

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

Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al pour le groupe d'étude BRIEF TB/A5279. **One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis.** *N Engl J Med.* 2019;380(11):1001–1011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806808>.

Résumé de l'étude

Cette étude de non-infériorité randomisée et ouverte a comparé l'efficacité et l'innocuité d'un traitement quotidien à base de rifapentine et d'isoniazide sur un mois par rapport à un traitement par l'isoniazide seule sur neuf mois pour prévenir la tuberculose chez les adultes et les adolescents séropositifs.

Contexte de l'étude

- Quarante-cinq sites dans 10 pays en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, en Amérique du Nord et dans les Caraïbes.

Méthodes

- Les participants éligibles avaient une infection à VIH confirmée, étaient âgés de 13 ans et plus, vivaient dans une région où la prévalence de tuberculose était élevée avec 60 cas ou plus pour 100 000 personnes, ou avaient obtenu un résultat positif au test de la tuberculose latente.
- Les femmes enceintes ou allaitantes, les patients présentant une concentration élevée d'enzymes hépatiques, pesant moins de 30 kilogrammes, atteints d'une tuberculose active connue ou supposée, ou ayant récemment bénéficié d'un traitement contre la tuberculose ont été exclus de l'étude.
- Les participants ont été classés en fonction de l'état du traitement antirétroviral (TARV) et de la numération des cellules CD4 au départ, puis randomisés (1:1) pour recevoir soit un traitement quotidien par la rifapentine sur quatre semaines (300 milligrammes pour un poids <35 kilogrammes, 450 mg de 35 à 45 kg et 600 milligrammes pour un poids >45 kilogrammes) plus 300 milligrammes d'isoniazide par jour (groupe du traitement sur un mois), soit un traitement par l'isoniazide seule sur 36 semaines à raison de 300 milligrammes par jour (groupe du traitement sur neuf mois). Tous les participants ont reçu de la pyridoxine avec chaque dose de médicaments de l'étude.
- Les participants ont été suivis pendant au moins trois ans et des visites ont été effectuées à 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 semaines, puis toutes les 12 semaines.
- Le traitement était considéré comme achevé une fois que le participant indiquait lui-même avoir adhéré au traitement de l'étude. Les participants dans le groupe du traitement sur un mois ont eu huit semaines pour achever le traitement, tandis que les participants dans le groupe du traitement sur neuf mois ont été autorisés à suivre le traitement pendant 54 semaines afin de s'adapter aux éventuelles interruptions.

- Le critère de jugement principal était un diagnostic de tuberculose active, un décès lié à la tuberculose ou un décès d'une cause inconnue.
- Parmi les critères de jugement secondaires figuraient les événements indésirables et les effets indésirables liés à la prise de médicaments.
- Le seuil de non-infériorité a été défini à 1,25 pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % concernant la différence du nombre d'événements pour 100 personnes-années observée entre les groupes.
- Une analyse en intention-de-traiter modifiée a été utilisée pour la première analyse, qui incluait tous les participants ayant reçu au moins une dose de médicaments de l'étude.

Population étudiée et suivi

- De mai 2012 à novembre 2014, 3 696 personnes ont été évaluées pour vérifier leur éligibilité, parmi lesquelles 3 000 ont été randomisées.
- Parmi les personnes randomisées, 14 n'ont jamais reçu de dose de médicaments et ont été exclues de l'analyse : 1 498 personnes ont été incluses dans le groupe du traitement sur neuf mois et 1 488 dans le groupe du traitement sur un mois.
- La majorité des participants étaient des femmes (54 %) et étaient originaires d'Afrique (52 %). L'âge médian était de 35 ans (écart interquartile [IQR] 28–43).
- Les participants avaient une numération de CD4 médiane de 470 cellules par millimètre cube (IQR, 346–635). 50 % d'entre eux étaient sous TARV lors de leur inclusion dans l'étude et 77 % des patients sous TARV avaient une charge virale indétectable (<40 copies/millilitre).
- La majorité des participants (97 %) étaient originaires de régions où la prévalence de la tuberculose était élevée, et 23 % avaient une intradermoréaction à la tuberculine positive ou un résultat positif au test de détection de l'interféron gamma.
- L'observance auto-déclarée était ≥ 90 % dans chaque groupe ; le traitement était achevé chez 97 % des participants dans le groupe du traitement sur un mois et 90 % des patients dans le groupe du traitement sur neuf mois ($p < 0,001$).
- Un total de 18 % des participants dans chaque groupe a été perdu de vue au suivi et la durée médiane de la participation à l'étude était d'environ 3,3 ans.

Critère de jugement principal

- Le critère de jugement principal est apparu chez 2 % (32/1 488) des participants dans le groupe du traitement sur un mois et 2 % (33/1 498) des participants dans le groupe du traitement sur neuf mois, avec des taux d'incidence de 0,65 et 0,67 pour 100 personnes-années (pa), respectivement, pour une différence entre les groupes de -0,02 pour 100 pa (IC 95 %, -0,35 à 0,30).
- La tuberculose active représentait 91 % (29/32) des cas dans le groupe du traitement sur un mois et 79 % (26/33) des cas dans le groupe du traitement sur neuf mois.
- Le taux d'incidence du critère de jugement principal était supérieur parmi les patients montrant les signes d'une infection tuberculeuse latente (0,90 pour 100 pa dans le groupe du traitement sur un mois et 0,97 pour 100 pa dans le groupe du traitement sur neuf mois), et parmi ceux qui n'étaient pas sous TARV lors de l'inclusion (0,75 pour 100 pa et 0,72 pour 100 pa dans les groupes du traitement sur un mois et neuf mois, respectivement), bien que ces différences ne fussent pas statistiquement significatives.
- Parmi les participants ayant une numération de CD4 ≤ 250 cellules par millimètre cube au départ, l'incidence du critère de jugement principal était plus élevée dans le groupe du

traitement sur un mois que dans le groupe du traitement sur neuf mois (1,93 pour 100 pa et 1,28 pour 100 pa, respectivement), tandis que parmi ceux ayant une numération de CD4 >250 cellules par millimètre cube, l'incidence était inférieure dans le groupe du traitement sur un mois par rapport au groupe du traitement sur neuf mois (0,47 pour 100 pa et 0,59 pour 100 pa, respectivement), bien qu'aucune de ces différences ne fût statistiquement significative.

Critères de jugement secondaires

- 1 % (n = 16) des participants dans le groupe du traitement sur un mois et 2 % (n = 25) dans le groupe du traitement sur neuf mois ont arrêté le traitement en raison d'effets toxiques.
- La probabilité proportionnelle d'arrêter ou de refuser un traitement de l'étude était de 2,09 (95 % IC 1,32–3,33), favorisant le traitement sur un mois.
- De graves effets indésirables de différents degrés ont été observés chez 6 % (n = 83) des participants dans le groupe du traitement sur un mois et 7 % (n = 108) dans le groupe du traitement sur neuf mois (p = 0,07).
- Les élévations des enzymes hépatiques de grade 3 ou plus et une toxicité neurologique étaient moins fréquentes dans le groupe du traitement sur un mois que dans le groupe du traitement sur neuf mois (2 % contre 3 % et 1 % contre 2 %, respectivement), tandis que la neutropénie de grade 3 ou plus était plus courante dans le groupe du traitement sur un mois (2 % contre 1 %).
- Une analyse des taux des effets indésirables de grades 3 et 4 combinés et d'événements liés à la sécurité ciblés (nausées et vomissements, éruption cutanée, fièvre due au médicament, élévation des enzymes hépatiques, et neuropathie périphérique) ont montré un nombre inférieur d'événements dans le groupe du traitement sur un mois par rapport au groupe du traitement sur neuf mois (2,9 contre 4,6 événements pour 100 pa, p = 0,01).

Analyse critique

Cette étude de non-infériorité randomisée et ouverte a démontré qu'un traitement quotidien à base de rifapentine et d'isoniazide pendant un mois n'était pas inférieur à un traitement quotidien par isoniazide seule sur neuf mois pour la prévention de la tuberculose chez les adultes et les adolescents séropositifs. Chez les participants suivant le traitement sur un mois, l'incidence des effets indésirables étaient inférieure et ces patients étaient plus susceptibles de terminer le traitement que ceux recevant le traitement sur neuf mois.

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

- Les femmes enceintes et allaitantes, ainsi que les enfants âgés de moins de 13 ans, ont été exclus de cette étude ; par conséquent, il reste difficile de déterminer l'efficacité et l'innocuité du traitement de l'étude sur un mois dans ces groupes.
- Cette étude a démarré avant que la politique mondiale ne soit modifiée pour traiter toutes les personnes vivant avec le VIH, indépendamment de la numération des CD4. De ce fait, seule la moitié des participants étaient sous TARV au moment de l'inclusion dans l'étude, mais plus de 90 % bénéficiaient d'un TARV à la fin de l'étude.

- Malgré le faible recours au TARV au départ, l'incidence globale de la tuberculose était moins importante que prévu, limitant la possibilité de réaliser des analyses par sous-groupe.
- Seule une petite proportion des participants (13 %) avait une numération de CD4 ≤ 250 cellules par millimètre cube au départ, et uniquement 2 % avait une numération de CD4 < 100 cellules par millimètre cube, empêchant de généraliser ces conclusions aux personnes atteintes d'une maladie liée au VIH plus avancée.
- La majorité des participants sous TARV au départ était sous traitement à base d'éfavirenz (86 %) ; par conséquent, il reste difficile de déterminer si des résultats similaires seraient observés avec le traitement sur un mois et les TARV à base d'inhibiteurs de l'intégrase, comme ceux contenant du dolutégravir. Cependant, des données préliminaires indiquent qu'un traitement hebdomadaire à base de rifapentine est sûr et n'influe pas sur la suppression de la charge virale chez les personnes sous TARV à base de dolutégravir.¹

Implications

Cette étude randomisée et ouverte a montré qu'un traitement quotidien à base de rifapentine et d'isoniazide sur un mois (également connu sous le nom « 1HP ») n'était pas inférieur à un traitement quotidien à base d'isoniazide seule sur neuf mois, à titre de traitement préventif de la tuberculose chez les personnes séropositives. Il a également été constaté que le traitement sur un mois était sûr, avec moins d'effets indésirables et un meilleur taux d'achèvement que le traditionnel traitement sur neuf mois. Cette étude démontre clairement que les programmes nationaux devraient considérer le traitement sur un mois utilisé dans cet essai comme une alternative pour le traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. Cependant, le coût du traitement 1HP pourrait être un obstacle et il manque encore des évidences en ce qui concerne son utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et les personnes prenant un traitement à base de dolutégravir.

Références

1. Dooley, KE, Churchyard, G, Savic, RM et al. Safety and PK of Weekly Rifapentine/Isoniazid (3HP) In Adults with HIV on Dolutegravir. Extrait de la présentation orale lors de la conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, mars 2019, Seattle, Washington. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>

Le résumé de cet article a été rédigé par Cassia Wells. N'hésitez pas à donner votre avis sur cet article ou à suggérer un nouvel article pour le Journal Club en lui envoyant un courriel à l'adresse suivante : caw2208@columbia.edu.