

IHU MEDITERRANEE INFECTION

TRAITEMENT COURT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

---

**PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE INTERVENTIONNELLE**

**(Article L. 1121-1 CSP)**

**PROMOTEUR**

Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)

80, rue Brochier, 13 354 Marseille Cedex 5

**INVESTIGATEUR PRINCIPAL**

Pr. Michel Drancourt

Laboratoire de Microbiologie

Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée infection, AP-HM

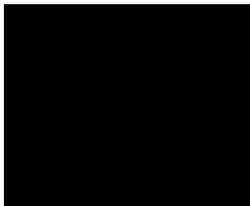
19 - 21 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille

Tél. : [REDACTED] ; Fax. : [REDACTED]

Mail : [REDACTED]

**Date et Signature :**

22/07/2019



## **INVESTIGATEURS ASSOCIES**

Pr. D. Raoult, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

Pr. P. Brouqui, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

Pr. A. Stein, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

Pr. P. Parola, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

Dr. H. Tissot-Dupont IHU Méditerranée Infection, AP-HM

## **METHODOLOGIES ET BIOSTATISTIQUES**

Dr. [REDACTED] IHU Méditerranée Infection, AP-HM

Dr. [REDACTED] IHU Méditerranée Infection, AP-HM

**SOMMAIRE**

<b>1. SYNOPSIS DE L'ETUDE.....</b>	<b>6</b>
<b>2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>13</b>
2.1. CONTEXTE.....	13
<b>3. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>15</b>
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	15
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES .....	15
<b>4. TYPE D'ETUDE.....</b>	<b>15</b>
<b>5. POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>15</b>
5.1. NOMBRE DE PATIENTS PREVUS.....	15
5.2. CRITERES DE SELECTION .....	16
5.2.1. <i>Critères d'inclusions</i> .....	16
5.2.2. <i>Critères de non inclusion</i> .....	16
5.3. CONSTITUTION DES GROUPES D'ETUDES .....	16
<b>6. CRITERES D'EVALUATION.....</b>	<b>17</b>
6.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL.....	17
6.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES .....	17
6.3. AUTRES VARIABLES RECUEILLIES .....	17
<b>7. DEROULEMENT DE L'ETUDE .....</b>	<b>18</b>
7.1. LIEUX DE L'ETUDE .....	18
7.2. INCLUSION DU PATIENT .....	18
FIGURE 1 : SCHEMA DE L'ETUDE.....	19
7.3. VISITES DE L'ETUDE .....	21
7.4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE .....	21
7.5. PRISE EN CHARGE .....	22
<b>8. ASPECTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>9. DUREE DE L'ETUDE .....</b>	<b>24</b>
9.1. DUREE DE PARTICIPATION D'UN PATIENT A L'ETUDE .....	24
9.2. FIN ET SORTIE DE L'ETUDE .....	24

9.3.	DUREE DE LA PERIODE D'INCLUSION.....	25
9.4.	DUREE TOTALE DE L'ETUDE.....	25
<b>10.</b>	<b>VIGILANCE.....</b>	<b>25</b>
10.1.	DEFINITIONS.....	26
10.1.1.	<i>Définition d'un événement indésirable grave (EIG)</i> .....	26
	<i>Effet Indésirable d'un médicament expérimental (EI)</i> .....	26
	<i>Effet indésirable inattendu</i> .....	26
10.2.	RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR.....	26
10.3.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR (DECRET N° 2016-1537 DU 16 NOVEMBRE 2016 RELATIF AUX RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE).....	28
<b>11.</b>	<b>RECUEIL ET MONITORAGE DES DONNEES.....</b>	<b>30</b>
11.1.	RECUEIL DES DONNEES.....	30
11.2.	MONITORAGE DES DONNEES.....	30
<b>12.</b>	<b>ANALYSES STATISTIQUES.....</b>	<b>31</b>
12.1.	GENERAL.....	31
12.2.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	31
12.3.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	32
<b>13.</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>32</b>
13.1.	CADRE ETHIQUE & REGLEMENTAIRE.....	32
13.2.	BALANCE BENEFICES - RISQUES.....	32
13.2.1.	<i>Bénéfice</i> .....	34
13.2.2.	<i>Risque</i> .....	34
13.2.3.	<i>Informations et consentement</i> .....	34
13.3.	AUTORITE COMPETENTE.....	35
13.4.	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP).....	35
13.5.	CNIL ET CCTIRS.....	35
13.6.	PROPRIETE ET CARACTERE ANONYME DES DONNEES.....	35
13.7.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR.....	36
13.8.	RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS.....	36
<b>14.</b>	<b>REGLES DE PUBLICATION.....</b>	<b>37</b>
<b>15.</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>38</b>

15.1.	NOTICE D'INFORMATION.....	42
15.2.	CONSENTEMENT ECLAIRE.....	42

**1. SYNOPSIS DE L'ETUDE**

<b>TITRE</b>	Traitement court de la tuberculose pulmonaire.
<b>PROMOTEUR</b>	AP-HM
<b>INVESTIGATEUR COORDONATEUR</b>	Pr. M. Drancourt Laboratoire de Microbiologie Clinique IHU Méditerranée infection, AP-HM 19 - 21 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille Tél. : [REDACTED] ; Fax. : [REDACTED] Mail : [REDACTED]
<b>INVESTIGATEURS ASSOCIES</b>	Pr. D. Raoult, IHU Méditerranée Infection, AP-HM Pr. P. Brouqui, IHU Méditerranée Infection, AP-HM. Pr. A. Stein, Méditerranée Infection, AP-HM. Pr. P. Parola, IHU Méditerranée Infection, AP-HM. Dr. H. Tissot-Dupont IHU Méditerranée Infection, AP-HM
<b>MICROBIOLOGISTES</b>	Pr. [REDACTED]
<b>METHODOLOGIE &amp; BIostatistiques</b>	Dr. [REDACTED], IHU Méditerranée Infection, AP-HM Dr. [REDACTED], IHU Méditerranée Infection, AP-HM
<b>TYPE D'ETUDE</b>	Etude, monocentrique, interventionnelle ouverte avec randomisation, sur deux groupes parallèles avec un suivi prospectif, longitudinal.
<b>LIEU</b>	AP-HM, Marseille - Laboratoire de Microbiologie clinique, IHU Méditerranée Infection, AP-HM - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

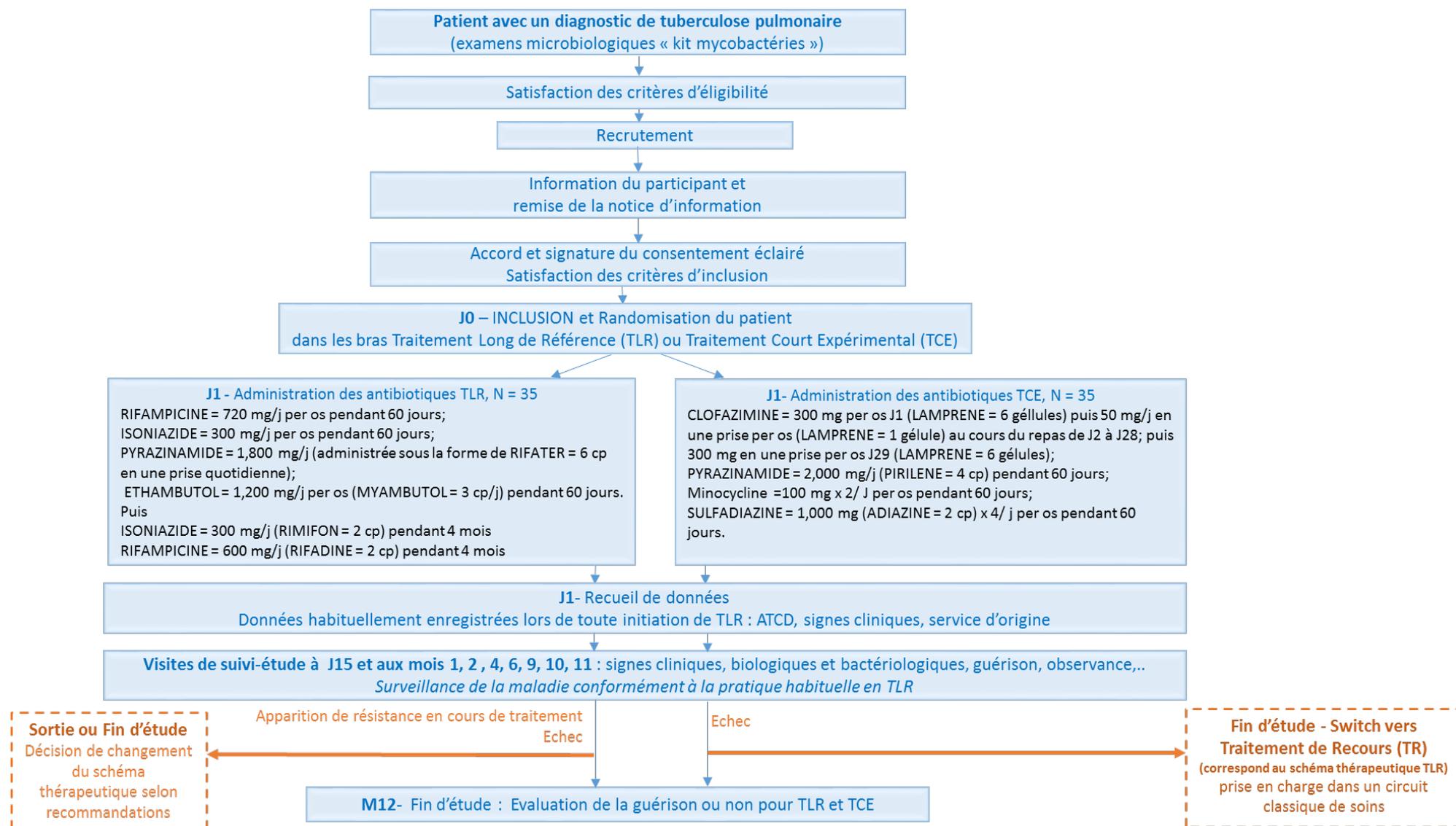
<b>RATIONNEL</b>	<p>La tuberculose pulmonaire est une infection mortelle due à la mycobactérie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. La tuberculose pulmonaire est une cause importante de morbidité dans le monde puisque 10,4 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2015 ; et une cause importante de mortalité puisque 1,8 millions de morts ont été diagnostiqués en 2015.</p> <p>Cette situation est paradoxale car le traitement antibiotique actuel de la tuberculose pulmonaire permet 90% de guérisons à 12 mois.</p> <p>Ce paradoxe apparent est lié au fait que les 6 mois du traitement de référence [4 médicaments (rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pendant 2 mois, suivis par rifampicine et isoniazide pendant 4 mois] exposent à une faible compliance et la réduction significative de la durée du traitement est un enjeu majeur de santé publique.</p> <p>Parallèlement, on dispose d'antibiotiques efficaces contre <i>Mycobacterium leprae</i>, mycobactérie phylogénétiquement très proche de <i>M. tuberculosis</i>, utilisés depuis 20 ans pour guérir la lèpre. En particulier, la clofazimine, la mynocyline et la sulfadiazine sont des antibiotiques anti-lépreux actifs <i>in vitro</i> contre <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>Des modèles animaux de tuberculose pulmonaires ont confirmé l'efficacité de la clofazimine comme traitement de la tuberculose pulmonaire et surtout, la possibilité de réduire très significativement la durée du traitement à 6 semaines.</p> <p>Enfin, des données cliniques préliminaires ont montré l'efficacité de ces trois antibiotiques dans le traitement des tuberculoses pulmonaires dues à des souches de <i>M. tuberculosis</i> résistantes aux antituberculeux de référence.</p> <p>Nous avons rapporté également notre expérience clinique préliminaire et microbiologique concernant l'efficacité des trois anti-lépreux dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.</p> <p>Ces données <i>in vitro</i>, chez l'animal et cliniques nous conduisent à proposer de raccourcir à 8 semaines la durée de la tuberculose pulmonaire par l'utilisation d'une combinaison orale d'antibiotiques antituberculeux incorporant des anti-lépreux.</p>
------------------	---

<b>OBJECTIFS &amp; HYPOTHESES</b>	<p><b>Principal :</b></p> <p>L'objectif principal de cette étude est de démontrer que le traitement de la tuberculose pulmonaire pendant deux mois par clofazimine plus pyrazinamide plus mynocine plus sulfadiazine (Traitement Court Expérimental (TCE)) est au moins aussi efficace que le traitement pendant 6 mois par quadrithérapies (traitement Long de référence (TLR)).</p> <p><b>Secondaires :</b></p> <p>Les objectifs secondaires de cette étude sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'améliorer la compliance du traitement par la réduction de la durée du traitement.</li> <li>- de réduire le coût du traitement.</li> </ul>
<b>CRITERES D'EVALUATIONS</b>	<p><b>Principal</b></p> <p>Guérison clinique et microbiologique des patients pendant 12 mois (phase de traitement et phase de suivi).</p> <p><b>Secondaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de la période d'isolement du patient nécessaire.</li> <li>• Taux d'observance : Taux de patients ayant achevé le traitement.</li> <li>• Taux d'effets secondaires</li> <li>• Coût directement lié à l'isolement du patient (durée d'hospitalisation entre la date de prise en charge et la date d'apparition des 3 premières BAAR négatifs qui donnent l'autorisation de sortie).</li> </ul>
<b>NOMBRE DE PATIENTS PREVUS</b>	<p>Nous prévoyons d'inclure un total de 70 patients.</p> <p><b>Justification</b></p> <p>Nous réalisons en moyenne 70 diagnostics de tuberculose au sein de l'APMH par an. Les diagnostics sont réalisés dans les services de maladies infectieuses et Tropicales de l'IHU.</p> <p>Sur la base de cette file active il est prévu d'inclure 35 patients dans chaque bras, pendant une durée totale d'inclusion de 2,5 ans.</p>

<b>POPULATION</b>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient avec un diagnostic de Tuberculose pulmonaire (examens microbiologiques « kit mycobactérie »)</li> <li>- Patient avec un diagnostic sensible à la Rifampicine (par biologie moléculaire à J0).</li> <li>- Patient majeur (<math>\geq 18</math> ans).</li> <li>- Patient ayant librement signé le consentement éclairé écrit.</li> <li>- Patient affilié à un régime de la sécurité sociale.</li> </ul> <p><b>Critères de non-inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient avec un diagnostic de résistance ou multirésistance</li> <li>- Patient mineur (&lt;18 ans).</li> <li>- Patient enceinte ou allaitante ou avec désir ou projet de grossesse</li> <li>- Patient majeur sous tutelle ou curatelle.</li> <li>- Patient privé de liberté ou sous décision judiciaire.</li> <li>- Patient refusant de signer le formulaire de consentement éclairé.</li> </ul>
<b>DEROULEMENT</b>	<p><b>Pré inclusion : J0</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic de tuberculose et non résistance à la Rifampicine</li> <li>- Recrutement, information et remise de la notice d'information</li> </ul> <p><b>Inclusion : J1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signature du consentement éclairé</li> <li>- Randomisation du patient dans un des bras : groupe TCE ou groupe TLR</li> <li>- Initiation du traitement tiré au sort</li> </ul> <p><b>Suivi pendant et post traitement : Jours 10, 15 ; Mois : 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les deux groupes de patients, la prise en charge habituelle de surveillance sera dispensée.</li> </ul>
<b>DUREE</b>	<p><b>Durée de participation d'un patient : 12 mois</b></p> <p><b>Durée de la période d'inclusion : 2,5 ans</b></p> <p><b>Durée totale de l'étude : 3,5 ans</b></p>

<b>ANALYSES STATISTIQUES</b>	<p><b>Général</b></p> <p>Une description des caractéristiques des patients sera réalisée à l'aide d'estimateurs habituels (moyenne, variance, médiane, étendue, pourcentage) en fonction du type de variables étudiées.</p> <p><b>Objectif Principal</b></p> <p>Le pourcentage de patients guéris sera estimé à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels globalement et selon les caractéristiques des patients. Les tests statistiques de comparaison de pourcentages (Khi2 puis T asymptotique d'égalité de deux proportions), seront utilisés pour identifier une différence ou bien une équivalence des taux de guérison selon les deux approches de traitement (TLR ou TCE). Les potentiels facteurs de confusions (âge, observance, antécédents cliniques et thérapeutiques, niveau socioéconomique...) seront pris en compte à l'aide d'une analyse stratifiée ou à l'aide de modèles de régressions multivariées.</p> <p><b>Objectif secondaire</b></p> <p>Le délai moyen de la durée d'isolement du patient, le nombre d'effets indésirables, le coût moyen de l'hospitalisation directement liée à l'isolement du patient et la fréquence de non observance seront comparés entre les deux traitements (TLR et TCE), à l'aide de tests de comparaisons de moyennes ou de pourcentages paramétriques (non-paramétriques si les conditions d'applications ne sont pas respectées).</p> <p>Les différences retrouvées prendront en compte les caractéristiques des patients (âge, observance, antécédents cliniques et thérapeutiques, niveau socioéconomique...).</p>
----------------------------------	--

1 **Figure 1 : Schéma de l'étude.**



2

3

4 **Tableau 1 : Actes, examens et prélèvements de l'étude.**

	J0	J1	J15	M1	M2	M3	M4 à M5	M6	M7 et M8	M9	M10 et M11	M12
Bras TLR N = 35	V. Pré-inclusion	V. Inclusion	V. Suivi	V. Suivi	V. Suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de Suivi	V. Fin de traitement	V. Mensuelles de suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de Suivi	V. Fin d'Etude
	Revue des critères d'éligibilité	Consentement Randomisation Initiation du traitement +/- isolement	Examens A, B, C	Examens A, B, C, D	Examens A, B, C, D, F	Examens A, B, C, D	Examens A, B, C, D	Examens A, B, C, D, F	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C
Bras TCE N = 35	Recrutement	Recueil des données de base: <input type="checkbox"/> Image radiologique initiale ; <input type="checkbox"/> BAAR positif; <input type="checkbox"/> Histoire de la maladie ; <input type="checkbox"/> Antécédents <input type="checkbox"/> Mode de vie,...		Examens A, B, C, E	Examens A, B, C, E, F	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C
	Information		Recueil de la date de fin d'isolement	V. Suivi	V. Fin de traitement	V. Suivi	V. Mensuelles de suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de suivi	V. Mensuelles de suivi
Evènements indésirables graves liés à l'étude : A déclarer au promoteur dans un délai de 24h (jour ouvré suivant) + sortie d'étude												

5

TLR : Traitement Long de Référence ; TCE : Traitement Court Expérimental ; TR : Traitement de Recours qui correspond au TLR

Examens	Codes
Clinique	A
Bilan biologique standard	B
3 prélèvements de produits d'expectoration et/ou de selles : examen direct et culture	C
Dosage de la Rifampicine	D
Dosage de la Minocycline	E
Radiologique	F

\*Echec = un examen direct ou de culture de produits d'expectorations et/ou de selles avec BAAR positif sur les prélèvements effectués au 4<sup>ème</sup> mois après la mise sous traitement TLR et ceux effectués au 2<sup>ème</sup> mois de mise sous traitement TCE. Dans les deux groupes d'étude, la surveillance d'un échec de traitement par des examens direct et de culture de produits d'expectorations et/ ou de selles sont réalisés mensuellement jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement.

◊ Guérison clinique et microbiologique = au moins 3 prélèvements de produits d'expectorations ou selles avec BAAR négatif par examen direct et culture, 6 mois après la fin du traitement antituberculeux.

6

7

## 9 2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

10

### 2.1. CONTEXTE

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

**Hypothèse** : Pour guérir la tuberculose pulmonaire, un traitement de deux mois combinant par voie orale clofazimine et pyrazinamide est au moins aussi efficace qu'un traitement long de référence pendant 6 mois par voie orale.

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible due à *Mycobacterium tuberculosis*. Cette infection cause une atteinte pulmonaire, beaucoup plus rarement une atteinte ganglionnaire isolée, et encore plus rarement d'autres localisations tissulaires au premier rang desquelles se situent les ostéites. Le diagnostic de la tuberculose repose sur l'isolement et la culture de la mycobactérie à partir de prélèvements respiratoires et de prélèvements de contenu gastrique obtenu par tubage gastrique qui est une méthode invasive inconfortable (El Khechine A. *et al*; 2009), à partir d'une biopsie exérèse ganglionnaire lorsqu'il s'agit d'une atteinte ganglionnaire isolée (Despierrez L. *et al*; 2012) et à partir d'une biopsie osseuse lorsqu'il s'agit d'une atteinte osseuse.

Les données récentes de la littérature montrent que seul un génotype particulier de *M. tuberculosis*, le génotype « Beijing » est responsable de tuberculose pulmonaire très contagieuse et résistante aux antituberculeux de première ligne (Hanekom et al. 2011). Seuls les patients infectés par une souche *M. tuberculosis* « Beijing » doivent donc être isolés en chambre d'isolement de classe 3, et leur entourage doit bénéficier du dépistage des cas secondaires, contrairement aux autres génotypes de *Mycobacterium tuberculosis*. Le génotypage « Beijing » n'est pas réalisé en routine diagnostique dans les laboratoires de microbiologie.

Le traitement de la tuberculose repose sur 6 mois de chimiothérapie utilisant une combinaison de 4 médicaments (rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pendant 2 mois, suivie par rifampicine et isoniazide pendant 4 mois) avec des taux de guérison d'environ 90%

35 Actuellement la tuberculose multirésistante est un obstacle au control de la tuberculose dans le  
36 monde, affectant principalement les jeunes adultes économiquement actifs et associées une  
37 mortalité élevée quelle que soit le statut vis-à-vis du VIH. Environ 480 000 personnes ont  
38 développé une tuberculose multirésistante en 2014 et 190 000 personnes en sont mortes (World  
39 Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 (WHO, 2015). La TB-MDR ne peut pas  
40 être traitée avec le traitement standard de 6 mois en première intention. Les patients atteints de  
41 tuberculose avec résistante à la rifampicine ou TB-MDR sont traités avec une combinaison  
42 différente de médicaments de deuxième ligne, pour une durée habituelle de 18 mois ou plus.

43 Ainsi, la durée du traitement est souvent associée à une mauvaise observance du patient, de  
44 plus certaines pratiques de prescription irrationnelles augmentent le risque de sélection de  
45 souches de *Mycobacterium tuberculosis* avec résistantes secondaire acquise. Depuis plusieurs  
46 années des études ont été conduites afin de réduire la durée des traitements TB-MDR en utilisant  
47 une combinaison de médicaments mieux tolérés. Récemment, un traitement standardisé <12  
48 mois a été utilisé dans un certain nombre de pays avec des résultats prometteurs. En mai 2016,  
49 sur la base de ces données, l'OMS a mis à jour ses lignes de traitement dans la TB-MDR en  
50 recommandant un traitement cours utilisant 7 molécules telles que : Kanamycin ; Moxifloxacinele  
51 Prothionamide ; Clofazimine ; Pyrazinamide ; Isoniazid ; Ethambutol pour une durée de 9-12 mois  
52 selon des critères précis ([http://www.who.int/gate1.inist.fr/tb/Short\\_MDR\\_regimen\\_factsheet.pdf](http://www.who.int/gate1.inist.fr/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf)).  
53 Etant donnée le délai entre le diagnostic et le résultat des antibiogrammes ainsi que l'expertise  
54 des laboratoires de microbiologie et la nécessité d'être équipé en NSBC 3 un patient peut être  
55 traité de façon inappropriée pendant des semaines. Afin d'optimiser le traitement de la  
56 tuberculose pulmonaire au moyen de molécules efficace bien tolérée et administrée per os notre  
57 étude a pour objectif démontrer qu'un traitement court par clofazimine + pyrazinamide ou  
58 minocycline+ pyrazinamide pendant 2 mois au moins aussi efficace que le traitement de référence  
59 dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

60

### 61 **3. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

#### 62 **3.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

##### 63 **Principal :**

64 L'objectif principal de cette étude est de démontrer que le traitement de la tuberculose  
65 pulmonaire pendant deux mois par clofazimine plus pyrazinamide plus mynocide plus  
66 sulfadiazine (Traitement Court Expérimental (TCE)) est au moins aussi efficace que le traitement  
67 pendant six mois par quadrithérapies (Traitement Long de référence (TLR)).

#### 68 **3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

69 Les objectifs secondaires de cette étude sont de :

- 70 - améliorer la compliance du traitement par la réduction de la durée du traitement.
- 71 - réduire le coût du traitement.

### 72 **4. TYPE D'ETUDE**

73 Etude de recherche biomédicale, monocentrique, interventionnelle ouverte avec randomisation,  
74 sur deux groupes parallèles avec un suivi prospectif, longitudinal jusqu'à M12.

75  
76 L'intervention consiste à administrer, parallèlement, à l'un des deux groupes de l'étude, un  
77 traitement expérimental (par clofazimine + pyrazinamide ou minocycline+ pyrazinamide) pendant  
78 2 mois), appelé TCE et à l'autre groupe, le traitement de référence pour la Tuberculose  
79 pulmonaire pendant 6 mois, appelé TLR, puis de comparer les efficacités respectives des deux  
80 approches de traitements sur chaque groupe.

81

### 82 **5. POPULATION DE L'ETUDE**

#### 83 **5.1. NOMBRE DE PATIENTS PREVUS**

84 Il est prévu d'inclure 70 patients dans cette étude.

##### 85 **Justification :**

86 Nous réalisons en moyenne 70 diagnostics de tuberculose au sein de l'APMH par an. Les  
87 diagnostics sont réalisés dans les services de maladies Infectieuses et Tropicales à l'IHU. Sur la  
88 base de cette file active il est prévu d'inclure 35 patients dans chaque bras.

89

90

91

## 5.2. CRITERES DE SELECTION

92

### 5.2.1. Critères d'inclusions

- 93 • Patient avec un diagnostic de tuberculose pulmonaire (examens microbiologiques « kit
- 94 mycobactérie »)
- 95 • Patient avec un diagnostic sensible à la Rifampicine (par biologie moléculaire à J0).
- 96 • Patient majeur ( $\geq 18$  ans).
- 97 • Patient ayant librement signé le consentement éclairé écrit.
- 98 • Patient affilié à un régime de la sécurité sociale.

99

### 5.2.2. Critères de non inclusion

- 100 • Patient avec un diagnostic de résistance ou multirésistance
- 101 • Patient mineur (âge  $<18$  ans) (L. 1121-7),
- 102 • Femme enceinte, parturiente ou allaitant (L. 1121-5),
- 103 • Patient majeur sous tutelle ou curatelle (L. 1121-8).
- 104 • Patient refusant de signer le formulaire de consentement éclairé.
- 105 • Patient privé de liberté, sous décision judiciaire (L. 1121-6),

106

## 5.3. CONSTITUTION DES GROUPES D'ETUDES

107 Chaque patient sera inclus dans un des deux bras selon un tirage au sort aléatoire (Cf  
108 paragraphe 11.1). Deux groupes, de 35 patients chacun, seront donc constitués pour chaque  
109 bras :

110 - Groupe Traitement Long de Référence (TLR), N = 35

111 - Groupe Traitement Court Expérimental (TCE), N = 35

## 112 6. CRITERES D'EVALUATION

### 113 6.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

114 Guérison clinique et microbiologique ( $\geq 3$  prélèvements d'expectoration ou selles négatifs par  
115 examen direct et par culture) 6 mois après la fin du traitement antituberculeux.

### 116 6.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

- 117 – Taux d'effets secondaires
- 118 – Coût lié à la durée d'hospitalisation en isolement (durée d'hospitalisation entre la date de prise  
119 en charge et la date d'apparition des 3 premières BAAR négatifs qui donnent l'autorisation de  
120 sortie).
- 121 – Observance du patient mesurée par les résultats d'examens de dosage médicamenteux dans  
122 le sang : pour les patients du bras TLR, dosage de la Rifampicine 1 fois/mois jusqu'à 6 mois ;  
123 pour les patients du bras TCE, dosage de la Minocycline à M1 et M2.

### 124 6.3. AUTRES VARIABLES RECUEILLIES

125 Les données permettant de décrire les caractéristiques des patients ou d'être prise en compte  
126 comme facteurs de confusions seront recueillies à l'aide d'interrogatoires fait au patient par le  
127 médecin et d'examens prescrits par le médecin :

- 128 - Données d'identification du patient : Nom, prénom, sexe, date de naissance,
- 129 - Histoire de la maladie : Service d'origine, date et nature des prélèvements à l'inclusion, image  
130 radiologique initiale, BAAR positif à l'examen initial, date de la 1<sup>ère</sup> suspicion de tuberculose ou  
131 du premier diagnostic.
- 132 - Antécédents médicaux,
- 133 - Antécédents thérapeutiques : traitement antérieur de tuberculose (oui – non)
- 134 - Observance du patient : mesurée à l'aide d'examen de dosage médicamenteux dans le sang
- 135 - Observance au traitement rapportée : par le patient (prise d'au moins de 80% du traitement).

- 136 - Données socio-économiques : catégorie socio-professionnelle, niveau de revenu, niveau  
137 d'étude, lieu de vie (domicile, foyer, ...), compréhension du français.
- 138 - Coût total de la prise en charge (hospitalisation, hospitalisation en isolement ; consultations,  
139 médicaments, examens).

## 140 7. DEROULEMENT DE L'ETUDE

### 141 7.1. LIEUX DE L'ETUDE

142 Les patients de l'étude seront inclus dans les services suivants de l'IHU Méditerranée Infection :

- 143 • Service MIT 1 (Prof P BROUQUI), IHU, AP-HM, Marseille.
- 144 • Service MIT 2 (Prof A STEIN), IHU, AP-HM, Marseille.
- 145 • Service MIT 3 (Prof P PAROLA) IHU, AP-HM, Marseille

146

147 Les examens microbiologiques de l'étude seront réalisés dans le laboratoire suivant :

- 148 • Laboratoire de Microbiologie ( [REDACTED] ), IHU, AP-HM, Marseille.

### 149 7.2. INCLUSION DU PATIENT

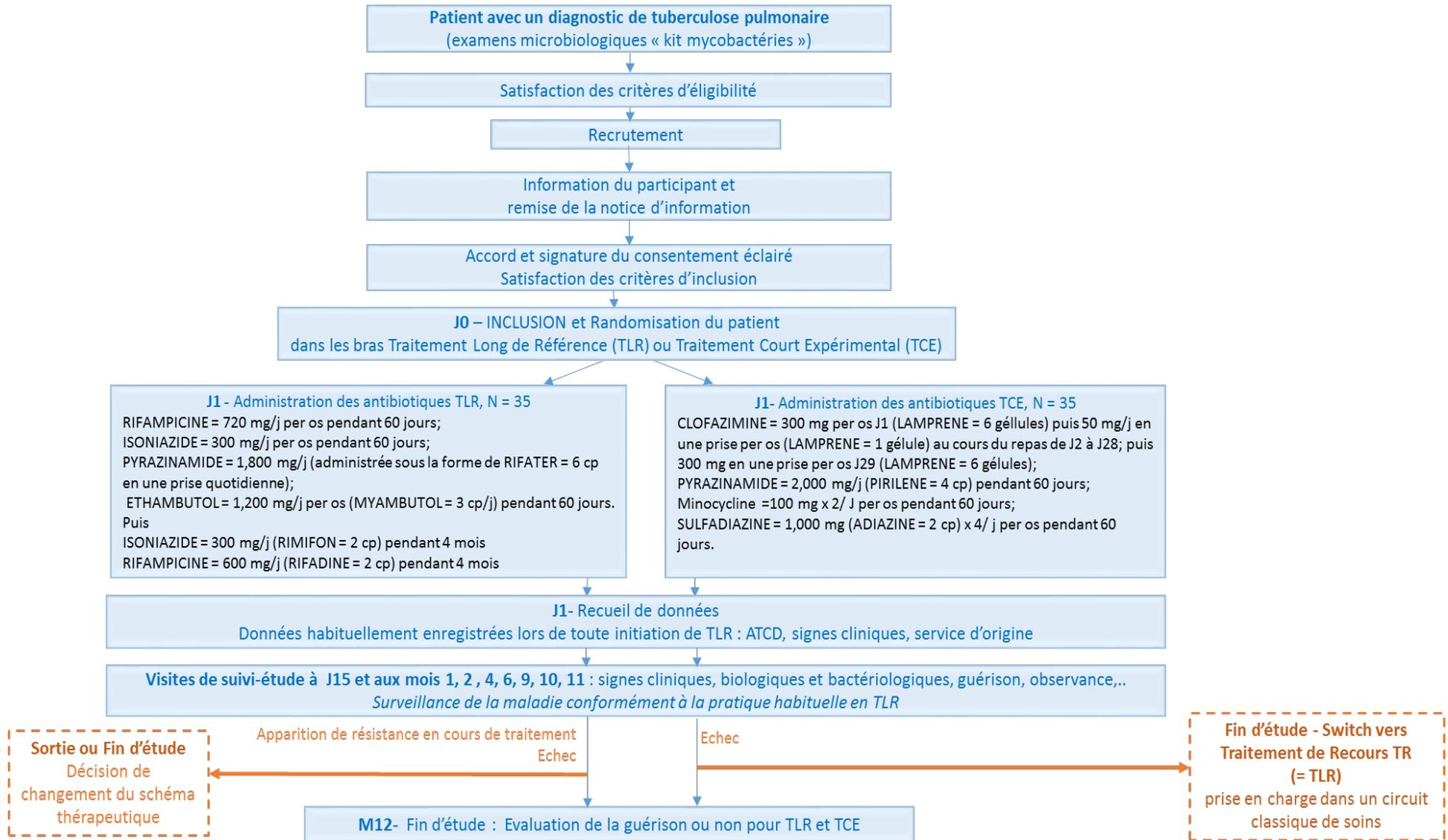
150 Dès lors que les examens microbiologiques du kit « mycobactérie » sont susceptibles d'être  
151 prescrits à un patient des 3 services ci-dessus cités, les critères d'éligibilité à l'étude seront  
152 vérifiés par le médecin investigateur. Si le patient est sélectionné, la présente étude sera  
153 expliquée au patient. Après lecture de la notice d'information et si le patient y consent, le  
154 formulaire de consentement éclairé sera signé en deux exemplaires par le patient et  
155 l'investigateur. Un exemplaire lui sera restitué, l'autre sera conservé par l'investigateur principal.

156 Une fois le patient inclus, un « kit mycobactéries » sera prélevé par un personnel infirmier. Les  
157 résultats des examens microbiologiques seront communiqués au médecin traitant selon les  
158 modalités de routine. Le cas échéant la prise en charge du patient sera discutée.

159 Le schéma de l'étude est présenté dans la figure 1 et le déroulement de l'étude dans le tableau 1.

160

161 **Figure 1 : Schéma de l'étude.**



	J0	J1	J15	M1	M2	M3	M4 à M5	M6	M7 et M8	M9	M10 et M11	M12
Bras TLR N = 35	V. Pré-inclusion	V. Inclusion	V. Suivi	V. Suivi	V. Suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de Suivi	V. Fin de traitement	V. Mensuelles de suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de Suivi	V. Fin d'Etude
	Revue des critères d'éligibilité	Consentement Randomisation Initiation du traitement +/- isolement	Examens A, B, C	Examens A, B, C, D	Examens A, B, C, D, F	Examens A, B, C, D	Examens A, B, C, D	Examens A, B, C, D, F	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C
Bras TCE N = 35	Recrutement	Recueil des données de base: <input type="checkbox"/> Image radiologique initiale ; <input type="checkbox"/> BAAR positif; <input type="checkbox"/> Histoire de la maladie ; <input type="checkbox"/> Antécédents <input type="checkbox"/> Mode de vie,...			Recueil de la date de fin d'isolement	Recueil de la date de fin d'isolement	Suivi des cultures M2	Suivi des cultures M3 et M4	Suivi des cultures M5	Suivi des cultures M6 et M7	Suivi des cultures M8	Suivi des cultures M9 et M10
	Information			V. Suivi	V. Fin de traitement	V. Suivi	V. Mensuelles de suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de suivi	V. Suivi	V. Mensuelles de suivi	Evaluation de la guérison◊
				Examens A, B, C, E	Examens A, B, C, E, F	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	Examens A, B, C	
				Recueil de la date de fin d'isolement	Recueil de la date de fin d'isolement	Suivi des cultures M2 si échec*, fin d'étude + switch vers TR	Suivi des cultures M3 et M4 si échec*, fin d'étude + switch vers TR	Suivi des cultures M5 si échec*, fin d'étude + switch vers TR	Suivi des cultures M6 et M7 si échec*, fin d'étude + switch vers TR	Suivi des cultures M8 (= 6 mois après fin traitement) si absence de guérison◊, fin d'étude + switch vers TR	Suivi des cultures M9 et M10, si absence de guérison◊, fin d'étude + switch vers TR	
Evènements indésirables graves liés à l'étude : A déclarer au promoteur dans un délai de 24h (jour ouvré suivant) + sortie d'étude												

TLR : Traitement Long de Référence ; TCE : Traitement Court Expérimental ; TR : Traitement de Recours qui correspond au TLR

Examens	Codes
Clinique	A
Bilan biologique standard	B
3 prélèvements de produits d'expectoration et/ou de selles : examen direct et culture	C
Dosage de la Rifampicine	D
Dosage de la Minocycline	E
Radiologique	F

\*Echec = un examen direct ou de culture de produits d'expectorations et/ou de selles avec BAAR positif sur les prélèvements effectués au 4<sup>ème</sup> mois après la mise sous traitement TLR et ceux effectués au 2<sup>ème</sup> mois de mise sous traitement TCE. Dans les deux groupes d'étude, la surveillance d'un échec de traitement par des examens direct et de culture de produits d'expectorations et/ ou de selles sont réalisés mensuellement jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement.

◊ Guérison clinique et microbiologique = au moins 3 prélèvements de produits d'expectorations ou selles avec BAAR négatif par examen direct et culture, 6 mois après la fin du traitement antituberculeux.

### 7.3. VISITES DE L'ETUDE

Une première visite sera nécessaire à l'inclusion du patient. Cette visite aura lieu dans les services de MIT chez tous les patients hospitalisés pour suspicion de tuberculose pulmonaire confirmée par un diagnostic microbiologique (J0).

Une visite quotidienne sera assurée pendant la durée de l'hospitalisation jugée nécessaire par le médecin titulaire en charge du patient.

Une visite médicale au minimum mensuelle sera assurée en consultation à la sortie de l'hospitalisation et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement antituberculeux (Tableau 1). Chaque consultation donnera lieu au prélèvement d'un « kit mycobactéries ».

Quelque soit le traitement antituberculeux (court ou long de référence), la durée totale de prise en charge (hospitalisation initiale puis suivi en consultations) sera de 12 mois.

### 7.4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Notre stratégie diagnostique comportera les examens microbiologiques suivants :

Isolement et culture de la mycobactérie : L'identification de la mycobactérie sera faite par des méthodes phénotypiques telles que le MALDI-TOF (El Khechine A. *et al.* 2011) ou génétiques par analyse du gène 16S ARN ribosomal, du gène hsp65 et du gène rpoB (Adekambi T. *et al.* 2003 ; Ben Salah I. *et al.* 2008) par une méthode appropriée qui peut être l'hybridation sur un support solide, un PCR en temps-réel et le séquençage de la cible moléculaire. L'isolement et la culture permettent également de réaliser des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments antibiotiques comportant les antituberculeux, et de détecter des mutations génétiques associées à la résistance à certains antituberculeux tels que la rifampicine ou l'isoniazide notamment pour dépister les souches de *M. tuberculosis* multi-résistantes (Cohen-Bactrie S. *et al.* 2011 ; Ben Kahla

I. et al ; 2011). L'isolement, la culture, les différents tests phénotypiques et génétiques cités sont réalisés en routine dans la plupart des laboratoires et en particulier dans le Laboratoire de Référence des Mycobactéries de Méditerranée Infection et font partie du diagnostic de routine dans ces laboratoires.

### 7.5. PRISE EN CHARGE

- Dès la confirmation microbiologique du diagnostic de tuberculose pulmonaire à *Mycobacterium tuberculosis*, la prise en charge, selon les recommandations actuelles, est la suivante : isolement strict du patient (jusqu'à la fin de la période de contagiosité), dépistage systématique de l'entourage.
- Après avoir expliqué le protocole, il sera demandé au patient s'il est d'accord pour y participer ou non ; et de signer le consentement éclairé.
- Ensuite, le patient sera randomisé (cf paragraphe 11.1) dans l'un des deux groupes d'étude (TLR ou TCE).
- L'une ou l'autre des deux approches de traitements sera identifiée et les médicaments administrés.
- Le patient ainsi que son médecin auront connaissance dans quel bras de l'étude celui-ci participe.

Les deux bras du protocole sont :

- Bras 1 : Traitement Antituberculeux Long de Référence → Groupe TLR.
- Bras 2 : Traitement Court Expérimental → Groupe TCE.

Le TLR comporte pour une durée totale de 6 mois une association orale de :

RIFAMPICINE = 720 mg/j per os pendant 60 jours ;

Et

ISONIAZIDE = 300 mg/j per os pendant 60 jours ;

Et

PYRAZINAMIDE = 1.800 mg/j (administrée sous la forme de RIFATER = 6 cp en une prise quotidienne) ;

Et

ETHAMBUTOL = 1.200 mg/j per os (MYAMBUTOL = 3 cp / J) pendant 60 jours ;

Puis

ISONIAZIDE = 300 mg/j (RIMIFON = 2 cp) pendant 4 mois ;

Et

RIFAMPICINE = 600 mg/j (RIFADINE = 2 cp) pendant 4 mois.

Le TCE comporte pour une durée totale de 60 jours une association orale de :

CLOFAZIMINE = 300 mg per os J1 (LAMPRENE = 6 gélules) puis 50 mg / j en une prise per os (LAMPRENE = 1 gélule) au cours du repas de J2 à J28; puis 300 mg en une prise per os J29 (LAMPRENE = 6 gélules) ;

Et

PYRAZINAMIDE = 2.000 mg/j (PIRILENE = 4 cp) pendant 60 jours ;

Et

MINOCYCLINE = 100 mg X 2 / j per os pendant 60 jours

Et

SULFADIAZINE = 1.000 mg (ADIAZINE = 2 cp) X 4 / j per os pendant 60 jours.

- À tout moment, le médecin en charge du patient peut décider de sortir le patient du protocole. Egalement, le protocole sera immédiatement arrêté dès qu'une différence significative entre les deux bras est observée, y compris avant la fin théorique des inclusions.

## **8. Aspects pharmaceutiques**

Le dispositif législatif et réglementaire encadrant les recherches impliquant la personne humaine interventionnelles nécessitant l'administration de médicaments expérimentaux est fixé par la loi Jardé et ses différents décrets d'application en vigueur.

La gestion et la supervision du circuit du médicament expérimental seront assurées au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur de l'AP-HM par les pharmaciens associés au projet de l'Unité d'expertise pharmaceutique et recherche clinique. Un étiquetage spécifique du conditionnement secondaire de chacun des médicaments expérimentaux sera également réalisé conformément à la réglementation en vigueur et est proposé en annexe.

Après randomisation, les médicaments expérimentaux seront dispensés par la pharmacie du centre investigateur autorisé. Les patients recevront une quantité suffisante de médicaments expérimentaux pour une administration à domicile sur la durée de dispensation prévue.

Les patients seront conviés à retourner tous les médicaments expérimentaux usagés et inutilisés, y compris les plaquettes alvéolées vides afin de vérifier la compliance qui sera tracée, à chaque visite et en fin d'étude.

## **9. DUREE DE L'ETUDE**

### **9.1. DUREE DE PARTICIPATION D'UN PATIENT A L'ETUDE**

La durée de participation d'un patient à l'étude sera de 12 mois.

### **9.2. FIN ET SORTIE DE L'ETUDE**

La fin d'étude du patient est marquée par :

- Une guérison du patient après 12 mois du début du traitement.
- Un échec de traitement avant 12 mois du début du traitement.
- Perte de vue, décès

La sortie d'étude du patient est marquée par :

- Critères d'exclusion apparus après l'inclusion : apparition de résistance en cours de traitement, pour le groupe du bras TLR.
- Violation ou déviation de protocole
- Retrait de consentement

### 9.3. DUREE DE LA PERIODE D'INCLUSION

La période d'inclusion des patients à l'étude sera de 2,5 ans.

### 9.4. DUREE TOTALE DE L'ETUDE

La durée totale de l'étude sera donc de 3,5 ans.

## 10. VIGILANCE

### Evénement Indésirable (EI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

L'intensité des événements sera estimée selon la classification NCI-CTC version 5.0 (toxicité de grade 1 à 5).

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

- Légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient
- Modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient
- Sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient
- Très Sévère (grade 4) : menace le pronostic vital

- Décès (grade 5)

Les effets indésirables liés à la participation du patient à l'étude sont :

## 10.1. DEFINITIONS

### 10.1.1. Définition d'un événement indésirable grave (EIG)

- Un Evénement Indésirable Grave est un événement :
- dont l'évolution est fatale,
- ou qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave »
- ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur
- ou encore un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités.

### *Effet Indésirable d'un médicament expérimental (EI)*

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

### *Effet indésirable inattendu*

Tout effet indésirable du médicament expérimental dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence : Résumé des Caractéristiques du Produit ou Brochure pour l'Investigateur.

## 10.2. RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR

Tous les événements indésirables doivent être recherchés, rapportés et enregistrés, traités et évalués de la première visite (inclusion J0) jusqu'à à la fin de l'étude et à tout moment si l'investigateur en a connaissance et si l'investigateur estime qu'il y a un lien de causalité entre l'évènement et la recherche, et jusqu'à leur résolution. Les événements indésirables sont recueillis :

- lors des examens cliniques, biologiques ou autres prévus et par un interrogatoire systématique par l'investigateur ;
- par notification spontanée par les participants, qui seront informés de la nécessité de contacter le médecin investigateur en cas d'événement indésirable.

Tous les événements indésirables seront notés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation.

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

L'investigateur doit notifier au promoteur, **sans délai**, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai (Art 1123-49).(Formulaires de déclaration en annexe du protocole)

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement, en donner si possible **le diagnostic médical** et établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et/ou les traitements associés et/ou la recherche.

La déclaration est transmise au promoteur à l'aide du **formulaire** de déclaration d'événement indésirable grave daté et signé, situé en annexe du cahier d'observation ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du patient.

L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les 8 jours suivant la première déclaration.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai et informer le promoteur de l'évolution de l'EIG.

La notification peut se faire par mail ou par fax au promoteur à l'aide du formulaire de déclaration d'événements indésirables graves dûment complétée qui se trouve dans le cahier d'observation et dans le classeur investigateur et ce à :

<p>Direction de la Recherche Santé AP-HM 80, rue Brochier, 13354 Marseille Cedex 05 Téléphone : [REDACTED]. Télécopie : [REDACTED] <a href="mailto:PV.DRCI@ap-hm.fr">PV.DRCI@ap-hm.fr</a></p>
---

### 10.2.3 Evaluation de la causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables graves avec le(s) médicament(s) expérimental (aux), le(s) comparateur(s), les éventuels traitements associés et la recherche. Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le

promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

#### 10.2.4 Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- jusqu'à 90j après la dernière visite de chaque patient inclus, si l'investigateur en a connaissance et si l'investigateur estime qu'il y a un lien de causalité entre l'évènement et la recherche

### 10.3. Responsabilités du promoteur (Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine)

Le promoteur doit évaluer le lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et les traitements associés et la recherche.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence (Résumé des Caractéristiques du Produit ou Brochure pour l'Investigateur)

Il déclare dans les délais réglementaires tous les Effets Indésirables Graves et Inattendus (EIGI) à l'EMA (saisie Eudravigilance, base de données de pharmacovigilance Européenne), aux Autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés et informe les investigateurs selon une périodicité adaptée à la recherche.

La déclaration réglementaire est faite :

- Sans délai pour les Effets Indésirables Graves Inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital (Décret d'application de la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la

personne humaine). Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

- Dans un délai de 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental.

### 10.3.2 Déclaration des Faits nouveaux de sécurité

Il déclare également aux autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés, sans délai, tout fait nouveau de sécurité.

### 10.3.3 Rapport annuel de sécurité

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par les Autorités de Santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- la liste de l'ensemble des événements indésirables graves dont ceux susceptibles d'être lié(s) au(x) médicament(s) expérimental (aux) de l'essai (effets indésirables graves attendus et inattendus) .
- une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation.

Ce rapport est envoyé aux Autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

### . 10.4. **Comité Indépendant de Surveillance**

Cette étude nécessite l'intervention d'un tel Comité.

Préciser :

- nombre d'experts : 1 méthodologiste, 2 cliniciens (infectiologues) : indépendants de l'étude

Le CIS se réunira 6 mois après le début de l'étude pour évaluer l'efficacité du traitement expérimental et émettre un avis sur la poursuite de l'étude

## **11. RECUEIL ET MONITORAGE DES DONNEES**

### **11.1. RECUEIL DES DONNEES**

Les données concernant l'étude sont enregistrées sur le bon de prélèvement fourni et contenu dans le kit tuberculose. Un bon de laboratoire sera fourni pour chaque patient de l'étude. Si une information n'est pas disponible ou non applicable, il pourra inscrire "N.D." ou "N.A." dans la case appropriée.

Les résultats microbiologiques pour chaque patient seront enregistrés et archivés dans le système informatique ( [REDACTED] ) de l'APHM autorisé par la CNIL.

Une saisie informatique des bons de laboratoire sera réalisée par un ARC de l'équipe investigatrice. Pour préserver l'anonymat, les bons de laboratoires seront anonymisés avant d'être saisis par informatique. Chaque sujet sera identifié par un numéro de sujet attribué de façon aléatoire.

### **11.2. MONITORAGE DES DONNEES**

Le monitoring des bons de laboratoires sera effectué par l'ARC du promoteur, qui sera tenu au secret professionnel. Le monitoring consiste en un contrôle de la qualité des données inscrites sur le bon de laboratoire. L'ARC n'a pas l'autorisation d'écrire sur les bons de laboratoire.

Les visites de monitoring auront lieu selon un rythme qui permettra au mieux d'assurer un bon suivi de l'étude. L'investigateur s'engage à laisser à disposition les bons de laboratoire des patients (dossiers sources) pour ces visites. L'investigateur s'engage également à libérer le temps nécessaire pour le bon déroulement du monitoring, dont la date aura été fixée en fonction de ses disponibilités et de celles de l'ARC.

## 12. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique sera effectuée par un membre de l'UF Biostatistiques et Méthodologie de la recherche clinique et Epidémiologique, I.H.U (Dr [REDACTED]).

### 12.1. GENERAL

La méthode de randomisation appliquée sera la méthode « minimisation » (randomisation dynamique). Un algorithme informatique permettra le calcul, pour chaque patient inclus, en temps réel l'attribution du groupe garantissant le meilleur équilibre possible entre les groupes en tenant compte des patients déjà randomisés.

Une description des caractéristiques des patients sera réalisée à l'aide d'estimateurs habituels (moyenne, variance, médiane, étendue, pourcentage) en fonction du type de variables étudiées.

### 12.2. OBJECTIF PRINCIPAL

Le nombre de patients guéris (guérison clinique et microbiologique ( $\geq 3$  prélèvements d'expectoration ou selles négatifs par examen direct et par culture, 6 mois après la fin du traitement antituberculeux) sera mesuré au fur et à mesure du déroulement de l'étude par le médecin et l'ARC-Data-manager de l'équipe investigatrice.

Le pourcentage de patients guéris sera estimé à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels globalement et selon les caractéristiques des patients.

Le biostatisticien exécutera les modèles statistiques uni-variés et multivariés pour comparer les taux de guérison selon le traitement des groupes d'étude. Les tests statistiques de comparaison de pourcentages (Khi2 puis T asymptotique d'égalité de deux proportions), seront utilisés pour identifier une différence ou bien une équivalence des taux de guérison selon les deux approches de traitement (TLR ou TCE). Les potentiels facteurs de confusions (âge, observance, antécédents cliniques et thérapeutiques, niveau socioéconomique...) seront pris en compte à l'aide d'une analyse stratifiée ou à l'aide de modèles de régressions multivariées. Un risque alpha de 5 % sera considéré lors des tests de comparaison et de l'estimation par intervalle.

### 12.3. OBJECTIFS SECONDAIRES

Le délai moyen de la durée d'isolement du patient, le nombre d'effets indésirables, le coût moyen de l'hospitalisation directement liée à l'isolement du patient et la fréquence de non observance seront comparés entre les deux traitements (TLR et TCE), à l'aide de tests de comparaisons de moyennes ou de pourcentages paramétriques (non-paramétriques si les conditions d'applications ne sont pas respectées).

Les différences retrouvées prendront en compte les caractéristiques des patients (âge, observance, antécédents cliniques et thérapeutiques, niveau socioéconomique...).

Un risque alpha de 5 % sera considéré lors des tests de comparaison et de l'estimation par intervalle.

## 13. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

### 13.1. CADRE ETHIQUE & REGLEMENTAIRE

Le promoteur de ce projet est représenté par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Une veille réglementaire sera réalisée par le Promoteur. Il soumettra le projet aux autorités responsables pour approbation.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une recherche interventionnelle, impliquant la personne humaine (catégorie 1), au sens de l'article L.1121-1 alinéa 1 du code de la sante publique qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Il est soumis au nouveau dispositif réglementaire qui s'applique aux recherches « impliquant la personne humaine », à savoir La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé) telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, et ses décrets d'application.

Ainsi qu'au règlement n° 2016/679, dit règlement général sur la protection des données (RGPD), texte de référence en matière de protection des données à caractère personnel, rentré en vigueur le 25 mai 2018.

A ce titre, elle fera l'objet d'une demande d'avis favorable auprès d'un Comité de Protection des Personnes, et d'une demande d'autorisation auprès de l'Autorité Compétente représentée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé.

Une notice d'information sera distribuée aux patients et un consentement éclairé sera recueilli. Ils seront rédigés conformément aux recommandations réglementaires, rappelant notamment

l'objectif de l'étude, les bénéfices et les risques liés à cette étude, le déroulement de l'étude et l'ensemble des dispositions légales auquel les patients ont droit.

#### Loi informatique et libertés

Les données recueillies lors de l'étude font l'objet d'un traitement informatisé et conformément à la loi "Informatique et Libertés" n°78-17 du 6 janvier 1978 (article 40), ces données ne seront transmises qu'au promoteur et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité.

Concernant le traitement informatisé des données relatives à ce projet, qui a pour finalité la recherche dans le domaine de la santé, il entre dans le cadre d'exigences législatives, en particulier la loi du 9 août 2004 et portera uniquement sur des données ne permettant pas une identification directe ou indirecte des personnes concernées. Il sera réalisé conformément à la méthodologie de référence homologuée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés et établie en concertation avec le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, élaborée dans le but de simplifier les formalités (Délibération n°2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016. Méthodologie de référence MR-001).

Le personnel médical et non médical impliqué dans cette recherche est soumis au secret médical et professionnel vis-à-vis des données recueillies au cours de l'étude sur les patients. Les informations recueillies auprès des patients resteront strictement confidentielles. Elles seront conservées sous un format papier à l'intérieur d'un local fermant à clé. Elles seront saisies sur un support informatique et bénéficieront d'un traitement automatisé. Ce traitement informatisé ne permettra pas l'identification directe ni indirecte des sujets. L'ensemble de ces données ne pourra être consulté que par l'investigateur principal et les représentants du Promoteur, ou encore être communiqué aux Autorités Sanitaires Habilitées si nécessaire. Les sujets peuvent accéder à leur fiche informatique en faisant la demande auprès d'un médecin du centre.

#### Archivage des données

L'investigateur devra conserver tous les documents concernant l'étude (documents source, formulaires de consentement éclairé signés...) pour une durée de 15 ans à partir de la date de signature du rapport final de l'étude.

## 13.2. **BALANCE BENEFICES - RISQUES**

### 13.2.1. *Bénéfice*

Il n'y a pas de bénéfice direct attendu pour le patient. Toutefois le bénéfice escompté pour les futurs patients et pour la collectivité est le raccourcissement de la durée de traitement de la tuberculose pulmonaire par voie orale. Le bénéfice attendu est une augmentation du taux de guérison liée à l'augmentation de l'observance du fait du raccourcissement et de la diminution des effets secondaires. Ce bénéfice est attendu, notamment, dans les pays en voie de développement et rentrera dans une stratégie globale de lutte contre la tuberculose.

### 13.2.2. *Risque*

Le risque pour les patients participant à cette étude est connu et donc maîtrisé. En effet, les différents médicaments ainsi que leur combinaison sont utilisés en thérapeutique humaine depuis plus de 30 ans. Plus particulièrement, le traitement court a déjà été prescrit et suivi par les médecins cliniciens participant à ce projet (Brouqui P. et al., 2013). La maîtrise du risque est garantie par le protocole de suivi thérapeutique ; ainsi que par la possibilité laissée au médecin en charge du patient, de sortir à tout moment le patient du protocole et de connaître dans ce cas, le bras dans lequel le patient avait été inclus.

### 13.2.3. *Informations et consentement*

En accord avec les recommandations de la Déclaration d'Helsinki, chaque sujet devra être informé, préalablement à toute procédure, sur les buts, les méthodes, les risques et bénéfices et les contraintes de l'essai, ainsi que sur son droit de se retirer de l'essai à tout moment. Le document d'information destiné aux participants de l'étude comprend l'ensemble des éléments définis par la Loi de Santé Publique du 9 août 2004, et est écrit de façon simple, dans un langage compréhensible pour le sujet. (Cf. Annexe 1). Les sujets devront donner leur consentement libre, éclairé et écrit avant leur inclusion dans l'étude. Deux exemplaires de la notice d'information – consentement seront paraphés et signés par le sujet et l'investigateur. Un exemplaire sera conservé par l'investigateur, un exemplaire sera conservé par le sujet. Le document d'information et le formulaire de recueil de consentement éclairé (Annexes 1 et 2) doivent être associés sur un

même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée aux participants à la recherche.

### 13.3. **AUTORITE COMPETENTE**

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur demande l'autorisation à l'autorité compétente : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

### 13.4. **COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP)**

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des CPP compétent pour le lieu où l'investigateur principal exerce son activité. La demande d'avis du projet de recherche biomédicale est adressée au comité par le promoteur. Les demandes de modification substantielles des projets initiaux sont également adressées par le promoteur au CPP pour avis.

### 13.5. **CNIL ET CCTIRS**

La simplification administrative apportée par la décision CNIL de janvier 2006 (JO du 19 février 2006) sur les « Méthodologies de référence » s'applique ici dans le cas des recherches biomédicales. Il s'agit en effet d'une simple déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR001.

### 13.6. **PROPRIETE ET CARACTERE ANONYME DES DONNEES**

L'investigateur s'engage pour lui-même, et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'étude, à garantir la confidentialité de toutes les informations fournies par le promoteur jusqu'à la publication des résultats. Cette obligation de confidentialité ne s'appliquera

pas aux renseignements que l'investigateur sera amené à communiquer aux patients dans le cadre de leur participation à l'étude, ni aux informations déjà publiées.

Néanmoins conformément à l'article R5121-13 du Code de la Santé Publique, le promoteur et l'investigateur pourront donner des informations relatives à l'étude :

- Au ministre chargé de la Santé,
- Aux médecins inspecteurs de Santé Publique,
- Aux Pharmaciens inspecteurs de Santé Publique,
- Aux Inspecteurs de l'AFSSAPS.

### 13.7. **RESPONSABILITES DU PROMOTEUR**

Le promoteur de l'étude est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche biomédicale sur l'être humain, en assure la gestion, et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du promoteur sont :

- L'obligation de souscription d'une assurance de responsabilité civile,
- La demande d'avis du projet initial et des amendements substantiels auprès du CPP,
- La déclaration du projet initial et des amendements substantiels auprès de l'autorité compétente,
- L'information de l'étude au directeur d'établissement, aux investigateurs, au pharmacien
- La rédaction d'un rapport final de l'étude,
- L'information des résultats de l'étude à la demande des participants à la recherche,
- L'archivage des documents essentiels de l'étude dans le classeur « Promoteur » pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

### 13.8. **RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS**

Les investigateurs, dans chaque établissement concerné, s'engagent à conduire l'étude conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente. Les investigateurs ne doivent apporter aucune modification au protocole sans que le CPP ait donné son avis favorable et l'autorité compétente son autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal de chaque établissement concerné :

- De fournir au promoteur son CV ainsi que ceux des investigateurs de l'établissement,
- D'identifier les membres de son équipe qui participe à l'étude et de définir leurs responsabilités,
- D'assurer le recrutement des patients après autorisation.

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- De recueillir le consentement éclairé, daté et signé personnellement par le participant à la recherche et par le médecin avant toute procédure de sélection spécifique à l'étude,
- De compléter les bons de laboratoire pour chaque patient inclus dans l'étude et de laisser à l'assistant de recherche clinique (ARC) mandaté, un accès direct aux documents-sources, afin que ce dernier puisse valider les données du bon de laboratoire,
- De dater, corriger et signer les corrections des bons de laboratoires pour chaque patient inclus dans l'étude,
- D'accepter, le cas échéant, les visites des auditeurs mandatés, ou des inspecteurs des autorités de tutelle,
- De détenir en lieu sûr toute la documentation relative à l'étude (protocole, consentements, etc.) ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, etc.) qui est considérée comme confidentielle.

#### **14. REGLES DE PUBLICATION**

Toutes les informations résultant de cette étude sont considérées comme confidentielles au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'étude soit achevés. Toute publication, abstract ou présentation comprenant les résultats de l'étude doivent être soumis pour approbation à l'investigateur coordonnateur. Les auteurs seront cités en fonction de leur implication dans le protocole. Toute publication sera décidée de façon collégiale et consensuelle. L'ensemble des participants sera cité dans les remerciements, tout comme l'ensemble des aides financières ayant permis la réalisation de l'étude.

**15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Ben Kahla I, Marzouk M, Henry M, Bedotto M, Cohen-Bacrie S, Ben Selma W, Boukadida J, Drancourt M. Molecular characterisation of isoniazid- and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Tunisia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Dec;15(12):1685-8.
2. Brouqui P, Aubry C, Million M, Drancourt M, Raoult D. Totally resistant tuberculosis: will antileprosy drugs be helpful? *Int J Antimicrob Agents*. 2013 ; 42:584-5.
3. Despierres L, Cohen-Bacrie S, Richet H, Drancourt M. Diversity of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* mycobacteria causing lymphadenitis, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jul;31(7):1373-9.
4. Kahla IB, Henry M, Boukadida J, Drancourt M. Pyrosequencing assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex species. *BMC Res Notes*. 2011 Oct 19;4(1):423.
5. Cohen-Bacrie S, David M, Stremmer N, Dubus JC, Rolain JM, Drancourt M. *Mycobacterium chimaera* pulmonary infection complicating cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2011 Sep 22;5:473.
6. El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One*. 2011;6(9):e24720.
7. El Khéchine A, Drancourt M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. *Med Mal Infect*. 2011 Oct;41(10):509-17.
8. Cohen-Bacrie S, Ben Kahla I, Botelho-Nevers E, Million M, Parola P, Brouqui P, Drancourt M. Imported extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype, Marseilles, France, 2011. *Euro Surveill*. 2011 Apr 21;16(16).
9. Thibeaut S, Levy PY, Pelletier ML, Drancourt M. *Mycobacterium conceptionense* infection after breast implant surgery, France. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jul;16(7):1180-1.
10. Djelouadji Z, Henry M, Bachtarzi A, Foselle N, Raoult D, Drancourt M. Pyrosequencing identification of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing. *BMC Res Notes*. 2009 Dec 2;2:239.

11. Cayrou C, Turenne C, Behr MA, Drancourt M. Genotyping of *Mycobacterium avium* complex organisms using multispacer sequence typing. *Microbiology*. 2010 Mar;156(Pt 3):687-94.
12. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, Bellis G, Vibet MA, Le Roux E, Lemonnier L, Gutierrez C, Vincent V, Fauroux B, Rottman M, Guillemot D, Gaillard JL; Jean-Louis Herrmann for the OMA Group. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in france. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4124-8.
13. Ben Salah I, Cayrou C, Raoult D, Drancourt M. *Mycobacterium marseillense* sp. nov., *Mycobacterium timonense* sp. nov. and *Mycobacterium bouchedurhonense* sp. nov., members of the *Mycobacterium avium* complex. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2009 Nov;59(Pt 11):2803-8.
14. El Khéchine A, Henry M, Raoult D, Drancourt M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in the stools of patients with pulmonary tuberculosis. *Microbiology*. 2009 Jul;155(Pt 7):2384-9.
15. Vuorenmaa K, Ben Salah I, Barlogis V, Chambost H, Drancourt M. *Mycobacterium colombiense* and pseudotuberculous lymphadenopathy. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:619-20.
16. Djelouadji Z, Orehek J, Drancourt M. Rapid detection of laboratory cross-contamination with *Mycobacterium tuberculosis* using multispacer sequence typing. *BMC Microbiol*. 2009 Mar 3;9:47.
17. Adékambi T, Drancourt M. *Mycobacterium bolletii* respiratory infections. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb;15(2):302-5.
18. Badiaga S, Richet H, Azas P, Zandotti C, Rey F, Charrel R, Benabdelkader el-H, Drancourt M, Raoult D, Brouqui P. Contribution of a shelter-based survey for screening respiratory diseases in the homeless. *Eur J Public Health*. 2009 Apr;19(2):157-60.
19. Ben Salah I, Adékambi T, Raoult D, Drancourt M. *rpoB* sequence-based identification of *Mycobacterium avium* complex species. *Microbiology*. 2008;154(Pt 12):3715-23.
20. Toro A, Adekambi T, Cheynet F, Fournier PE, Drancourt M. *Mycobacterium setense* infection in humans. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1330-2.

21. Djelouadji Z, Raoult D, Daffé M, Drancourt M. A single-step sequencing method for the identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex species. PLoS Negl Trop Dis. 2008 Jun 18;2(6):e253.
22. Djelouadji Z, Arnold C, Gharbia S, Raoult D, Drancourt M. Multispacer sequence typing for *Mycobacterium tuberculosis* genotyping. PLoS One. 2008 Jun 18;3(6):e2433.
23. Drancourt M, Raoult D. Cost-effectiveness of blood agar for isolation of mycobacteria. PLoS Negl Trop Dis. 2007 Nov 28;1(2):e83.
24. Adékambi T, Raoult D, Drancourt M. *Mycobacterium barrassiae* sp. nov., a *Mycobacterium moriokaense* group species associated with chronic pneumonia. J Clin Microbiol. 2006;44(10):3493-8.
25. Djelouagji Z, Drancourt M. Inactivation of cultured *Mycobacterium tuberculosis* organisms prior to DNA extraction. J Clin Microbiol. 2006;44:1594-5.
26. Adékambi T, Stein A, Carvajal J, Raoult D, Drancourt M. Description of *Mycobacterium conceptionense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a posttraumatic osteitis inflammation. J Clin Microbiol. 2006;44:1268-73.
27. Adékambi T, Foucault C, La Scola B, Drancourt M. Report of two fatal cases of *Mycobacterium mucogenicum* central nervous system infection in immunocompetent patients. J Clin Microbiol. 2006;44:837-40.
28. Adékambi T, Berger P, Raoult D, Drancourt M. *rpoB* gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2006;56(Pt 1):133-43.
29. Adékambi T, Drancourt M. Isolation of *Mycobacterium septicum* from the sputum of a patient suffering from hemoptoic pneumonia. Res Microbiol. 2006;157:466-70.
30. Gouriet F, Fenollar F, Patrice JY, Drancourt M, Raoult D. Use of shell-vial cell culture assay for isolation of bacteria from clinical specimens: 13 years of experience. J Clin Microbiol. 2005;43:4993-5002.

31. Adékambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G, Gevaudan MJ, La Scola B, Raoult D, Drancourt M. Amoebal coculture of "*Mycobacterium massiliense*" sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5493-501.
32. Adékambi T, Drancourt M. Dissection of phylogenetic relationships among 19 rapidly growing *Mycobacterium* species by 16S rRNA, hsp65, sodA, recA and rpoB gene sequencing. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 6):2095-105.
33. Berger P, Lepidi H, Drogoul-Vey MP, Poizot-Martin I, Drancourt M. *Mycobacterium avium* brain abscess at the initiation of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:142-4.
34. Adékambi T, Colson P, Drancourt M. rpoB-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5699-708.
35. Drancourt M, Carrieri P, Gévaudan MJ, Raoult D. Blood agar and *Mycobacterium tuberculosis*: the end of a dogma. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1710-1.
36. Drancourt M, Jarlier V, Raoult D. The environmental pathogen *Mycobacterium ulcerans* grows in amphibian cells at low temperatures. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68:6403-4.
37. Fournier PE, Drancourt M, Lepidi H, Gevaudan MJ, Raoult D. Isolation of mycobacteria from clinical samples using the centrifugation-shell vial technique. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Jan;19(1):69-70.
38. Jacomo V, Musso D, Gevaudan MJ, Drancourt M. Isolation of blood-borne *Mycobacterium avium* by using the nonradioactive BACTEC 9000 MB system and comparison with a solid-culture system. *J Clin Microbiol.* 1998;36:3703-6.
39. Browne SK, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.* 2012;367:725-34.
40. Hanekom M, Gey van Pittius NC, McEvoy C, Victor TC, Van Helden PD, Warren RM. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a template for success. *Tuberculosis (Edinb).* 2011;91:510-23.

41. Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, Musoke P, Cooke RP, Parry CM, Coulter JB.  
Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child.  
2007;92:693-6.

14. **ANNEXES**

15.1. **NOTICE D'INFORMATION**

Cf pièce jointe

15.2. **CONSENTEMENT ECLAIRE**

Cf pièce jointe

Cf p pièce jointe