

GUIDE DE L'ACTIVISTE
RIFAPENTINE 
POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION TB

Mise à jour: Avril 2020

Mise à jour: Avril 2020

Par: Mike Frick | Relecture par: the Community Research Advisors Group, Elizabeth Bonomo, Erica Lessem, John Mdluli, Lindsay McKenna, Regina Osih, et des membres du conseil consultatif communautaire Family Clinical Research Unit (FAM-CRU) | Traduit par: Khaoula Hajarabi.

I. INTRODUCTION ET CONTEXTE

Ce guide résume les informations sur la rifapentine, un médicament important pour le traitement de l'**infection tuberculeuse (TB)**. Le traitement de l'infection TB est appelé "thérapie préventive ou traitement préventif contre la tuberculose" (TPT) et constitue l'un des moyens les plus efficaces de prévenir la tuberculose. Si elle n'est pas traitée, l'infection TB peut se transformer en tuberculose active, la forme de TB qui rend les gens malades et qui est susceptible d'être transmise d'une personne à une autre. Pourtant, seule une très faible proportion des personnes susceptibles de bénéficier du TPT le reçoivent.

La rifapentine appartient à une classe de médicaments appelés **rifamycines** et constitue la pierre angulaire du nouveau schéma TPT de courte durée. Combinée à un deuxième médicament antituberculeux, l'isoniazide, la rifapentine forme le schéma 3HP (pris une fois par semaine pendant 12 semaines) et le schéma 1HP (pris une fois par jour pendant un mois). Les **schémas 3HP et 1HP** offrent des alternatives plus courtes à l'ancienne norme de soins, appelée thérapie préventive ou traitement préventif à l'isoniazide (TPI), dans laquelle les personnes prennent de l'isoniazide tous les jours pendant 6 à 36 mois.

Le TPT a deux objectifs principaux : 1) protéger les personnes déjà infectées par la bactérie TB contre la tuberculose active, et 2) protéger les personnes non infectées mais exposées au risque de TB contre l'infection. La thérapie préventive est l'un des meilleurs moyens de protéger les individus et les familles contre la TB, ce qui aide les communautés à devenir - et à rester - exemptes de tuberculose.

Nous avons rédigé ce guide pour fournir aux personnes à risque de tuberculose, ainsi qu'aux membres de leur famille et à leurs soignants, les connaissances nécessaires pour faire un choix éclairé sur la prise d'un TPT à base de rifapentine. Pour que ce choix ait un sens, la rifapentine doit être disponible, accessible et abordable. Ce guide suggère donc des actions qui peuvent être entreprises pour promouvoir un accès équitable à la rifapentine. Nous devons permettre à davantage de personnes d'accéder à la rifapentine à des régimes TPT plus récents comme le 3HP et le 1HP si nous espérons mettre fin à la tuberculose dans nos familles et nos communautés.

II. EFFICACITÉ DES THÉRAPIES PRÉVENTIVES TB À BASE DE RIFAPENTINE

De vastes essais cliniques multinationaux ont établi l'efficacité des schémas 3HP et 1HP dans la prévention de la tuberculose. PREVENT-TB, un essai clinique de phase III mené par les centres étasuniens de contrôle et de prévention des maladies (CDC), a évalué l'efficacité de la 3HP par rapport à l'isoniazide (9H) administré quotidiennement pendant neuf mois. L'essai a recruté plus de 8000 participants et a révélé que la 3HP était **non-inférieure** à la 9H (pas pire que

TERMES CLÉS

INFECTION TB, parfois appelée infection tuberculeuse latente (ITL) elle est causée par la *Mycobacterium tuberculosis*.

LES RIFAMYCINES sont une classe d'antibiotiques qui comprend les médicaments rifampicine, rifapentine et rifabutine. Ils partagent une structure chimique et un mode d'action similaires.

CONNAITRE VOS SCHEMAS TPT: En abrégant les schémas thérapeutiques contre la tuberculose, H = isoniazide; P = rifapentine ; et R = rifampicine (parfois appelée rifampine).

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande les schémas TPT suivants :

3HP = 12 semaines d'isoniazide et de rifapentine pris ensemble une fois par semaine

1HP = un mois d'isoniazide et de rifapentine pris ensemble une fois par jour

3HR = trois mois d'isoniazide et de rifampicine pris ensemble une fois par jour

4R = quatre mois de rifampicine en prise quotidienne

IPT = isoniazide pris quotidiennement pendant 6, 9, 12 mois ou jusqu'à 36 mois

NON-INFERIORITÉ signifie que l'intervention n'est pas pire que le contrôle par une quantité prédéfinie (appelée marge de non-infériorité).

celle-ci) dans la prévention de la tuberculose.¹ Les participants prenant de la 3HP avaient plus de chances de terminer le traitement que ceux sous 9H.

PREVENT-TB a également évalué l'efficacité de la 3HP chez près de 400 personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et plus de 900 adolescents et enfants (dès l'âge de deux ans). Chez les PVVIH, la 3HP n'était pas inférieure à la 9H dans la prévention de la tuberculose, et les personnes prenant la 3HP avaient plus de chances de terminer le traitement.² Selon le moment où l'étude a commencé, les personnes séropositives participant à l'essai n'étaient pas sous traitement antirétroviral (TAR). Aujourd'hui, le TPT devrait toujours être proposé en même temps que le TAR (voir "Qu'en est-il des personnes vivant avec le VIH?" ci-dessous). Les enfants qui ont pris du 3HP dans l'étude PREVENT-TB ont également bien réussi et avaient plus de chances de terminer le traitement que ceux qui ont reçu du 9H.³

L'essai BRIEF-TB, mené par le Groupe d'essais cliniques sur le sida des instituts nationaux de la santé des États-Unis (NIH) ont évalué l'efficacité du 1HP par rapport au 9H. Cet essai de phase III a recruté 3000 adultes vivant avec le VIH et a évalué la sécurité, l'achèvement du traitement et l'efficacité sur trois ans de suivi.⁴ L'essai a révélé que la 1HP n'était pas inférieure à la 9H dans la prévention de la tuberculose et des décès dus à la tuberculose ou de cause inconnue. Les participantEs prenant du 1HP avaient une probabilité significativement plus élevée de terminer le traitement que ceux sous 9H. D'autres études visant à évaluer si la 1HP est efficace dans d'autres populations, notamment les personnes séronégatives, les enfants et les femmes enceintes, sont prévues.

La 3HP et la 1HP semblent efficaces dans les essais cliniques, mais fonctionnent-elles dans le monde réel ? Oui ! L'expérience des **programmes de 3HP aux États-Unis**, en Australie, à Taïwan, au Pakistan et dans d'autres pays indique que le traitement est sûr, qu'il est bien accepté par la plupart des personnes qui le suivent et que son taux d'achèvement est supérieur à celui du TPI.^{5,6} L'évaluation du 1HP chez les PVVIH dans le cadre des programmes démarrera bientôt.

III. SÉCURITÉ DES THÉRAPIES PRÉVENTIVES TB À BASE DE RIFAPENTINE

Le TPT à base de rifapentine est sûr et bien toléré. D'une étude à l'autre, la 3HP semble présenter moins de risques d'**hépatotoxicité** que le TPT, et l'essai BRIEF-TB suggère que la 1HP est également moins hépatotoxique.^{7,8} Une revue systématique de 15 études comparant la 3HP à d'autres schémas TPT (principalement la 9H) a révélé que la 3HP a "une sécurité et une efficacité égales" à celles d'autres schémas préventifs.⁹ Une analyse distincte portant sur l'efficacité et la toxicité de divers schémas TPT a abouti à des conclusions similaires sur la sécurité et l'efficacité de la 3HP.¹⁰ Par rapport au TPI, le TPT à base de rifamycine peut comporter un risque plus élevé de **toxicité hématologique**.

Dans l'ensemble, la 3HP est suffisamment sûre pour que les personnes puissent la prendre elles-mêmes (auto-administration). Certains programmes recommandent que les personnes prenant de la 3HP aient une visite mensuelle avec unE professionnelLE de la santé pour identifier tout événement indésirable et recevoir un soutien à l'observance.¹¹

De rares événements indésirables, appelés réactions d'hypersensibilité, ont été signalés lors d'essais cliniques et de l'utilisation de la rifapentine dans le cadre de programmes.¹² Ces réactions sont souvent caractérisées par des symptômes **pseudo-grippaux**. Il existe quelques rapports de personnes souffrant d'**hypotension** ou de **syncope** après avoir pris de la 3HP. Les épisodes d'hypersensibilité sont peu fréquents et se résolvent généralement rapidement après l'arrêt du traitement, sans effets à long terme. Dans certains cas, des personnes souffrant d'hypersensibilité ont été hospitalisées. Dans l'essai PREVENT-TB, 3,5 % des participants ayant reçu de la 3HP ont eu une réaction

Une étude de la 3HP dans **16 PROGRAMMES US DE LUTTE CONTRE LA TB** a fait état d'un taux d'achèvement du traitement plus élevé que celui observé dans l'essai PREVENT-TB (voir Sandul A, et al.).

L'HÉPATOTOXICITÉ, ou la toxicité hépatique, qui se produit lorsque des médicaments ou d'autres produits chimiques endommagent le foie.

LES TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES sont celles qui affectent le sang et ses composants (par exemple, l'anémie).

LES SYMPTÔMES PSEUDO-GRIPPAUX est une pression sanguine anormalement basse.

L'HYPOTENSION est une pression sanguine anormalement basse.

UNE SYNCOPE est une perte de conscience temporaire due à une chute de la tension artérielle.

d'hypersensibilité, dont beaucoup sont apparues plusieurs heures après avoir pris la troisième dose de 3HP (c'est-à-dire au cours de la troisième semaine du traitement de 12 semaines).¹³

L'hypersensibilité peut être liée au schéma posologique intermittent de la 3HP, administrée une fois par semaine.¹⁴ La cause de ces réactions est inconnue - elles pourraient être dues à la rifapentine, à l'isoniazide ou à la combinaison des deux. Plusieurs médicaments anti-TB peuvent provoquer une hypersensibilité. Des symptômes pseudo-grippaux ont été observés avec la rifampicine à forte dose et de façon intermittente et, plus rarement, avec l'isoniazide. Les personnes prenant du 3HP doivent être informées du faible risque d'hypersensibilité et apprendre à reconnaître les signes (symptômes pseudo-grippaux) et à contacter immédiatement un(e) prestataire de soins de santé en cas d'hypersensibilité.

Comme les autres médicaments de la classe des rifamycines, la rifapentine interagit avec de nombreux médicaments pour d'autres affections. En outre, il y a des éléments importants à prendre en compte lors de l'utilisation de la 3HP dans des populations spécifiques telles que les personnes enceintes, les enfants et les personnes usagères de drogues.

Qu'en est-il des personnes vivant avec le VIH ? L'utilisation de la rifapentine est sans danger pour les PVVIH, mais il faut gérer les interactions entre la rifapentine et certains antirétroviraux (ou les éviter complètement, soit en utilisant d'autres options de TPT, soit en changeant de schéma antirétroviral). La 3HP peut être utilisée en toute sécurité avec les TAR à base d'éfavirenz, de raltégravir et de dolutégravir. De nombreux pays passent d'un traitement de première intention à base d'éfavirenz à un traitement de première intention à base de dolutégravir (c'est-à-dire le schéma TLD composé de Ténofovir disoproxil fumarate, de Lamivudine et de Dolutégravir). Une étude récente a évalué la sécurité et la **pharmacocinétique (PK)** de l'administration de 3HP avec le dolutégravir (voir encadré). Il est important de noter que les personnes vivant avec le VIH dans les régions où le paludisme ou les infections bactériennes graves sont courants devraient recevoir de la 3HP en même temps que le **cotrimoxazole**.

Qu'en est-il des enfants et des jeunes ? La 3HP peut être administrée aux adolescents et aux enfants dès l'âge de deux ans. Une étude portant sur la sécurité et le dosage optimal de la 3HP chez les enfants de moins de deux ans, séropositifs, séropositives, ou non, a débuté en Afrique du Sud et devrait donner des résultats en 2021. L'étude utilise une formulation de 3HP adaptée aux enfants, développée par Sanofi, qui se dissout dans l'eau et a le goût de la mangue. En attendant les résultats de cette étude, les nourrissons et les enfants de moins de deux ans qui ont besoin de TPT peuvent recevoir soit trois mois d'isoniazide et de rifampicine (3HR) par jour, soit six mois d'isoniazide (6H) par jour. Les enfants séropositifs et séropositifs qui suivent un traitement à base d'éfavirenz peuvent prendre de la 3HR, qui est disponible dans une formulation adaptée aux enfants et dispersable dans l'eau. Le 6H est préférable pour les enfants séropositifs et séropositives qui prennent de la névirapine, du lopinavir-ritonavir ou du dolutégravir, car il ne nécessite pas d'ajustement de la dose d'ARV. L'isoniazide se présente également sous la forme d'un comprimé dispersible adapté aux enfants. En attendant que le produit pédiatrique 3HP de Sanofi soit disponible, même les enfants de plus de deux ans peuvent préférer le 3HR ou le 6H s'ils ont des difficultés à avaler les pilules, en raison de la forte charge de pilules du schéma 3HP (voir *"Informations sur le dosage de la rifapentine"* ci-dessous).

Qu'en est-il des personnes enceintes ? La grossesse augmente le risque de progression de la tuberculose vers la TB active, ce qui fait des personnes enceintes une population prioritaire pour le TPT. L'utilisation de la rifapentine n'est actuellement pas recommandée pour les personnes enceintes en raison du manque de données sur la sécurité de l'administration de la rifapentine pendant la grossesse. La recherche commence à combler cette lacune critique dans les connaissances. En mars 2020, des chercheurs du réseau **IMPAACT** ont présenté les résultats d'une étude montrant que les personnes enceintes peuvent recevoir la même dose de rifapentine que les personnes non enceintes.¹⁵ L'étude a examiné les niveaux d'exposition au médicament (mesurés dans le sang) et la rapidité

LA PHARMACOCINÉTIQUE

consiste à étudier l'effet de l'organisme sur la substance d'un médicament en examinant des éléments tels que la façon dont la substance se déplace dans le corps ou la façon dont la concentration et la distribution de la substance changent dans l'espace et le temps.

LE COTRIMOXAZOLE

est un antibiotique qui se compose de deux médicaments - le triméthoprim et le sulfaméthoxazole - et est pris par les PVVIH pour prévenir les infections bactériennes graves telles que la pneumonie ou la toxoplasmose.

Le réseau **IMPAACT** (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) du NIH des États-Unis est le plus grand réseau d'essais cliniques consacré à l'étude du VIH et de la tuberculose chez les enfants, les adolescents et les femmes enceintes.

avec laquelle les personnes éliminent la rifapentine de leur corps pendant la grossesse et après l'accouchement (post-partum), et a évalué si ces niveaux diffèrent entre les personnes séropositives et les autres. Les personnes enceintes séropositives suivant un traitement à base d'éfavirenz ont éliminé la rifapentine plus rapidement que les personnes enceintes non séropositives, ce qui s'est traduit par une exposition au médicament inférieure de 30 %. Il est important de noter que ces expositions plus faibles au médicament sont restées dans la plage d'efficacité clinique du médicament. Par conséquent, ni le statut de grossesse ni le statut VIH ne nécessitent un changement de dose de rifapentine.

L'étude décrite ci-dessus n'a pas été conçue pour tester de manière approfondie l'innocuité de l'administration de la rifapentine pendant la grossesse. Un essai clinique randomisé visant à déterminer le moment optimal et l'innocuité de la 3HP et de la 1HP pendant la grossesse est nécessaire avant d'émettre une recommandation générale selon laquelle les personnes enceintes peuvent prendre en toute sécurité le TPT à base de rifapentine. D'ici là, les personnes enceintes présentant un risque de tuberculose peuvent prendre le TPT, mais le moment où il convient de commencer le TPT - pendant la grossesse ou après l'accouchement - doit être soigneusement étudié.

COUP DE PROJECTEUR : DISPENSER DU 3HP AVEC LE TRAITEMENT DU VIH À BASE DE DOLUTEGRAVIR

En mars 2019, des chercheurs du Johns Hopkins Center for TB Research et de l'Aurum Institute ont présenté les résultats d'une étude de phase I/II évaluant la sécurité et la pharmacocinétique de la coadministration de 3HP et de dolutegravir. L'étude, appelée DOLPHIN, a recruté 60 personnes adultes séropositives à qui l'on a administré un traitement antirétroviral à base de dolutegravir et de 3HP.

L'étude DOLPHIN a cherché à répondre à deux questions : 1) Est-il sûr de prendre du 3HP avec un TAR à base de dolutegravir ? 2) Si oui, la dose de dolutegravir doit-elle être ajustée ? Il est important de répondre à ces questions car le dolutegravir et la 3HP présentent chacun des avantages par rapport aux autres TAR et TPT, et de nombreux programmes de lutte contre le VIH et la TB voudront les utiliser ensemble. En même temps, les rifamycines telles que la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme des ARV dans l'organisme, y compris le dolutegravir, ce qui pourrait nécessiter d'augmenter la dose de dolutegravir pour maintenir la suppression virale du VIH tout en prenant les deux traitements ensemble.

1. Résultats en matière de sécurité : L'administration conjointe de 3HP et de dolutegravir s'est avérée sûre, avec très peu d'effets indésirables signalés. Il n'y a eu aucun décès. Les 60 participantEs ont tousE suivi un traitement complet de 3HP.
2. Résultats pharmacocinétiques : La rifapentine a réduit les concentrations de dolutegravir, mais pas d'une quantité cliniquement significative, de sorte que toutes les personnes participantes ont reçu la dose standard de dolutegravir (50 mg une fois par jour) sans ajustement. Toutes ont vu leur VIH rester viralemment supprimé pendant qu'ils prenaient de la 3HP. UnE participantE a eu une charge virale VIH détectable, mais celle-ci est survenue quatre semaines après la prise de 3HP et a été jugée sans rapport avec la rifapentine.

Idée principale à retenir: La 3HP peut être utilisée en toute sécurité avec une TAR à base de dolutegravir sans avoir à ajuster les doses de dolutegravir. Compte tenu de ces résultats, les gouvernements nationaux devraient être confiants dans l'introduction de la 3HP dans les programmes de lutte contre le VIH, et les bailleurs, notamment le Plan présidentiel d'aide d'urgence à la lutte contre le sida étasunien (PEPFAR) et le Fonds mondial, devraient aider les pays à se procurer de la 3HP pour le TPT en tant qu'élément essentiel de l'ensemble des soins cliniques du VIH.

Recherches futures: l'étude DOLPHIN a recruté des PVVIH déjà sous TAR, avec suppression virale, et passant d'un schéma à base d'éfavirenz au schéma TLD. La question se pose de savoir si le 3HP et le TLD peuvent être commencés en même temps chez les personnes qui commencent un TAR pour la première fois (les personnes dites naïves aux ARV). Une étude de suivi appelée DOLPHIN II évaluera la sécurité et la pharmacocinétique de l'initiation simultanée de la 3HP et du TLD chez les personnes n'ayant jamais pris d'ARV et devrait commencer en 2020.

TB APPRISE, le seul essai clinique de TPI dans cette population, a révélé des résultats de grossesse plus défavorables chez les femmes séropositives. Ce risque plus élevé demeure après avoir tenu compte du fait que les participantes à l'étude présentaient des facteurs de risque connus d'issue défavorable de la grossesse (par exemple, un faible nombre de cellules T CD4, une infection tuberculeuse, une grossesse gémellaire).¹⁷ L'Organisation mondiale de la santé (**OMS**) continue de recommander que les personnes enceintes séropositives prennent un TPI et ne retardent pas le TPI jusqu'à la période post-partum.¹⁸ Les personnes qui reçoivent un TPI pendant la grossesse ou le post-partum doivent être étroitement surveillées, d'autant plus que le risque d'hépatotoxicité est plus élevé pendant la grossesse et après l'accouchement.¹⁹ La rifampicine est également sûre pendant la grossesse, et certains cliniciens préfèrent utiliser un TPI à base de rifampicine (par exemple, 4R). La rifampicine est également sûre pendant la grossesse et certains cliniciens préfèrent utiliser un TPT à base de rifampicine (par exemple, 4R). Le choix du schéma thérapeutique à suivre et du moment où il convient de commencer le traitement doit être décidé ensemble par les personnes enceintes et leurs prestataires de soins de santé après avoir ouvertement pesé tous les risques et les avantages potentiels.

Qu'en est-il des personnes qui souhaitent éviter une grossesse ? Les personnes qui souhaitent éviter une grossesse doivent savoir que la rifampicine (comme les autres rifamycines) diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux.²⁰ Ces personnes doivent envisager d'utiliser une forme de contraception différente, ou supplémentaire, lorsqu'elles prennent un TPT à base de rifampicine. Dans une étude, 44 femmes vivant avec le VIH ont reçu de l'isoniazide et de la rifampicine pendant la phase de continuation du traitement de la tuberculose active en même temps que le **Depo-Provera (DMPA)**. La rifampicine a diminué les niveaux de DMPA, et 12 % des femmes de l'étude avaient des niveaux sous-thérapeutiques de progestatif, ce qui indique un possible échec de la contraception.²¹ L'augmentation de la fréquence des injections de DMPA (par exemple, toutes les 8-10 semaines au lieu de toutes les 12 semaines) peut permettre de maintenir une contraception efficace avec la rifampicine.²² Le DMPA n'a pas encore été étudié avec la 3HP ou la 1HP, il n'est donc pas clair si l'administration plus fréquente de DMPA est une possibilité pour les personnes qui prennent des TPT à base de rifampicine et qui souhaitent éviter une grossesse.

Qu'en est-il des personnes traitées pour le virus de l'hépatite C (VHC) ? L'utilisation des rifamycines, y compris la rifampicine, n'est pas recommandée en même temps qu'un grand nombre des médicaments antiviraux à action directe (**AAD**) utilisés pour traiter le VHC.²³ En effet, les rifamycines peuvent réduire la concentration des médicaments anti-VHC à des niveaux sous-thérapeutiques. Les personnes atteintes du VHC doivent consulter leurs prestataires de soins de santé pour commencer un TPT à base de rifampicine avant ou après avoir terminé le traitement contre le VHC.

Qu'en est-il des personnes usagères de drogues (PUD) ? La prévalence de la tuberculose et l'incidence de la tuberculose sont plus élevées chez les consommateurs de drogues.²⁴ Cependant, on sait que la rifampicine réduit l'exposition aux **traitements de substitution aux opiacés (TSO)** tels que la méthadone et la buprénorphine.²⁵ Chez certaines personnes, cela entraîne un sevrage des opiacés. C'est pourquoi les personnes qui prennent de la 3HP avec un TSO doivent être étroitement surveillées pour détecter les signes de sevrage des opiacés et autres effets indésirables. Augmenter la dose de méthadone ou de buprénorphine lors de la prise de rifamycines peut réduire le risque de sevrage. Le TPI peut être utilisé sans danger dans les UDP, bien qu'il soit important de surveiller attentivement la toxicité hépatique.²⁶ La consommation de drogues ne doit jamais être considérée comme une raison de refuser le TPI à une personne ; il incombe aux prestataires de soins de santé de gérer de manière proactive et sûre les interactions entre les drogues et médicaments pour les PUD.

TB APPRISE a constaté que les femmes enceintes séropositives qui ont pris le TPI pendant la grossesse présentaient un risque plus élevé d'issue défavorable lorsque différentes issues, notamment l'accouchement prématuré, le faible poids à la naissance, la mort du fœtus et les anomalies congénitales (malformations congénitales), étaient évaluées ensemble. Le risque n'était pas plus élevé lorsque les différentes issues étaient évaluées seules, à l'exception du faible poids à la naissance.

En ce qui concerne le TPI et la grossesse, les orientations de l'**OMS** sur le TPI précisent "Un report systématique du TPI à la période post-partum chez les femmes enceintes vivant avec le VIH les priverait d'une protection importante alors qu'elles sont très vulnérables à la tuberculose".

LE DMPA est une forme de contraception injectable contenant une hormone progestative.

L'organisme traite de nombreux **AAD** dans le foie à l'aide d'enzymes telles que le cytochrome P450. Ces enzymes jouent un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments et sont induites par les rifamycines, ce qui entraîne un métabolisme plus rapide et des niveaux de médicaments plus faibles.

Le **TSO** est un type d'intervention de réduction des risques liés à la consommation de drogues. Le TSO traite la dépendance aux opiacés en remplaçant les opiacés (comme l'héroïne) par des médicaments prescrits qui peuvent gérer ou réduire les envies d'opiacés et prévenir le sevrage soudain.

IV. INFORMATIONS SUR LE DOSAGE DE LA RIFAPENTINE

Dans le schéma **3HP** pour adultes, 900 milligrammes (mg) de rifapentine sont pris avec 900 mg d'isoniazide, ainsi qu'un supplément de **vitamine B6**. Chaque dose de 3HP est prise une fois par semaine. Le traitement complet de 3HP consiste en 12 doses à consommer dans les 12 semaines.

Dans le régime **1HP** pour adultes, 600 mg de rifapentine sont pris avec 300 mg d'isoniazide, ainsi qu'un supplément de vitamine B6. Chaque dose de 1HP est prise une fois par jour. L'ensemble du traitement comporte 30 doses qui doivent être prises dans un délai d'un mois (30 jours).

L'isoniazide utilisé dans les schémas 3HP et 1HP se présente sous forme de comprimés de 300 mg. La rifapentine est actuellement disponible sous deux formulations :

1. Sanofi fabrique la rifapentine en comprimés de 150 mg. Ces comprimés de 150 mg de rifapentine sont conditionnés avec des comprimés de 300 mg d'isoniazide pour former une dose de 3HP. Si vous utilisez le produit Sanofi, cela signifie que chaque dose de 3HP nécessite la prise de 10 comprimés : six comprimés de rifapentine, trois comprimés d'isoniazide et un comprimé de vitamine B6 (voir illustration).
2. Macleods fabrique une combinaison à dose fixe (CFD) qui combine 300 mg de rifapentine et 300 mg d'isoniazide dans un seul comprimé. Si vous utilisez le produit Macleods, chaque dose de 3HP nécessite la prise de quatre pilules : trois comprimés de FDC rifapentine - isoniazide et un comprimé de vitamine B6 (voir illustration).

LA VITAMINE B6 est administrée avec le 3HP et 1HP pour prévenir la neuropathie périphérique, une sensation d'engourdissement, de picotement ou de douleur dans les mains et les pieds qui indique une lésion nerveuse. La neuropathie périphérique est un effet secondaire de la prise d'isoniazide et est généralement réversible.

ILLUSTRATION: Nombre de comprimés de 3HP et 1HP par dose selon différentes formulations de Rifapentine et d'Isoniazide

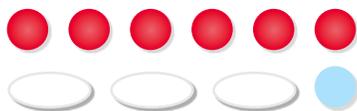
3HP = 900 mg d'isoniazide (INH) avec 900 mg de rifapentine (RPT), plus vitamine B6

1HP = 300 mg d'INH avec 600 mg de RPT, plus vitamine B6

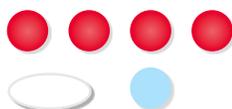
 = Rifapentine (RPT)  = Isoniazide (INH)  = Vitamine B6  = INH/RPT

*Nombre de comprimés avec le produit Sanofi :
Comprimés autonomes d'INH= 300 mg et de RPT= 150 mg*

3HP



1HP



*Nombre de comprimés avec le produit Macleods :
Combinaison à dose fixe INH/RPT (INH 300 mg, RPT 300mg)*

3HP



1HP



En combinant la rifapentine et l'isoniazide dans un seul comprimé, la CDF de Macleods réduit la quantité de pilules de 3HP. Cela promet d'améliorer l'acceptabilité du schéma thérapeutique en permettant aux gens de prendre plus facilement chaque dose complète. D'autres fabricants de médicaments génériques développent de nouvelles formulations de rifapentine qui réduiraient de la même manière la charge de pilules, par exemple en proposant la rifapentine sous forme de comprimé de 300 mg (au lieu de 150 mg actuellement). Un comprimé de 300 mg de rifapentine serait particulièrement adapté à la réduction de la charge de pilules dans le cadre du schéma 1HP. Avec des comprimés de 300 mg de rifapentine et d'isoniazide, chaque dose de 1HP nécessiterait quatre pilules : deux comprimés de rifapentine 300 mg, un comprimé d'isoniazide 300 mg et un comprimé de vitamine B6.

La CDF 3HP de Macleods est **bioéquivalent** à une dose de 3HP composée de comprimés autonomes de rifapentine et d'isoniazide. Cela signifie qu'il ne devrait y avoir aucune différence clinique en termes d'efficacité ou de **biodisponibilité** entre la CDF et les comprimés autonomes. La CDF n'est pas recommandée pour les adolescents et les enfants de moins de 15 ans. Certains programmes de lutte contre la tuberculose ont l'habitude d'écraser les médicaments pour adultes afin de les administrer aux enfants. Macleods n'a pas fait d'études sur les comprimés écrasés, donc la CDF ne doit pas être divisé ou écrasé dans le but de délivrer une dose partielle.

Quand prendre la rifapentine : si possible, les personnes doivent prendre la rifapentine avec de la nourriture, car la prise du médicament avec un repas (surtout s'il contient des graisses) augmente la biodisponibilité de la rifapentine.

Ne soyez pas surpris E : les comprimés de rifapentine sont de couleur rouge, et les personnes prenant de la rifapentine peuvent remarquer que leur urine, leur sueur ou leurs larmes deviennent rouges ou orange. Cet effet est inoffensif et disparaîtra peu après la fin du traitement.

V. ACCÈS À LA RIFAPENTINE

Jusqu'à récemment, Sanofi était le seul fournisseur de rifapentine **assurée de qualité**. Ce monopole a contribué au prix initial élevé du médicament. En octobre 2019, Sanofi a conclu un accord avec Unitaid et le Fonds mondial pour réduire le prix de la rifapentine de 66 % pour 100 pays éligibles.²⁷ Selon l'accord, le prix de la rifapentine est passé de 45 dollars US par cure de 3HP à 15 USD/cure complète par patientE. Si l'on tient compte du coût de l'isoniazide et de la vitamine B6, cela porte le coût total de la 3HP à environ 17 dollars/cure-patientE. La réduction s'applique pour une période de 12 mois ; le renouvellement pour 2021 sera confirmé avant la fin du mois de septembre 2020. Le schéma de 1HP, qui est pris quotidiennement et nécessite donc plus de rifapentine, coûte plus cher à 25 USD/cure-patientE (réduction de prix incluse).

Ce prix réduit améliore considérablement le caractère abordable de la 3HP, mais comme il ne s'applique qu'à certains pays, il ne garantit pas que toutes les personnes à risque de TB puissent bénéficier du meilleur niveau de prévention de la tuberculose.

En 2020, le fabricant indien de médicaments génériques Macleods Pharmaceuticals introduira une CDF de 3HP. En vertu d'un accord avec Unitaid, une cure complète de Macleods 3HP FDC coûtera 15 dollars, soit un peu moins que le prix de 17 dollars par cure pour le produit de Sanofi.²⁸ Ce prix s'applique aux gouvernements et aux organisations internationales qui achètent pour 138 pays. Ce prix de 15 dollars est un prix plafond qui restera en vigueur jusqu'au 31 décembre 2021.

Deux médicaments sont **BIOEQUIVALENTS** lorsqu'il n'y a pas de différence significative dans le taux et l'étendue de l'absorption par laquelle le principe actif devient disponible dans l'organisme. En termes simples, la bioéquivalence compare deux produits en ce qui concerne leur biodisponibilité.

La **BIODISPONIBILITÉ** est la proportion d'un médicament qui entre en circulation dans le corps après avoir été pris et qui est donc capable d'avoir un effet actif. Elle mesure la vitesse et la mesure dans laquelle un médicament est absorbé et devient disponible sur le site d'action.

Un médicament **ASSURÉ DE QUALITÉ** est un médicament qui a été évalué et approuvé par une autorité réglementaire rigoureuse (par exemple, la Food and Drug Administration ou l'Agence européenne des médicaments) ou par le programme de préqualification de l'OMS.

En termes d'assurance qualité, la CDF Macleods 3HP est actuellement examinée par le programme de préqualification de l'OMS et a obtenu un avis positif du groupe d'experts du Fonds mondial, ce qui signifie que les pays peuvent acheter le produit en utilisant les ressources du Fonds mondial. Un processus d'assurance qualité distinct, géré par le gouvernement des États-Unis, rendra le produit éligible pour l'achat par les programmes **PEPFAR**.²⁹

Outre Macleods, au moins un autre fabricant de produits génériques devrait bientôt demander la préqualification d'un produit à base de rifapentine (probablement pour une CDF de rifapentine-isoniazide et potentiellement pour un comprimé de 300 mg de rifapentine). L'introduction de formulations génériques additionnelles assurées de qualité pour la rifapentine devrait améliorer la disponibilité, l'accessibilité et l'abordabilité du médicament en introduisant une concurrence entre plusieurs fournisseurs. Mais pour que la rifapentine devienne équitablement accessible à toutes les personnes susceptibles de bénéficier de ce médicament essentiel pour la prévention de la tuberculose, il faudra que les activistes fassent preuve de vigilance et agissent (voir encadré).

QU'EN EST-IL DES OBSTACLES LIÉS À LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ?

La rifapentine est un vieux médicament, découvert dans les années 1960. Cela signifie que tous les **brevets** sur la rifapentine ont expiré depuis longtemps.³⁰ L'isoniazide a été approuvé pour la première fois pour la tuberculose dans les années 1950 et n'a jamais été breveté. La propriété intellectuelle n'a pas constitué un obstacle à l'accès à la rifapentine et a été n'est pas considéré comme un facteur important du prix initial élevé de la 3HP. Toutefois, en 2014, Sanofi a déposé des brevets sur deux CDF de 3HP, l'un formulé pour les adultes et l'autre pour les enfants, dans 69 pays/territoires.³¹ Si les brevets sont accordés et appliqués, ces brevets pourraient donner à Sanofi un monopole sur ces formulations de CDF de 3HP jusqu'en 2034, soit en bloquant les équivalents génériques, soit en forçant les fabricants de génériques à contourner les brevets de Sanofi en développant des moyens alternatifs, moins directs, de combiner la rifapentine et l'isoniazide. Cela permettrait d'éviter que la concurrence des génériques n'améliore la disponibilité, l'accessibilité et le prix des 3HP pour les personnes à risque de tuberculose.

Les brevets sont destinés à récompenser l'innovation. Dans le cas des CDF 3HP, le fait de qualifier d'innovantes deux combinaisons évidentes de médicaments vieux de deux décennies ne devrait qu'inspirer de l'incrédulité. Fin 2019, des activistes en Inde et en Thaïlande ont déposé des oppositions avant la délivrance des brevets, encourageant les autorités nationales des brevets à rejeter les deux demandes.³² Les oppositions ont fait valoir que les demandes de brevet de Sanofi ne remplissent pas les critères de base de brevetabilité tels que la nouveauté et la non-évidence. A peu près à la même époque, Sanofi a retiré ses dépôts de brevet auprès des offices européen, indonésien et indiens des brevets. Suite à une lettre d'activistes en août 2020 demandant à Sanofi de retirer ses demandes de brevet de CDF de 3HP partout où elles restent en suspens et de renoncer à ses brevets dans les pays où ils ont déjà été délivrés, la compagnie a réagi en s'engageant à abandonner tous les brevets dans tous les pays et à n'engager aucune action contre les producteurs dans les pays où le brevet est encore en vigueur à cause des latences au niveau réglementaire³³.

PEPFAR est la plus grande source de financement des donatrices et donateurs pour le VIH dans le monde et un soutien majeur des activités de lutte contre la tuberculose et le VIH, y compris la TPT. Le PEPFAR a désigné la 3HP comme "le schéma TPT à privilégier pour les adultes et les adolescents", en attendant une offre mondiale suffisante.

Les **BREVETS** sont un type de propriété intellectuelle, une sorte de "droit de propriété" qui permet aux propriétaires d'un produit breveté d'empêcher les autres de le fabriquer ou de le vendre pendant un certain temps.

POUR EN SAVOIR sur les dépôts de brevets de CDF 3HP de Sanofi, voir la publication du TAG intitulée Isoniazid/Rifapentine (3HP) Access Roadmap and Patent Landscape (Isoniazide/Rifapentine [3HP] Feuille de route pour l'accès et cartographie des brevets)

TABLEAU: LES PRODUITS À BASE DE RIFAPENTINE SUR LE MARCHÉ ET EN PHASE DE DÉVELOPPEMENT AVANCÉE

Quelles entreprises produisent la rifapentine?	Quels produits à base de rifapentine fabriquent-elles?	Combien coûte la rifapentine?	Où la rifapentine est-elle homologuée pour le traitement de la tuberculose ?
Sanofi	RPT 150 mg comprimé	<p><u>Via l'accord d'accès global:</u></p> <p>RPT 150 mg = plaquette de 24 comprimés sous blister à 5 USD.</p> <p>Cela équivaut à 15 USD pour la RPT dans une cure complète de 3HP.</p> <p>Cela équivaut à 25 USD pour la RPT dans une cure complète de 1HP.</p> <p><u>Aux États-Unis :</u></p> <p>RPT 150 mg = 24 USD/24 comprimés sous blister.</p> <p>Cela équivaut à 72 dollars pour la RPT dans un cours complet de 3HP.</p>	<p>Au 24 mars 2020, Sanofi avait enregistré la rifapentine aux États-Unis (2014), à Taiwan (2017), à Hong Kong (2017), aux Philippines (2018), en Thaïlande (2018), en Indonésie (2018), en Afrique du Sud (2018), en Inde (2019), en Mongolie (2019), à Singapour (2019), au Myanmar (2019), en République démocratique du Congo (2019) et au Ghana (2020).*</p> <p>Cela comprend 6 des 30 pays à forte charge de TB et 6 des 30 pays à forte charge de VIH/TB.</p>
Sanofi	<p>Comprimé en CDF de 3HP dispersible dans l'eau pour les enfants (150 mg INH, 150 mg RPT)</p> <p>Comprimé autonome RPT dispersible dans l'eau pour enfants (100 mg RPT)</p>	NA	En cours d'évaluation dans un essai clinique ; pas encore sur le marché.
Macleods	Comprimé en CDF de 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)	<p><u>Via l'accord Unitaïd :</u></p> <p>Un paquet de 36 comprimés CDF (une cure par patientE) = 15 USD.</p>	<p>Approbation ERP du Fonds mondial obtenue, approbation PQ de l'OMS en attente.</p> <p>Les dépôts de demandes d'autorisations réglementaires ont commencé dans 10 pays.**</p>
Autres producteurs génériques	<p>Comprimés de RPT 300 mg 3HP</p> <p>Comprimés en CDF de 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)</p>	NA	En cours de développement ; les soumissions PQ de l'OMS sont attendues en 2020 ou 2021.

ERP = Groupe d'experts du Fonds mondial pour l'examen des produits pharmaceutiques (en anglais Expert Review Panel) ; CDF = combinaison à dose fixe ; INH = isoniazide ; mg = milligramme ; NA = non disponible ; PQ = préqualification de l'OMS ; RPT = rifapentine

* Sanofi n'a pas partagé d'informations sur les demandes d'autorisations réglementaires en cours et prévues.

** Macleods n'a pas partagé publiquement les pays où elle a déposé une demande d'enregistrement ou les pays prioritaires pour de futures demandes d'autorisations réglementaires.

Notes :

1. La rifapentine est également homologuée au Chili, bien que ce produit ne soit fabriqué ni par Sanofi ni par Macleods.
2. La rifapentine est fabriquée en Chine, bien que la qualité de ce produit ne soit pas assurée.

VI. PASSER À L'ACTION! MESSAGES CLÉS DE PLAIDOYER

Le traitement préventif de la tuberculose sauve des vies. Le traitement préventif de la tuberculose sauve des vies. Il ne fait aucun doute que le TPT sauve des vies, prévient la maladie et évite la souffrance. Certaines des preuves les plus solides proviennent de l'essai TEMPRANO, qui a étudié le TPI chez les PVVIH en Côte d'Ivoire. Les personnes participantes recevant le TPI ont enregistré une réduction de 37 % de la mortalité, qu'elles soient ou non sous TAR, les personnes sous TPI et sous TAR bénéficiant de la plus grande protection contre les maladies graves et les décès.³⁴ Plusieurs millions de décès dus à la tuberculose auraient pu être évités si le TPI avait été déployé dans le monde entier lorsque l'OMS a recommandé son utilisation programmatique en 2008.³⁵ Le TPI de courte durée à base de rifapentine pourrait avoir un potentiel encore plus important pour sauver des vies. *Les activistes doivent exiger que le TPT soit offert à toutes les personnes exposées au risque de TB et sensibiliser les communautés touchées par la tuberculose à ce problème afin que les gens revendiquent l'accès au TPT comme un droit.*

La rifapentine est un médicament essentiel contre la tuberculose et la pierre angulaire des nouveaux schémas de TPT. Tous les pays devraient avoir des directives pour le TPT qui incluent la 3HP et la 1HP. Les pays doivent rapidement mettre à jour ces directives lorsque les données de sécurité sur l'utilisation de la 3HP pendant la grossesse et chez les enfants de 0 à 2 ans seront disponibles. Les lignes directrices doivent répondre aux recherches en cours pour mettre au point des schémas thérapeutiques encore plus sûrs et plus courts. Les bailleurs de fonds internationaux, en particulier le Fonds mondial et le PEPFAR, devraient soutenir financièrement l'extension de la TPT à base de rifapentine dans les pays, en tant que partie intégrante et systématique des programmes de lutte contre la TB et le VIH. *Les activistes devraient exiger des gouvernements des pays et aux organismes donateurs de rendre compte de la mise en œuvre du TPT à base de rifapentine conformément aux directives mondiales et aux preuves scientifiques en constante évolution.*

L'offre de rifapentine doit augmenter. L'offre limitée est le principal obstacle à la disponibilité de la rifapentine, maintenant que le prix du médicament est tombé bien en dessous de son niveau prohibitif antérieur. En 2020, la demande de rifapentine par les pays et les programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH financés par les bailleurs dépassera de loin ce que Sanofi et Macleods sont capables de produire. Macleods devrait fournir 800 000 traitements de 3HP aux patientEs en 2020 et Sanofi a la capacité de produire 600 000 traitements.³⁶ Avec des objectifs mondiaux visant à mettre au moins 30 millions de personnes sous TPT d'ici 2022, les fabricants actuels devront augmenter considérablement leur capacité de production et de nouveaux fabricants de rifapentine devront entrer sur le marché. *Les activistes doivent soutenir l'entrée sur le marché de nouveaux fabricants de génériques et appeler Sanofi et Macleods à augmenter la production de rifapentine pour répondre à la demande mondiale.*

Un prix plus bas pour certains pays doit devenir un prix abordable pour toutes et tous. Les accords conclus par les donateurs mondiaux avec Sanofi et Macleods s'appliquent respectivement à 100 et 138 pays, principalement des pays à revenus faibles et intermédiaires. Ces accords ont considérablement amélioré l'accessibilité de la 3HP pour les acheteurs publics dans ces pays, qui abritent une majorité de personnes dont on estime qu'elles sont atteintes de TB. Mais il y a une différence entre un prix plus bas pour certainEs et un prix bas pour toute et tous. Cette différence est plus que symbolique : le prix de la rifapentine reste élevé dans de nombreux endroits, en particulier dans les pays à faible incidence qui pourraient avoir une réelle chance d'éliminer la tuberculose en ayant accès à des schémas TPT plus courts comme le 3HP. Aux États-Unis, par exemple, Sanofi vend la rifapentine pour 72 dollars par cure de 3HP. Fixer un prix pour un groupe de pays et un prix plus élevé pour un autre groupe de pays, pour le même produit fabriqué dans la même installation, n'a guère de sens dans un monde où les programmes de lutte contre la tuberculose sont partout insuffisamment financés. L'accès équitable et durable à la rifapentine dépendra de nouvelles réductions de prix - pour tous les pays, partout.

En se basant sur le coût de fabrication de la rifapentine, et en supposant des volumes de vente suffisants, la 3HP pourrait ne coûter que 10 dollars par patientE. Pour atteindre ce niveau de prix plus abordable, deux choses doivent se produire :

1. D'autres fournisseurs doivent entrer sur le marché. L'introduction de la CDF de 3HP de Macleods, et l'arrivée prévue d'autres fabricants de génériques sur le marché, a mis fin au monopole de longue date de Sanofi sur la rifapentine dont la qualité est assurée. *Les activistes doivent soutenir l'entrée sur le marché d'autres fabricants de génériques et demander à tous les fournisseurs de fixer un prix équitable et abordable pour la rifapentine en exigeant un prix d'accès mondial unique pour tous les pays.*
2. Les volumes doivent augmenter, et les acheteurs devraient travailler ensemble pour regrouper la demande et négocier des prix plus bas. L'achat groupé de rifapentine via le Dispositif mondial pour l'accès aux médicaments antituberculeux (en anglais, Global Drug Fund, GDF) contribuerait à consolider la demande et à créer une dynamique de marché positive et prévisible qui encouragerait les prix à baisser à mesure que les volumes augmentent. Les militants devraient créer une demande communautaire de rifapentine et encourager les gouvernements à regrouper la demande en achetant de la rifapentine par l'intermédiaire du GDF.

La rifapentine est un bien public mondial. La tentative de Sanofi de breveter les formulations de CDF de 3HP pour les adultes et les enfants est particulièrement indéfendable si l'on considère que le **financement public** a permis de financer la grande majorité des recherches sur les 3HP et 1HP. Sanofi n'est pas le premier innovateur derrière la rifapentine. Commercialisée d'une société pharmaceutique à l'autre pendant cinq décennies, "la rifapentine a eu de nombreux propriétaires privés et surtout des bienfaiteurs publics".³⁷ Le public a le droit de bénéficier des investissements publics dans le progrès scientifique. Sanofi et d'autres fabricants ont donc l'obligation de rendre la rifapentine accessible à toutes et tous, d'une manière qui honore le statut du médicament en tant que bien mondial développé principalement avec des ressources publiques. *Les activistes devraient demander à Sanofi de retirer ses demandes de brevet 3HP dans tous les pays où elles sont encore en cours, et de renoncer à ses brevets dans les pays où ils ont déjà été délivrés.*

Les TPT devraient être intégrés dans des systèmes de soins centrés sur les personnes. L'accès aux comprimés ne suffit pas à lui seul pour prévenir la tuberculose. Le TPT sera plus puissant et plus durable s'il est intégré dans des systèmes complets de prestation de services de santé. Une approche réussie du VIH est la prestation, ou **délivrance de services différenciés (DSD)**. En plaçant les personnes au centre de la prestation de services, les modèles de DSD permettent aux personnes de terminer plus facilement leur traitement et de continuer à participer aux soins. Pour les PVVIH, la TPT peut être intégrée dans les modèles de DSD existants.³⁸ Par exemple, le Réseau national des personnes vivant avec le VIH au Zimbabwe a déjà pris des mesures pour intégrer le TPT dans les plateformes de DSD telles que les groupes communautaires de restockage de TAR, les clubs de soutien par les pairs à l'adhésion et les réseaux de patientEs expertEs.³⁹ Les programmes de santé publique devront faire preuve de créativité pour imaginer à quoi ressemble le DSD pour les personnes séronégatives qui prennent le TPT. *Les activistes doivent travailler avec les programmes de lutte contre la TB et le VIH afin de concevoir des méthodes souples et adaptables pour dispenser la TPT, centrées sur les besoins de santé holistiques des personnes.*

La fourniture de TPT doit toujours être fondée sur les droits humains et le respect des personnes. La décision de suivre ou non un traitement de TPT doit toujours être un choix individuel fait en toute connaissance de cause et sans contrainte. Par définition, les personnes infectées par la tuberculose ne sont pas malades et ne présentent donc aucun risque pour les autres. Le risque que l'infection TB évolue vers la tuberculose est beaucoup plus élevé pour certains groupes, tels que les PVVIH, les très jeunes enfants et les personnes ayant contracté l'infection récemment. En général, cependant, seuls 5 à 10 % des personnes infectées par la tuberculose développeront une TB active à un moment donné de leur vie. Le traitement comporte toujours un certain risque d'effets secondaires. Il est donc nécessaire de comprendre le compromis risque/bénéfice individuel de la prise de TPT pour prendre une décision éclairée. Le guide éthique de l'OMS sur la tuberculose indique clairement que la prise de TPT ne devrait jamais être obligatoire.⁴⁰ *Les activistes devraient sensibiliser les gens à la TPT à base de rifapentine, partager leurs connaissances sur la manière de prévenir la tuberculose dans les communautés et s'assurer que les efforts de prévention de la tuberculose sont basés sur les droits humains et le respect de la prise de décision individuelle.*

Les principaux **FINANCEMENTS PUBLICS** des efforts de développement de la rifapentine viennent des Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC), des Instituts nationaux de la santé (NIH) et de l'Agence pour le développement international (USAID) aux Etats Unis; Unitaid et le Partenariat des pays européens et en développement sur les essais cliniques (EDCTP).

LA DÉLIVRANCE DE SERVICES DIFFÉRENCIÉE adapte les services VIH aux besoins, aux préférences et aux attentes des PVVIH, tout en réduisant la charge inutile pesant sur les prestataires de soins. L'IAS a développé des ressources sur la DSD, notamment pour le TPT, sur le site www.differentiatedservicedelivery.org.

VII. QUESTIONS DE LA COMMUNAUTÉ

Par le biais du projet **IMPAACT4TB** financé par Unitaid, le Treatment Action Group a soutenu des organisations de la société civile et des organisations communautaires dans 12 pays afin de sensibiliser les communautés touchées par la tuberculose et le VIH et de créer une demande pour les 3HP. Ces efforts ont suscité de nombreux dialogues communautaires sur les TPT. Que ce soit au Brésil, au Cambodge ou au Zimbabwe, les membres des communautés posent souvent des questions similaires. Vous trouverez ci-dessous les réponses aux questions les plus fréquemment posées.

Question: *Une seule cure de 3HP suffit-elle pour se protéger contre la TB?*

Réponse: Oui, un seul traitement de 3HP offre une protection durable contre la tuberculose. Un essai contrôlé randomisé appelé WHIP3TB a comparé l'efficacité et la sécurité de l'administration de 3HP une fois par rapport à deux fois (une fois par an pendant deux ans, une approche appelée 3HP périodique, ou p3HP) chez des PVVIH en Afrique du Sud, en Éthiopie et au Mozambique. La 3HP et la p3HP étaient toutes deux sûres, et les personnes participantes qui ont suivi un seul cours de 3HP n'étaient pas plus susceptibles de développer une maladie tuberculeuse sur deux ans de suivi que les personnes participantes qui ont pris la 3HP deux fois.⁴¹ Il est important de noter que personnes participantes à l'étude WHIP3TB étaient sous TAR. Ce résultat indique que la 3HP offre une protection durable contre la tuberculose aux PVVIH sous TAR, même dans les pays où le taux de transmission de la TB est élevé. Il n'est pas nécessaire de répéter l'utilisation de la 3HP chaque année, ce qui devrait faciliter et rendre moins onéreuse l'extension de la 3HP à l'échelle mondiale.

Question: *Y a-t-il une raison de prendre le TPT plus d'une fois ?*

Réponse: Oui, une seule cure de TPT devrait offrir une protection suffisante contre la tuberculose pour la plupart des gens. Cependant, il existe quelques scénarios dans lesquels la prise de TPT plus d'une fois peut être une bonne idée. Tout d'abord, si une personne termine un cycle de TPT et est ensuite à nouveau exposée à la TB (par exemple, un membre de sa famille peut tomber malade de la tuberculose), elle doit suivre un autre cycle de TPT. En règle générale, chaque nouvelle exposition à la TB est une occasion de prévenir la maladie en prenant un TPT. Deuxièmement, certains pays ont décidé d'offrir la 3HP à toutes les personnes vivant avec le VIH, même si quelqu'un a déjà pris le TPT à un moment donné dans le passé. Les PVVIH qui ont suivi un TPI peuvent envisager de suivre un schéma de TPT de courte durée, comme la 3HP ou la 1HP.

Question: *Une personne peut-elle suivre un TPT si elle a déjà été traitée pour une maladie à tuberculose active, il y a un ou plusieurs ans ? Qu'en est-il de la prise de TPT peu après la fin du traitement anti-TB ?*

Réponse: Oui, les personnes ayant été traitées pour une TB active dans le passé peuvent recevoir un TPT. La **thérapie préventive secondaire** peut être particulièrement bénéfique pour les groupes à haut risque de TB récurrente, notamment les adultes et les enfants séropositifs et séropositives. Les recommandations de l'OMS sur la TPT indiquent clairement que les adultes et les enfants vivant avec le VIH qui ont terminé le traitement avec succès pour la TB peut recevoir un TPT.⁴² Pour les PVVIH, il peut être particulièrement avantageux de donner un TPT peu après la fin du traitement contre la TB. Un examen de quatre études sur la thérapie préventive secondaire a révélé que l'administration d'un TPT après le traitement de la TB a considérablement réduit le risque de récurrence de la maladie chez les PVVIH par rapport à l'absence de traitement ou au placebo.⁴³ Trois de ces études ont utilisé l'isoniazide seul (6H) et une autre a utilisé l'isoniazide et la rifampicine (HR) - en théorie, la 3HP aurait un effet protecteur similaire. En pratique, peu de programmes de lutte contre la TB et le VIH proposent une thérapie préventive secondaire, bien qu'il s'agisse d'une intervention importante que les communautés peuvent exiger.

Financé par Unitaid et dirigé par l'Institut Aurum, le **PROJET IMPAACT 4 TB** soutient 12 pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud dans l'extension des traitements TPT à base de rifampentine, principalement la 3HP. Pour en savoir plus, consultez le site www.impaact4tb.org.

En **THÉRAPIE PRÉVENTIVE SECONDAIRE**, les personnes traitées avec succès contre la TB reçoivent un TPT pour réduire le risque de récurrence de la maladie (par une réinfection par la tuberculose ou une rechute de l'infection initiale).

VIII. VAINCRE LA RESISTANCE A L'IMPLEMENTATION DU TPT

Les activistes entendront de nombreuses excuses pour ne pas mettre en œuvre le TPT. Quelques excuses courantes pour ne pas utiliser le TPT sont présentées ci-dessous, ainsi que les preuves et les arguments que les activistes peuvent utiliser pour les surmonter.

Excuse : *Il n'existe pas de bon test pour détecter l'infection TB ou pour prédire qui, en cas d'infection, va évoluer vers une tuberculose active, de sorte que nous ne savons pas qui traiter avec le TPT.*

Réponse: Les lignes directrices de l'OMS n'exigent pas de test d'infection avant d'administrer le TPT aux personnes vivant avec le VIH ou aux enfants de moins de cinq ans vivant dans des foyers contacts.⁴⁴ Ces deux groupes étant plus à risque de contracter la TB, le compromis risque/bénéfice favorise le TPT, et ce même sans test d'infection. Il est vrai que les tests actuels de dépistage de la tuberculose sont imparfaits et coûteux et qu'ils sont assortis de plusieurs réserves importantes, la plus importante étant qu'ils ne mesurent pas directement l'infection ou le risque de progression vers la tuberculose active (les tests actuels de détection de la tuberculose comprennent les tests cutanés à la tuberculine [TCT] et les tests de détection d'interféron-gamma [IGRA]). Par conséquent, les tests ne devraient jamais constituer un obstacle à l'offre de TPT aux PVVIH et aux jeunes enfants. Pour les autres groupes, un test d'infection a deux effets utiles : 1) un résultat de test peut aider les personnes à décider si elles doivent subir un TPT, et 2) un test positif peut aider les clinicienNEs à identifier les personnes qui sont plus susceptibles de bénéficier d'un TPT (en général, les personnes ayant un test positif bénéficient davantage d'un TPT que celles qui n'en ont pas). La tuberculose active doit toujours être écartée avant de commencer le TPT chez toutes les personnes, indépendamment de leur statut VIH ou de leur âge.

Excuse: *La prise de TPT encourage le développement de la tuberculose résistante aux médicaments.*

Réponse: Rien ne prouve que le TPT favorise le développement de la tuberculose résistante aux médicaments. Une revue de six essais de schémas de TPT à base de rifamycine (par exemple, 3HP, 3HR) n'a pas trouvé de risque statistiquement significatif accru de résistance à la rifamycine chez les personnes prenant ces schémas par rapport aux personnes prenant un TPT sans rifamycine ou placebo.⁴⁵ De même, une revue de 13 études de TPI publiées depuis 1951 n'a pas trouvé de risque significativement accru de tuberculose résistante à l'isoniazide chez les personnes recevant un TPI par rapport au placebo.⁴⁶ La grande majorité des cas de tuberculose résistante aux médicaments provient d'un traitement inadéquat de la TB active. Plutôt que de freiner l'accès au TPT par peur de la TB pharmacorésistante, les programmes de lutte contre la TB devraient 1) garantir que toutes les personnes qui commencent un TPT sont d'abord dépistées pour la TB active ; 2) promouvoir l'achèvement du traitement en offrant des options de TPT de courte durée comme le 3HP ; et 3) diagnostiquer et traiter toutes les personnes atteintes de TB pharmacorésistante pour enrayer sa propagation.

Excuse: *Les programmes de lutte contre la tuberculose sont débordés par le traitement de la tuberculose active. Le TPT détournera l'attention et les ressources du traitement de la TB.*

Réponse: Le traitement contre la prévention est un vieil argument, éculé et fallacieux. Nous devons abandonner la mentalité d'austérité qui dit aux programmes de lutte contre la tuberculose qu'ils ne peuvent faire qu'une chose à la fois. Cette mentalité de « l'un /ou l'autre » piège les communautés touchées par la TB dans une fausse économie de solutions partielles. Refuser aux gens des interventions comme le TPT dont il est prouvé qu'elles réduisent la souffrance est une violation de leurs droits à la santé et au progrès scientifique.

Lorsque nous envisageons différentes interventions contre la tuberculose, nous devons adopter une mentalité "avec/et". Les programmes de lutte contre la tuberculose doivent faire plus que diagnostiquer et traiter la maladie active. Les programmes de lutte contre la tuberculose doivent identifier activement la tuberculose dans la communauté (recherche active de cas), effectuer la recherche des contacts après avoir diagnostiqué une personne atteinte de tuberculose, proposer le TPT aux contacts des personnes atteintes de tuberculose et aider les personnes qui prennent le TPT à terminer leur traitement. Un programme de lutte contre la tuberculose qui se concentre uniquement sur le diagnostic et le traitement de la maladie active ne remplit qu'une partie de ses responsabilités en matière de droits humains et de santé publique.

Vous souhaitez plus d'informations sur la rifapentine ou sur le traitement préventif de la tuberculose ?

Écrivez à communications@treatmentactiongroup.org

RÉFÉRENCES

1. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
2. Sterling T, Scott N, Miro J, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
3. Villarino M, Scott N, Weis S, 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. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247–55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
5. Sandul A, Nwana N, Holcombe M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine (3HP) for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1085–93. doi: 10.1093/cid/cix505.
6. Sun H, Huang Y, Huang W, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter randomized controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121–6. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013.
7. Njie G, Bamrah S, Woodrutt R, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):244–52. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
8. Swindells S, et al. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB.
9. Njie G, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection.
10. Zenner D, Beer N, Harris R, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):248–55. doi: 10.7326/M17-0609.
11. See, for example, National TB Controllers Association. NCTA provider guidance: using the isoniazid/rifapentine regimen to treat latent tuberculosis infection. United States: NCTA; 2018 November. <http://www.tbcontrollers.org/resources/3hp>.
12. For more information on rifapentine-associated hypersensitivity, see, Sterling T, Moro R, Borisov A, 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;5(61):527–35. doi: 10.1093/cid/civ323.
13. Ibid.
14. Ibid.
15. Mathad J, Savic R, Britto P, et al. Rifapentine pharmacokinetics and safety in pregnant women with and without HIV on 3HP (Abstract 144). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/rifapentine-pharmacokinetics-and-safety-pregnant-women-and-without-hiv-3hp>.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1333–46. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
17. Theron G, Chakhtoura N, Montepiedra G, et al. Adjusted analysis of effect of IPT on adverse pregnancy outcomes in women with HIV (Abstract 727). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
18. World Health Organization. Rapid communication on the forthcoming changes to the programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/tb/publications/2020/rapid-communication-on-forthcoming-changes-to-tpt/en/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11 (cited 2020 March 31). <https://www.cdc.gov/tb/publications/tb/treatment.htm>.
20. Borisov A, Morris S, Gibril N, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
21. Mngqibisa R, Cohn S, Kendall M, et al. Potential concern for timing of DMPA injection among women treated for HIV and TB (Abstract 78). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019 March 4–7; Seattle, WA. <http://www.croiconference.org/sessions/potential-concern-timing-dmpa-injection-among-women-treated-hiv-and-tb>.
22. Francis J, Denti P, McIlleron H, et al. Antiretroviral and rifampicin cotreatment affects DMPA exposure: dosing implications (Abstract 471). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
23. Ahmed A, Lutchnan G, Kwo P. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: do they really matter? *Clin Liv Dis*. 2017;10(5):111–5. doi: 10.1002/clid.668.
24. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(01):S37–42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.
25. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, et al. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2):326–34. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
26. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72–82. doi: 10.1086/594126.
27. Unitaid, The Global Fund, Stop TB Partnership. Rifapentine global price discount [Internet]. 2019 November 1 (cited 2020 March 31). <https://www.impaact4tb.org/communique-rifapentine-global-price-discount/>.
28. IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination. TK April 2020. TK-LINK
29. Ibid.
30. Londeix P, Frick M. Isoniazid/Rifapentine (3HP) access roadmap and patent landscape. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/isoniazid-rifapentine-3hp-access-roadmap-and-patent-landscape/>.
31. Ibid.

32. Treatment Action Group (Press Release). TAG applauds Indian TB activists in opposing patents for critical TB prevention drugs. 2019 December 5. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/treatment-action-group-applauds-indian-tb-activists-in-opposing-patents-for-critical-tb-prevention-drugs/>.
33. Treatment Action Group et Observatoire de la transparence dans les politiques du médicaments: Lettre à Sanofi regardant les brevets WO2015011161/WO2015011162 et accès aux médicaments pour prévenir la tuberculose à travers le monde. 4 août 2020 https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/08/TAG_OTMeds_letter_sanofi_patent_withdrawals_8_3_20.pdf
34. Réponse de Sanofi le lendemain : https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/08/tag_otmeds_sanofi_patent_withdrawals_RESPONSE.pdf.
35. Badje A, Moh R, Gaillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
36. Chaisson R, Golub J. Preventing tuberculosis in people with HIV—no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30390-X.
37. For rifapentine supply estimates, see: Unitaid. Rifapentine global price discount.; and IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination.
38. Frick M. The TB prevention pipeline. New York: Treatment Action Group; 2018. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/pipeline-report/2018-pipeline-report/>.
39. International AIDS Society. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Geneva: International AIDS Society; 2019. <http://www.differentiatedservicedelivery.org>.
40. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
41. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
42. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, et al. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial (Abstract 143). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial>.
43. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications-detail/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>.
44. Bruins W, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161–69. doi: 10.1080/23744235.2016.1262059.
45. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment.
46. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065–71. doi: 10.5588/ijtld.15.0908.
47. Balcells M, Thomas S, Godfrey-Faussett P, Grant A. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51. doi: 10.3201/eid1205.050681.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org