

ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

Article

Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. **Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis.** *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705-1718.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033400>

Résumé de l'étude

L'étude 31/A5349 (Tuberculosis Trials Consortium Study 31/AIDS Clinical Trials Group A5349), un essai de non-infériorité multicentrique, randomisé, en ouvert de phase 3, a comparé l'efficacité et la sécurité de schémas thérapeutiques de traitement de la tuberculose (TB) de 4 mois à base de rifapentine, avec ou sans moxifloxacine, et le schéma thérapeutique standard de 6 mois chez des participants atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments.

Contexte de l'étude

- Trente-quatre sites en Afrique du Sud, au Brésil, en Chine (Hong Kong), aux États-Unis, en Haïti, en Inde, au Kenya, au Malawi, en Ouganda, au Pérou, en Thaïlande, au Vietnam et au Zimbabwe.

Méthodes

- Les participants étaient âgés de 12 ans ou plus et présentaient un diagnostic récent de TB pulmonaire à frottis ou test Xpert MTB/RIF positif sensible à l'isoniazide, à la rifampine et aux fluoroquinolones.
- Les personnes séropositives au VIH devaient avoir une numération de CD4 ≥ 100 cellules/millimètre cube.
- Les participants ont été randomisés (selon un rapport 1:1:1) pour recevoir l'un des trois traitements :
 - 8 semaines de rifampine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'éthambutol en prise unique quotidienne suivies de 18 semaines de rifampine et d'isoniazide en prise unique quotidienne (groupe témoin) ;
 - 8 semaines de rifapentine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'éthambutol en prise unique quotidienne suivies de 9 semaines de rifapentine et d'isoniazide en prise unique quotidienne (groupe rifapentine) ;

- 8 semaines de rifapentine, d'isoniazide, de pyrazinamide et de moxifloxacine en prise unique quotidienne suivies de 9 semaines de rifapentine, d'isoniazide et de moxifloxacine en prise unique quotidienne (groupe rifapentine-moxifloxacine).
- La rifapentine a été administrée à une dose de 1200 mg/jour et la moxifloxacine à 400 mg/jour. Les autres médicaments ont été administrés selon les doses standards adaptées au poids de la personne. Les médicaments des schémas thérapeutiques ont été administrés sept jours par semaine, dont au moins cinq jours par semaine sous observation directe.
- La randomisation a été stratifiée selon le site de l'essai, la présence de cavitation à la radiographie thoracique et le statut VIH.
- Les participants ont été évalués lors des 2^e, 4^e, 8^e, 12^e, 17^e, 22^e et 26^e semaines, puis tous les trois mois à partir du 9^e mois jusqu'au 18^e mois. Des échantillons d'expectorations ont été prélevés pour la culture de mycobactéries à toutes les consultations prévues à partir de la 17^e semaine.
- Des tests phénotypiques de sensibilité à l'isoniazide, à la rifampine et aux fluoroquinolones, au moins, ont été réalisés sur les isolats *M. tuberculosis* obtenus à l'inclusion et sur le premier des isolats obtenus à partir de la 17^e semaine.
- Le critère d'efficacité principal était une survie indemne de TB à 12 mois après la randomisation.
- Le statut du critère principal a été déterminé pour chaque participant, comme suit :
 - un statut favorable a été attribué en cas de survie indemne de TB à 12 mois, avec un résultat négatif pour *M. tuberculosis* sur une culture d'expectorations à 12 mois ou une incapacité à produire des expectorations, ou une capacité à produire des expectorations contaminées mais sans traces de *M. tuberculosis* ;
 - un statut défavorable a été attribué en cas de cultures positives pour *M. tuberculosis* sur deux échantillons d'expectorations à partir de la 17^e semaine sans culture intermédiaire négative, de décès, de retrait de l'étude ou perdu de vue pendant la durée du traitement avec une culture positive à la dernière consultation, de décès de la TB durant le suivi après le traitement ou de prise d'un autre traitement antituberculeux ;
 - le statut ne pouvait pas être évalué si le participant ne présentait pas d'évolution défavorable et s'il remplissait l'un des critères suivants : ne s'est pas présenté à la consultation des 12 mois mais avait une culture négative à la dernière consultation, a changé de traitement en raison d'une grossesse, est décédé d'une cause non liée à la TB durant la période de suivi, a reçu un autre traitement antituberculeux après identification d'une réinfection exogène ou est décédé d'un accident ou d'une cause violente pendant la durée du traitement.
- D'autres critères d'efficacité comprenaient le délai de conversion négative stable des cultures d'expectorations, défini comme deux cultures négatives sans culture intermédiaire positive.

- Le critère de sécurité principal était l'apparition d'un événement indésirable de grade 3 ou plus pendant la durée du traitement, définie comme la période durant laquelle les médicaments à l'essai ont été administrés et jusqu'à 14 jours après la dernière dose.
- L'analyse du critère d'efficacité principal a été réalisée chez les populations éligibles sur le plan microbiologique et évaluables.
 - La population éligible sur le plan microbiologique comprenait tous les participants excepté ceux n'ayant pas de preuves de cultures positives pour *M. tuberculosis*, présentant une TB résistante à l'isoniazide, à la rifampine ou aux fluoroquinolones, ou qui ont été inclus contrairement aux critères d'admissibilité.
 - La population évaluable comprenait des participants de la population éligible sur le plan microbiologique ayant rempli les critères du statut favorable ou défavorable concernant le critère principal.
- La marge de non-infériorité a été établie à 6,6 points de pourcentage.

Population étudiée et suivi

- Entre janvier 2016 et octobre 2018, 5124 personnes ont été présélectionnées et 2516 ont été réparties dans un groupe de traitement.
- Au total, 173 participants ont été exclus de la population éligible sur le plan microbiologique, composée de 2343 participants (768 dans le groupe témoin, 791 dans le groupe rifapentine–moxifloxacine et 784 dans le groupe rifapentine).
- La population évaluable comprenait 2234 participants (726 dans le groupe témoin, 756 dans le groupe rifapentine–moxifloxacine et 752 dans le groupe rifapentine).
- Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants à l'inclusion étaient similaires dans les trois groupes de traitement. L'âge médian des participants était 31 ans (de 13 à 81 ans), 71 % étaient des hommes, 72 % étaient noirs, 8 % étaient séropositifs au VIH, 77 % présentaient une cavitation à la radiographie thoracique et 11 % avait reçu un précédent traitement antituberculeux.
- Parmi la population éligible sur le plan microbiologique, 94,8 % du groupe témoin, 96,0 % du groupe rifapentine–moxifloxacine et 96,2 % du groupe rifapentine ont suivi l'essai jusqu'à la fin du suivi de 12 mois ou étaient décédées durant cette période.

Critères d'efficacité

- La non-infériorité du schéma rifapentine–moxifloxacine par rapport au schéma de contrôle a été démontrée chez les populations analysées.
 - Dans la population éligible sur le plan microbiologique, un événement indésirable est apparu chez 15,5 % des participants du groupe rifapentine–moxifloxacine et chez 14,6 % du groupe témoin (différence absolue ajustée 1,0 % ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 2,6 à 4,5).
 - Dans la population évaluable, un événement indésirable est apparu chez 11,6 % des participants du groupe rifapentine–moxifloxacine et chez 9,6 % du groupe témoin (différence absolue ajustée 2,0 % ; IC 95 % : 1,1 à 5,1).

- La non-infériorité du schéma rifapentine par rapport au schéma de contrôle chez les populations analysées, avec une différence absolue ajustée de 3,0 % (IC 95 % : 0,6 à 6,6) dans la population éligible sur le plan microbiologique et 4,4 % (IC 95 % : 1,2 à 7,7) dans la population évaluable, n'a pas été démontrée.
- Les analyses de sensibilité, y compris dans les populations traitées selon le protocole et en intention de traiter, étaient cohérentes avec les résultats des analyses primaires.
- Le délai de conversion négative stable des cultures d'expectorations était plus court dans les groupes du schéma de 4 mois, avec des hazard ratios pour un milieu liquide de 1,4 (IC 95 % : 1,2 à 1,5) dans le groupe rifapentine–moxifloxacine et de 1,3 (IC 95 % : 1,2 à 1,4) dans le groupe rifapentine, par rapport au groupe témoin.
- Parmi les participants de la population éligible sur le plan microbiologique, la conversion des cultures en milieu liquide s'est produite au bout de 8 semaines chez 63,4 % des participants du groupe témoin, chez 78,5 % des participants du groupe rifapentine–moxifloxacine et chez 74,2 % des participants du groupe rifapentine.

Critères de sécurité

- Aucune différence n'a été constatée concernant l'apparition d'événements indésirables de grade 3 ou plus pendant la durée du traitement entre le groupe rifapentine–moxifloxacine et le groupe témoin (18,8 % contre 19,3 % ; différence absolue ajustée -0,6 % ; IC 95 % : -4,3 à 3,2).
- Le pourcentage de participants ayant présenté un événement indésirable de grade 3 ou plus pendant la durée du traitement était inférieur dans le groupe rifapentine (14,3 %) par rapport au groupe témoin (différence ajustée -5,1 % ; IC 95 % : -8,7 à -1,5).
- La mortalité toutes causes confondues pendant la durée du traitement était similaire pour tous les schémas thérapeutiques (0,8 % dans le groupe témoin, 0,4 % dans le groupe rifapentine–moxifloxacine et 0,5 % dans le groupe rifapentine).
- Concernant les événements indésirables connus pour être associés à un médicament, le pourcentage de participants présentant des taux de transaminases de grade 3 ou plus était similaire pour tous les schémas thérapeutiques. Un pourcentage plus important de participants sous traitement à base de rifapentine présentait un taux de bilirubine sérique totale plus élevé que le groupe témoin (1,0 % dans le groupe témoin, 3,3 % dans le groupe rifapentine–moxifloxacine et 2,4 % dans le groupe rifapentine).
- Des troubles cardiaques de grade 3 ou plus ont été signalés chez 3 participants (0,4 %) du groupe rifapentine–moxifloxacine pendant la durée du traitement, dont un seul de ces événements était considéré comme lié au traitement à l'essai (palpitations avec allongement de l'intervalle QT).
- Aucune différence n'a été constatée en termes d'interruption prématuré entre le groupe rifapentine–moxifloxacine et le groupe témoin (différence de risque -1,0 % ; IC 95 % -3,6 à 1,6). Toutefois, l'interruption prématuré était moins fréquent avec le schéma rifapentine par rapport au schéma de contrôle (différence de risque -3,3 % ; IC 95 % -5,7 à -0,9).

Analyse critique

Cet essai multicentrique, randomisé, en ouvert de phase 3 a démontré qu'un schéma thérapeutique de 4 mois à base de rifapentine et de moxifloxacine n'était pas inférieur au schéma thérapeutique standard de 6 mois pour le traitement de la TB pulmonaire sensible aux médicaments. Néanmoins, le schéma de 4 mois à base de rifapentine sans moxifloxacine n'a pas atteint les critères de non-infériorité par rapport au schéma standard. L'incidence d'événements indésirables de grade 3 ou plus était similaire dans le groupe rifapentine-moxifloxacine et le groupe témoin, et était légèrement inférieure dans le groupe rifapentine.

Les points suivants devraient être pris en considération lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- La conception de l'essai ne permettait pas d'appliquer la technique en aveugle aux participants ou au personnel sur les sites. Néanmoins, les microbiologistes chargés des échantillons d'expectorations et l'équipe au sein du centre de coordination des données ne connaissaient pas la répartition des groupes.
- Au total, 8 % des participants à l'essai étaient co-infectés par le VIH et seulement 3 % avaient moins de 18 ans, ce qui limite la capacité à comparer les schémas chez ces populations.
- Les participants atteints d'une maladie du foie, d'un syndrome du QT long connu et les participantes enceintes ou allaitantes étaient exclus de l'étude. Par conséquent, la sécurité des schémas à l'étude dans ces groupes est inconnue.
- Malgré une incidence plus élevée d'hyperbilirubinémie dans les groupes à base de rifapentine, aucune différence au niveau du nombre de participants répondant aux critères des complications rénales d'origine médicamenteuse n'a été constatée.
- Il n'existe aucune donnée clinique de risque accru de cardiotoxicité, même si un électrocardiogramme pouvant détecter un allongement de l'intervalle QT sous-clinique associé à la moxifloxacine n'était pas une composante requise de l'étude.
- Seuls les participants ayant une sensibilité à l'isoniazide, à la rifampine et aux fluoroquinolones étaient inclus. Cependant, un test rapide de sensibilité médicamenteuse, en particulier pour la moxifloxacine et l'isoniazide, n'était pas disponible dans de nombreux sites.
- L'alimentation améliore l'absorption intestinale de la rifapentine, en particulier les aliments riches en matières grasses. Dans cette étude, il a été conseillé aux participants de prendre la rifapentine dans l'heure qui suit un repas, quelle qu'en soit la teneur en matières grasses, car cela était considéré comme plus faisable dans divers contextes.

Implications

Cet essai multicentrique, randomisé, en ouvert de phase 3 a démontré qu'un schéma thérapeutique plus court de 4 mois à base de rifapentine et de moxifloxacine n'était pas inférieur au schéma thérapeutique standard de 6 mois pour le traitement de la TB pulmonaire sensible aux médicaments et présentait un profil de sécurité similaire. Ces résultats suggèrent que les programmes devraient considérer l'intégration du schéma thérapeutique de 4 mois comme une option pour le traitement de la tuberculose. Un traitement plus court permet de réduire les coûts et de préserver les ressources des programmes de lutte contre la tuberculose, tout en améliorant considérablement l'expérience des personnes recevant un traitement pour la tuberculose-maladie.