIF et du 9INH ont été estimés.

Bilan des principaux constats

Prévention d'apparition d'une TB active

À l'issue des travaux réalisés aux fins de la présente analyse, il ressort qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée lorsque l'on compare l'efficacité du 3HP à prévenir l'apparition d'une TB active chez des personnes atteintes d'une ITL et celle du 9INH (niveau de preuve scientifique élevé), celle du 4RIF (niveau de preuve scientifique faible) de même que celles du 9INH-2s, du 6INH et du 3RH-2s (niveaux de preuve faible ou modéré). Ces conclusions sont en accord avec les constats rapportés par d'autres auteurs de revue systématique.

Malgré les recommandations des GPC concernant l'utilisation du 9INH, peu d'études comparant ce schéma de traitement à un placebo ou à des sujets non traités sont disponibles. Selon une analyse de données issues d'études menées chez des Inuits d'Alaska, ce schéma de traitement a une durée optimale de 9 mois, ce qui procurerait une protection contre la réactivation de l'ITL jusqu'à un maximum de 90 % [Comstock, 1999].

Adhésion au traitement

Selon les données scientifiques disponibles, les personnes qui reçoivent du 3HP en TOD sont plus susceptibles d'achever leur traitement que celles qui reçoivent du 9INH en TAA (niveau de preuve scientifique élevé), ce qui correspond au constat rapporté dans les revues systématiques déjà publiées. D'autre part, les personnes qui reçoivent du 3HP en TOD affichent sensiblement le même taux d'achèvement de leur traitement que celles qui reçoivent du 4RIF en TAA (niveau de preuve scientifique faible). Il en va de même lorsque le 3HP en TAA est comparé au 9INH en TAA et au 4RIF en TAA, à savoir que la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative (niveaux de preuve scientifique modéré et faible, respectivement). De plus, le taux d'achèvement du 3HP en TOD est plus élevé que celui de chacun des schémas de traitement de longue durée

(6INH et 9INH), peu importe le régime thérapeutique (niveaux de preuve scientifique faible et élevé, respectivement), et cette différence entre tous les schémas de plus courte durée (3RH-2s et 4RIF) n'est pas statistiquement significatif, peu importe le régime thérapeutique (niveaux de preuve scientifique faibles et modéré, respectivement). Enfin, selon l'analyse scientifique effectuée, le taux d'achèvement des 3HP en TAA ou en TAAS pour traiter une ITL est inférieur à celui du 3HP en TOD. Le niveau de preuve scientifique menant à cet énoncé est élevé.

D'autre part, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, l'arrêt du traitement en raison des effets indésirables du 3HP est plus élevé que celui du 9INH (niveau de preuve scientifique modéré) ou du 4RIF (niveau de preuve scientifique faible). La seule méta-analyse retenue sur le sujet qui a été repérée dans les revues systématiques issues de la littérature vient appuyer le constat selon lequel l'arrêt du 3HP en raison des effets indésirables est sensiblement le même que celui du 9INH, la différence entre les deux n'étant pas statistiquement significative. Cependant, lorsque l'analyse de la revue systématique de l'INESSS ne compare que les ECRA, la différence entre le 3HP et le 9INH devient statistiquement significative, c'est-à-dire que l'arrêt du traitement en raison des effets indésirables du 3HP devient plus élevé que celui du 9INH (niveau de preuve scientifique modéré).

Innocuité du 3HP

La seule méta-analyse retenue dans les revues systématiques issues de la littérature qui aborde le sujet de l'innocuité conclut que le 3HP et le 9INH ont un niveau de sécurité équivalent concernant la survenue d'effets indésirables. Selon les analyses de ce présent rapport, la survenue d'effets indésirables associée au 3HP est plus élevée que celle associée au 9INH (niveau de preuve scientifique modéré) et au 4RIF (niveau de preuve scientifique faible), mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Bien que les événements rapportés dans les études soient rares, les analyses effectuées montrent que le 3HP est moins hépatotoxique que le 9INH (niveau de preuve scientifique élevé), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée lorsque qu'il est comparé au 4RIF (niveau de preuve scientifique faible). Bien que le 3HP semble entraîner un nombre plus élevé d'effets indésirables en général, ceux de niveau 3 et 4, qui sont considérés comme graves, ne sont pas plus nombreux que ceux associés au 9INH (niveau de preuve scientifique élevé) et au 4RIF (niveau de preuve scientifique faible). Par contre, malgré la faible prévalence dans les études qui les ont rapportés, le risque de réaction systémique au médicament et le risque d'hospitalisation en raison d'effets indésirables à la suite de l'administration du 3HP sont plus élevés que ces mêmes risques associés au 9INH (niveaux de preuve scientifique modéré dans les deux cas). Toutefois, seul le risque relatif de la réaction systémique au médicament est statistiquement significatif.

Recommandations de traitement de l'ITL

La majorité des GPC retenus [AIDSinfo, 2019a; BCCDC, 2019; SHA, 2019; WHO, 2018b; ASCP, 2014; CDC, 2011] recommandent l'usage du schéma de traitement 3HP chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans. Compte tenu de l'insuffisance des

données sur l'exposition *in utero*, lors de l'allaitement ou chez les enfants de moins de 2 ans, aucun des GPC ne formule de recommandation à l'avantage du 3HP pour traiter ces populations. Le traitement en monothérapie par l'isoniazide est encore celui qui est recommandé dans ces cas. Les auteurs des GPC retenus mentionnent que, dans l'état actuel des connaissances, il est sécuritaire d'administrer le 3HP en concomitance avec certains traitements antiviraux, mais que les données sont encore insuffisantes en ce qui a trait à plusieurs autres options de traitement. Enfin, en se basant sur des données récentes, plusieurs organismes proposent maintenant l'administration du 3HP en TAA alors que dans le passé, seul le mode TOD était recommandé [BCCDC, 2019; WHO, 2018b; CDC, 2011].

Barrières et stratégies à l'adhésion au traitement de l'ITL

Les principales barrières à l'adhésion au traitement de l'ITL sont observées dans des populations spécifiques, entre autres chez les personnes en situation d'itinérance, chez les usagers de drogues par injection, dans la population carcérale [Stuurman *et al.*, 2016] et chez les Inuits au Canada [Alvarez *et al.*, 2014]. Il a été déterminé (niveau de preuve scientifique élevé) que le régime thérapeutique en TOD améliore l'adhésion au traitement. De plus, l'analyse montre qu'un traitement de courte durée favorise l'adhésion, et ce, dans toutes les populations (niveau de preuve scientifique élevé). Ces résultats, qui sont en accord avec les constats de la revue systématique retenue, indiquent que le régime thérapeutique en TOD et la courte durée d'un schéma de traitement de l'ITL permettent d'améliorer l'adhésion à ce traitement.

Selon les analyses effectuées, parmi les stratégies employées pour favoriser l'adhésion au traitement, les programmes sociaux, un meilleur encadrement, l'information et la sensibilisation ainsi que le respect des cultures ont la plus grande influence positive sur l'adhésion au traitement.

Impact budgétaire

Aucune étude pharmacoéconomique représentative des besoins et du système de santé canadien n'a été retenue pour évaluer l'efficacité du 3HP pour le traitement de l'ITL. En considérant uniquement le coût des médicaments, il semble que le 4RIF soit celui qui a le plus faible impact budgétaire relativement aux trois populations québécoises évaluées, soit la population du Nunavik, les personnes incarcérées dans un établissement de détention provincial et celles en situation d'itinérance.

Forces et limites de l'évaluation

La méthodologie utilisée pour réaliser le présent état des connaissances est rigoureuse et explicite; elle comprend une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes, une appréciation du niveau de preuve scientifique ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des constats. Plusieurs méta-analyses utilisant le modèle à effet aléatoire ont été réalisées et des analyses de sensibilité ont été effectuées, lorsqu'elles étaient applicables, pour déterminer l'impact de chaque étude sur l'effet mesuré en fonction du paramètre évalué.

Ce travail comporte néanmoins certaines limites qui doivent être soulignées. La majorité des études primaires incluses dans cet état des connaissances sont des études de cohortes observationnelles (89 %) de petite taille, dont la qualité méthodologique est généralement faible, et qui peuvent apporter des biais, surtout lors de la sélection des participants, et de grandes valeurs confusionnelles (p. ex. : des populations spécifiques telles que les personnes infectées par le VIH, les sujets en attente d'une transplantation d'organe, les travailleurs de la santé). Plusieurs études sont de petite taille et la durée de suivi est insuffisante pour obtenir des résultats fiables lorsque l'occurrence des résultats cliniques analysés est faible (p. ex. les effets indésirables, dont l'hépatotoxicité) et que la prévalence de la maladie est faible.

La majorité des études retenues lors de la recherche systématique de l'INESSS, y compris un important ECRA de phase 3 (Prevent TB), compare directement le 3HP et le 9INH, ce qui a permis une bonne évaluation de la valeur thérapeutique de ces deux traitements. Les comparaisons directes entre le 3HP et le 4RIF se limitent à quelques études observationnelles et peu d'analyses directes peuvent être effectuées à l'heure actuelle.

L'hétérogénéité relative au mode thérapeutique et à la durée du 3HP en TOD et du 9INH en TAA est également une limite à soulever, puisque ce sont deux facteurs qui influencent l'adhésion au traitement. Il est donc difficile d'établir avec certitude l'impact de chacun d'eux sur l'effet mesuré. Par ailleurs, l'utilisation de la TOD peut favoriser la détection d'effets indésirables, parce que les sujets sont plus souvent en contact avec du personnel médical, soit une fois par semaine plutôt qu'une fois par mois lorsque le traitement est en TAA.

Le dénombrement et la déclaration des effets indésirables peuvent également être influencés par les définitions des variables utilisées dans chacune des études. C'est le cas de l'hépatotoxicité, des symptômes pseudo-grippaux, de l'hypersensibilité et de la gravité des effets indésirables. De plus, les réactions systémiques incluent les réactions allergiques médicamenteuses immédiates ou retardées ainsi que les intolérances, les réactions pseudo-allergiques et les réactions idiosyncrasiques [INESSS, 2017]. Peu d'études indiquaient si les participants avaient déjà ou non été exposés à un antibiotique de la même classe ou quelles ont été leurs réactions à la suite d'un test de provocation.

Certaines des études retenues ont été réalisées sur des populations très spécifiques, par exemple des personnes en attente d'une transplantation, des sujets infectés à la fois par le VIH et une ITL et des travailleurs de la santé, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats présentés.

Les facteurs sociaux peuvent être difficiles à cibler, parce qu'ils proviennent majoritairement d'études à déclaration volontaire; il faut donc considérer une sous-évaluation des populations atteintes. La majorité des conclusions extraites au regard des aspects sociaux le sont à partir de sous-analyses effectuées dans des études qui, à la base, n'étaient pas conçues en vue de réaliser de telles évaluations.

Comme la rifapentine n'est pas commercialisée au Canada et doit être obtenue au moyen de programmes spéciaux, une seule étude comparative menée sur la population

autochtone du Grand Nord canadien est disponible [Alvarez *et al.*, 2019 (non publié)]. Enfin, en raison de la nature des travaux réalisés, aucune consultation avec des parties prenantes n'a été effectuée, outre des échanges avec des informateurs clés au début du projet pour mieux cerner les enjeux. Par conséquent, aucune collecte de données expérientielles n'a été réalisée ni de collecte de données contextuelles tirées de consultations, outre celle visant à connaître les prix unitaires des médicaments.

Les scénarios présentés dans l'analyse d'impact budgétaire sont basés uniquement sur des estimations de la population et sont sujets à des changements. Les coûts fournis par Sanofi-Aventis Canada ne sont pas garantis et peuvent changer sans préavis. De plus, les analyses ont été réalisées sur une population composée d'adultes de 60 kg, qui n'est pas nécessairement représentative de la population générale.

Impact sur la recherche

Étant donné que la méta-analyse de l'INESSS montre un avantage associé à l'adhésion aux schémas de traitement de courte durée, comparativement aux monothérapies d'isoniazide de 6 ou 9 mois, il serait intéressant d'avoir plus d'études d'efficacité, d'adhésion et d'innocuité comparant entre eux les différents traitements de courte durée, principalement le 3HP et le 4RIF. De nouvelles études comparant le 3HP et le 4RIF relativement au mode thérapeutique ou à la durée du traitement seraient souhaitables. Ces études pourraient également permettre de mieux cerner les différences entre les deux traitements, relativement à l'innocuité, notamment les effets indésirables graves, les hospitalisations et les réactions systémiques au médicament. Des études présentement en cours ou récemment terminées [Swindells *et al.*, 2019] s'intéressent à la valeur thérapeutique de l'utilisation de la combinaison rifapentine et isoniazide dans un traitement de très courte durée, soit 1 mois, ou même à l'utilisation de la rifapentine en monothérapie durant une période de 6 semaines. Par ailleurs, de nouvelles études sont également requises pour rassurer les cliniciens quant à l'innocuité du 3HP. La mise en commun des expériences concernant le 3HP, partout au Canada, et particulièrement chez les Inuits du Grand Nord, pourrait apporter un éclairage sur l'innocuité du 3HP et rassurer les décideurs et les cliniciens en attendant la publication d'études de bonne qualité méthodologique sur cet aspect. Des études sont en cours pour déterminer quelles sont les interactions potentielles entre la rifapentine et d'autres médicaments, principalement ceux utilisés pour le traitement du VIH. Les connaissances de l'effet du 3HP sur l'exposition *in utero*, lors de l'allaitement ou chez les enfants de moins de 2 ans ainsi que chez les femmes enceintes sont encore insuffisantes et des études ciblées sont nécessaires pour savoir si l'usage du 3HP est sécuritaire dans ces populations. Pour obtenir un portrait complet, une analyse pharmacoéconomique ciblant des données canadiennes pourrait aussi être envisagée pour déterminer l'efficacité du 3HP au Québec.

Impact sur la pratique clinique

Dans la pratique courante au Québec, le 4RIF est devenu le traitement usuel de courte durée en remplacement du 9INH dans le traitement de l'ITL parce que, contrairement à la rifapentine, la rifampine est homologuée par Santé Canada, donc disponible au Québec, bien que son indication ne vise que le traitement de la TB active. Or, le 3HP a une efficacité et des effets sur l'adhésion équivalents à ceux du 4RIF. Par conséquent, l'importation de la rifapentine pourrait aussi être une option valable au Québec, notamment en cas de pénurie de rifampine.

Malgré la tendance actuelle suivant laquelle les GPC recommandent autant une TOD qu'une TAA pour le traitement 3HP, il faut préciser que les besoins au Québec concernent principalement des populations spécifiques, soit les Inuits du Nunavik et les personnes en situation de marginalisation. Vu son isolement et les barrières culturelles, la population du Nunavik, comme celle du Nunavut, pourrait bénéficier d'un traitement de courte durée et d'un suivi accru. La population carcérale pourrait profiter d'un traitement de courte durée, voire de très courte durée puisque, selon les publications sur cette population [Wheeler et Mohle-Boetani, 2019; Juarez-Reyes *et al.*, 2016], la majorité des personnes incarcérées ne continuent pas leur traitement après leur libération. Les incitations ne semblent pas fonctionner auprès des personnes en situation d'itinérance, qui, elles aussi, pourraient bénéficier d'un traitement plus court. Dans ces populations spécifiques, où l'adhésion au traitement est l'une des plus grandes barrières, l'administration du 3HP en TOD offrirait une autre option thérapeutique que les traitements usuels. Pour ces mêmes raisons, les traitements de plus courte durée offrent plus d'avantages.

CONCLUSION

Le présent état des connaissances a permis de mettre en évidence, dans le contexte d'une ITL, que le 3HP en TOD comporte des avantages, par rapport au 9INH en TAA, principalement au regard de l'adhésion au traitement et de l'hépatotoxicité. Bien que la majorité des données d'innocuité disponibles ne soient pas toutes statistiquement significatives, le taux de réactions systémiques au médicament associées au 3HP est plus élevé que celui associé au 9INH. Par ailleurs, les travaux de l'INESSS ajoutent à la littérature scientifique une revue systématique avec méta-analyse comprenant de nouvelles comparaisons entre le 3HP et le 4RIF quant aux profils d'adhésion et d'innocuité. Toutefois, l'absence de différence significative entre ces deux groupes est peu concluante. Les niveaux de preuve scientifique sont faibles et de nouvelles études de bonne qualité méthodologique permettraient de hausser les niveaux de preuve des conclusions sur ces paramètres. Les travaux ont également fait ressortir que les schémas de traitement de courte durée ainsi qu'un meilleur encadrement et un respect des cultures favorisent l'adhésion au traitement. Selon ce qui ressort de l'analyse des données scientifiques, le 3HP pour traiter une ITL dans des populations à risque, dont les Inuits du Nunavik, les personnes incarcérées et les personnes en situation de marginalisation, pourrait offrir une option thérapeutique intéressante pour prévenir la survenue d'une TB active, notamment en cas de pénurie d'un médicament qui entre dans la composition des schémas de traitement usuels. Toutefois, en attendant de nouvelles études de bonne qualité méthodologique qui infirmeront ou confirmeront que le 3HP est associé à un risque plus élevé d'entraîner des effets indésirables graves que les autres schémas de traitement, la décision de recourir ou non au 3HP devrait reposer sur une analyse qui déterminera que ses bénéfices sont plus importants que les risques, en fonction des caractéristiques de la population ciblée. En conclusion, les travaux réalisés par l'INESSS devraient apporter un éclairage scientifique pour que le MSSS et les milieux de soins puissent prendre la décision d'importer ou non la rifapentine pour traiter une ITL en combinaison avec l'isoniazide.

RÉFÉRENCES

- Aho J, Lacroix C, Bazargani M, Milot DM, Sylvestre JL, Pucella E, et al. Outbreak of tuberculosis among substance users and homeless people in Greater Montreal, Canada, 2003-2016. *Can Commun Dis Rep* 2017;43(3-4):72-6.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7^{ième} éd. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : <http://librarypdf.catie.ca/PDF/ATI-20000s/26535.pdf>.
- AIDSinfo. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Rockville, MD : AIDSinfo, U.S. Department of Health and Human Services (HHS); 2019a. Disponible à : https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf.
- AIDSinfo. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Rockville, MD : AIDSinfo, U.S. Department of Health and Human Services (HHS); 2019b. Disponible à : https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf.
- Alvarez GG, Van Dyk D, Mallick R, Lesperance S, Demaio P, Finn S, et al. The implementation of rifapentine and isoniazid (3HP) for the treatment of latent TB infection in two remote Arctic communities with a predominantly Inuit population, the Taima TB 3HP study. 2019 (non publié).
- Alvarez GG, Van Dyk DD, Aaron SD, Cameron DW, Davies N, Stephen N, et al. Taima (stop) TB: The impact of a multifaceted TB awareness and door-to-door campaign in residential areas of high risk for TB in Iqaluit, Nunavut. *PLoS One* 2014;9(7):e100975.
- Arguello Perez E, Seo SK, Schneider WJ, Eisenstein C, Brown AE. Management of latent tuberculosis infection among healthcare workers: 10-year experience at a single center. *Clin Infect Dis* 2017;65(12):2105-11.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Isoniazide (Antimycobactérien) – Monographie de l'APhC. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2013. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr>.
- BC Centre for Disease Control (BCCDC). Communicable Disease Control Manual. Chapter 4: Tuberculosis. Treatment of Latent TB Infection (LTBI). Vancouver, BC : BCCDC; 2019. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Communicable-Disease-Manual/Chapter%204%20-%20TB/6.0%20Treatment%20of%20Latent%20TB%20Infection%20%28LTBI%29.pdf>.
- Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167(10):689-97.
- Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, Benator D, Schwartzman K, Reves R, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19(9):1039-44, i-v.

- Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(25):723-6.
- Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P, et al. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug-drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Clin Infect Dis* 2018;67(2):193-201.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.
- Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(5):327-41.
- Centers for Disease Control Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. [Erratum appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(4):80]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(48):1650-3.
- Chang SH, Eitzman SR, Nahid P, Finelli ML. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *J Infect Public Health* 2014;7(2):145-52.
- Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847-50.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklist: Economic Evaluation. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Economic-Evaluation-Checklist-2018.pdf>.
- Cruz AT et Starke JR. Completion rate and safety of tuberculosis infection treatment with shorter regimens. *Pediatrics* 2018;141(2):e20172838.
- Cruz AT et Starke JR. Safety and adherence for 12 weekly doses of isoniazid and rifapentine for pediatric tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):811-3.
- De Castilla DL, Rakita RM, Spitters CE, Narita M, Jain R, Limaye AP. Short-course isoniazid plus rifapentine directly observed therapy for latent tuberculosis in solid-organ transplant candidates. *Transplantation* 2014;97(2):206-11.
- Denholm JT, McBryde ES, Eisen D, Street A, Matchett E, Chen C, et al. SIRCL: A randomised controlled cost comparison of self-administered short-course isoniazid and rifapentine for cost-effective latent tuberculosis eradication. *Intern Med J* 2017;47(12):1433-6.
- Dooley K, Flexner C, Hackman J, Peloquin CA, Nuermberger E, Chaisson RE, Dorman SE. Repeated administration of high-dose intermittent rifapentine reduces rifapentine and moxifloxacin plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(11):4037-42.
- Eastment MC, McClintock AH, McKinney CM, Narita M, Molnar A. Factors that influence treatment completion for latent tuberculosis infection. *J Am Board Fam Med* 2017;30(4):520-7.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.

- Frick M. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New-York, NY : Treatment Action Group; 2019. Disponible à : http://www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/rifapentine_guide_2019_web_final2.pdf.
- Fröberg G, Jansson L, Bruchfeld J. Treatment of latent tuberculosis with 12 weeks isoniazid/rifapentine in clinical practice. *Eur Respir J* 2019;53(2):1801128.
- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015;46(6):1563-76.
- Gouvernement du Canada. Liste des drogues utilisées pour des besoins urgents en matière de santé publique [site Web]. Ottawa, ON : Gouvernement du Canada; 2019. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-drogues-circonstances-exceptionnelles/liste-drogues-utilisees-urgents-matiere-sante-publique.html> (consulté le 25 janvier 2019).
- Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22(12):1422-8.
- Hatzenbuehler LA, Starke JR, Graviss EA, Smith EO, Cruz AT. School-based study to identify and treat adolescent students at risk for tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):733-8.
- Higgins JP et Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Londres, Angleterre : Cochrane Collaboration; 2011. Disponible à : <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- Holzschuh EL, Province S, Johnson K, Walls C, Shemwell C, Martin G, et al. Use of video directly observed therapy for treatment of latent tuberculosis infection — Johnson County, Kansas, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(14):387-9.
- Houben RM et Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002152.
- 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.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines. Rapport rédigé par Geneviève Robitaille, Fatiha Karam et Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Standardisation_Allergies_Beta-lactamines.pdf.
- Jinbo J, Lustik M, West GF, Kloetzel M. Use of rifapentine and isoniazid directly observed therapy for the treatment of latent tuberculosis infection in a military clinic. *Mil Med* 2017;182(9):e2024-9.
- 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.

- Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, Woodell CL, Boland E, Amick HR, et al. Screening for latent tuberculosis infection in adults: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Syntheses No. 142. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385122/>.
- Keung A, Eller MG, McKenzie KA, Weir SJ. Single and multiple dose pharmacokinetics of rifapentine in man: Part II. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(5):437-44.
- Knoll BM, Nog R, Wu Y, Dhand A. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis treatment in solid organ transplant candidates. *Infection* 2017;45(3):335-9.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Labreuche J. Les principaux indices d'effet en recherche clinique et épidémiologique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011;23(10):552-60.
- Lam CK, McGinnis Pilote K, Haque A, Burzynski J, Chuck C, Macaraig M. Using video technology to increase treatment completion for patients with latent tuberculosis infection on 3-month isoniazid and rifapentine: An implementation study. *J Med Internet Res* 2018;20(11):e287.
- Latimer E. Dénombrement des personnes en situation d'itinérance au Québec le 24 avril 2018. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-846-10W.pdf>.
- Lin SY, Chiu YW, Lu PL, Hwang SJ, Chen TC, Hsieh MH, Chen YH. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: High rates of adverse events. *J Microbiol Immunol Infect* 2019;52(1):158-62.
- Lin TY et Liu FC. New combination for patients with latent tuberculosis infection: A pilot study. *J Med Sci* 2018;38(6):252-7.
- 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(4):1428-39.
- Macaraig MM, Jalees M, Lam C, Burzynski J. Improved treatment completion with shorter treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22(11):1344-9.
- Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365(1):11-20.
- McClintock AH, Eastment M, McKinney CM, Pitney CL, Narita M, Park DR, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection: A retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):146.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La tuberculose – Guide d'intervention. Mise à jour août 2017. Québec, Qc : MSSS; 2017a. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-271-05W.pdf>.

- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Maladie d'origine infectieuse – Épidémiologie de la tuberculose au Québec. Rapport 2012-2015. Québec, Qc : MSSS; 2017b. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-266-01W.pdf>.
- Ministère de la Sécurité publique (MSP). Statistiques correctionnelles du Québec 2017-2018 [site Web]. Québec, Qc : MSP; 2019. Disponible à : <https://www.securitepublique.gouv.qc.ca/services-correctionnels/publications-et-statistiques/statistiques-annuelles/2017-2018.html>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Moralejo D, Ogunremi T, Dunn K. Trousse d'outils de l'évaluation critique pour l'évaluation de plusieurs types de données probantes. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2017;43(9):199-205.
- Moro RN, Borisov AS, Saukkonen J, Khan A, Sterling TR, Villarino ME, et al. 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(11):1390-400.
- Munsiff SS, Kambili C, Ahuja SD. Rifapentine for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1468-75.
- National Cancer Institute. NCI guidelines for investigators: Adverse event reporting requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP INDs and IDEs. Bethesda, MD : NCI; 2013. Disponible à : https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tuberculosis. NICE guideline [NG33]. Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>.
- Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018;55(2):244-52.
- Norwegian Medicines Agency. Godkjenningfritak for legemidler til mennesker [site Web]. Oslo, Norvège : Norwegian Medicines Agency; 2019. Disponible à : <https://legemiddelverket.no/godkjenningfritak/godkjenningfritak-for-legemidler-til-mennesker> (consulté le 5 août 2019).
- Nwana N, Marks SM, Lan E, Chang AH, Holcombe M, Morris SB. Treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with 12 once weekly directly-observed doses of isoniazid and rifapentine among persons experiencing homelessness. *PLoS One* 2019;14(3):e0213524.
- O'Brien CP. The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: A remarkably useful but simple tool. *JAMA* 2008;300(17):2054-6.

- Office régional de la santé de Winnipeg (ORSW). Process for administration of rifapentine and isoniazid in adults and children for the treatment of LTBI. Clinical Practice Guideline. Winnipeg, MB : ORSW; 2017. Disponible à : <http://www.wrha.mb.ca/prog/tuberculosis/files/GuidelineLTBI-2018.pdf>.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Genève, Suisse : OMS; 2015. Disponible à : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>.
- Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(6):557-66.
- Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, 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. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):265.
- Pendopharm. Information posologique – Prdpd Isoniazid. Comprimés d'isoniazide USP 50, 100, 300 mg. Montréal, Qc : Pendopharm, division de Pharmascience inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052208.PDF.
- Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis* 2015;61(8):1322-7.
- Rastogi N, Goh KS, Berchel M, Bryskier A. Activity of rifapentine and its metabolite 25-O-desacetyl-rifapentine compared with rifampicin and rifabutin against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* and *M. bovis* BCG. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(4):565-70.
- Reith K, Keung A, Toren PC, Cheng L, Eller MG, Weir SJ. Disposition and metabolism of 14C-rifapentine in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 1998;26(8):732-8.
- Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis* 2017;65(7):1085-93.
- Sanofi-Aventis Canada. Monographie de produit – PRIFADIN®. Capsules de rifampine USP dosées à 150 mg et à 300 mg. Laval, Qc : Sanofi-Aventis Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052325.PDF.
- Sanofi-Aventis U.S. Priftin® (rifapentine) tablets. Highlights of Prescribing Information. Bridgewater, NJ : Sanofi-Aventis U.S. LLC; 2018. Disponible à : <http://products.sanofi.us/priftin/Priftin.pdf>.
- Saskatchewan Health Authority (SHA). TB Prevention and Control Saskatchewan – Policy Position. Isoniazid and Rifapentine for Treatment of Latent TB Infection – Guidelines for Use. Regina, SK : SHA; 2019. Disponible à : https://www.saskatoonhealthregion.ca/locations_services/Services/TB-Prevention/Documents/PolicyandProcedures/policy%20-%20INH-RPT%202019-07-23%20%28final%29.pdf.

- Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):922-6.
- Schein YL, Madebo T, Andersen HE, Arnesen TM, Dyrhol-Riise AM, Tveiten H, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection in Norway: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):587.
- Schmit KM, Lobato MN, Lang SG, Wheeler S, Kendig NE, Bur S. High completion rate for 12 weekly doses of isoniazid and rifapentine as treatment for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in the Federal Bureau of Prisons. *J Public Health Manag Pract* 2019;25(2):E1-E6.
- 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.
- Simkins J, Abbo LM, Camargo JF, Rosa R, Morris MI. Twelve-week rifapentine plus isoniazid versus 9-month isoniazid for the treatment of latent tuberculosis in renal transplant candidates. *Transplantation* 2017;101(6):1468-72.
- 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(6):419-28.
- Starke JR. Childhood tuberculosis: Treatment strategies and recent advances. *Paediatr Respir Rev* 2001;2(2):103-12.
- 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.
- Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016;30(10):1607-15.
- Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. 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(4):527-35.
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365(23):2155-66.
- Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review. *BMC Infect Dis* 2016;16:257.
- Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)* 2018;111:121-6.
- Swedish Medical Products Agency. Rifapentin [site Web]. Uppsala, Suède : Swedish Medical Products Agency; 2019. Disponible à : <https://lakemedelsverket.se/LMF/Substansinformation/?substanceid=E4POF8UAT5GVERT1&type=> (consulté le 5 août 2019).

- Sweeney TL, Ahern JW, Alston KW. Completion rate and safety of 12-dose isoniazid and rifapentine for latent tuberculosis in a predominantly refugee cohort. *Infect Dis Clin Pract* 2017;25(5):272-4.
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380(11):1001-11.
- Vidal JS, Silva MT, Sanchez MN. Rifapentine for latent tuberculosis infection treatment in the general population and human immunodeficiency virus-positive patients: Summary of evidence. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015;48(5):507-13.
- Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. [Erratum appears in *JAMA Pediatr* 2015;169(9):878]. *JAMA Pediatr* 2015;169(3):247-55.
- Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(4):1079-85.
- Wheeler C et Mohle-Boetani J. Completion rates, adverse effects, and costs of a 3-month and 9-month treatment regimen for latent tuberculosis infection in California inmates, 2011-2014. *Public Health Rep* 2019;134(1_suppl):71S-79S.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report. Genève, Suisse : WHO; 2018a. Disponible à : https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- World Health Organization (WHO). Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Genève, Suisse : WHO; 2018b. Disponible à : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>.
- Yamin A, Bornstein E, Hensel R, Mohamed O, Kempker RR. Predictors of latent tuberculosis infection treatment after introduction of a new regimen: A retrospective cohort study at an inner city clinic. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(4):ofw082.
- Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167(4):248-55.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

