

IHU MEDITERRANEE INFECTION

Protocole de recherche impliquant la personne humaine de Type 1

FAISABILITE DU TRAITEMENT COURT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Acronyme : CPAM

N° d'enregistrement ANSM : 2020-003495-40

N° d'enregistrement CPP :

Avis favorable du CPP

PROMOTEUR

Fondation Méditerranée Infection

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]

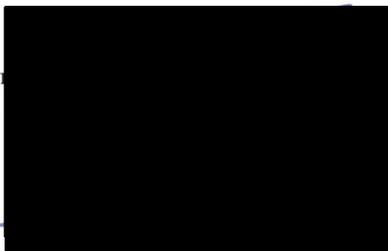
Mail : [REDACTED]

1

Date et Sig

10/07/2020

2



3

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

Dr. P. Dudouet IHU Méditerranée Infection, AP-HM

METHODOLOGIES ET BIOSTATISTIQUES

■■■■■■■■■■ IHU Méditerranée Infection, AP-HM

4

5		
6		
7		
8	SOMMAIRE	
9	1. SYNOPSIS DE L'ETUDE	6
10	2. JUSTIFICATION ET CONTEXTE DE L'ETUDE	12
11	3. OBJECTIFS DE L'ETUDE	15
12	3.1. OBJECTIF PRINCIPAL	15
13	3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	15
14	4. TYPE D'ETUDE	15
15	5. POPULATION DE L'ETUDE	15
16	5.1. NOMBRE DE PATIENTS PREVUS	15
17	5.2. CRITERES DE SELECTION	16
18	5.2.1. <i>Critères d'inclusions</i>	16
19	5.2.2. <i>Critères de non inclusion</i>	16
20	6. CRITERES D'EVALUATION	16
21	6.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	16
22	6.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	16
23	6.3. AUTRES VARIABLES RECUEILLIES	17
24	7. DEROULEMENT DE L'ETUDE	18
25	7.1. LIEUX DE L'ETUDE	19
26	7.2. INCLUSION DU PATIENT	19
27	7.3. VISITES DE L'ETUDE	20
28	7.4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE	22
29	7.5. PRISE EN CHARGE	22
30	8. ASPECTS PHARMACEUTIQUES	25
31	9. DUREE DE L'ETUDE	26
32	9.1. DUREE DE PARTICIPATION D'UN PATIENT A L'ETUDE	26
33	9.2. FIN ET SORTIE DE L'ETUDE	26
34	9.3. DUREE DE LA PERIODE D'INCLUSION	26

35	9.4.	DUREE TOTALE DE L'ETUDE	27
36	10.	VIGILANCE.....	27
37	10.1.	DEFINITIONS	27
38	10.1.1.	<i>Définition d'un événement indésirable grave (EIG)</i>	27
39	10.1.2.	<i>Effet Indésirable d'un médicament expérimental (EI)</i>	28
40	10.1.3.	<i>Effet indésirable inattendu</i>	28
41	10.2.	RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR.....	28
42	10.2.1.	<i>Evaluation de la causalité</i>	30
43	10.2.2.	<i>Période de déclaration</i>	30
44	10.3.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR (DECRET N° 2016-1537 DU 16 NOVEMBRE 2016	
45		RELATIF AUX RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE)	30
46	10.3.1.	<i>Le prometteur</i>	30
47	10.3.2.	<i>Déclaration des faits nouveaux de sécurité</i>	31
48	10.3.3.	<i>Rapport annuel de sécurité</i>	31
49	10.4.	COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE.....	32
50	11.	RECUEIL ET MONITORAGE DES DONNEES.....	32
51	11.1.	RECUEIL DES DONNEES.....	32
52	11.2.	MONITORAGE DES DONNEES.....	33
53	12.	ANALYSES STATISTIQUES	33
54	12.1.	GENERAL.....	33
55	12.2.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	33
56	12.3.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	34
57	13.	ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	34
58	13.1.	CADRE ETHIQUE & REGLEMENTAIRE	34
59	13.2.	BALANCE BENEFICES - RISQUES.....	36
60	13.2.1.	<i>Bénéfice</i>	36
61	13.2.2.	<i>Risque</i>	36
62	13.2.3.	<i>Informations et consentement</i>	36
63	13.3.	AUTORITE COMPETENTE	37
64	13.4.	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP).....	37
65	13.5.	CNIL ET CCTIRS.....	37
66	13.6.	PROPRIETE ET CARACTERE ANONYME DES DONNEES.....	37

67	13.7. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR.....	38
68		
69	13.8. RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS.....	38
70	14. REGLES DE PUBLICATION.....	39
71	15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	40
72		

73

74 1. SYNOPSIS DE L'ETUDE

TITRE	Faisabilité du Traitement court de la tuberculose pulmonaire.
ABREVIATION	CPAM
PROMOTEUR	Fondation Méditerranée Infection – IHU Méditerranée Infection
INVESTIGATEUR COORDONATEUR	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]
INVESTIGATEURS ASSOCIES	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 Dr. P. Dudouet, IHU Méditerranée Infection, AP-HM
MICROBIOLOGISTES	[REDACTED]
METHODOLOGIE & BIostatISTIQUES	[REDACTED], IHU Méditerranée Infection, AP-HM
TYPE D'ETUDE	Etude, monocentrique, exploratoire, avec un suivi prospectif, longitudinal.
LIEU	AP-HM, Marseille - Laboratoire de Microbiologie clinique, IHU Méditerranée Infection, AP-HM - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

RATIONNEL	<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 des taux de guérisons à 12 mois qui vont de 19 à 89% et de 77% à 90% avec une DOT en zone de forte endémie</p> <p>Ce paradoxe apparent est lié au fait que les 6 mois du traitement de référence 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 et la minocycline sont des antibiotiques anti-lépreux actifs <i>in vitro</i> contre <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>Des modèles <i>in vivo</i> chez l'animal ainsi que des essais chez l'homme 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. Il en est de même pour le Cotrimoxazole avec de surcroît une action significative sur la réduction de la mortalité due aux infections à <i>M. tuberculosis</i> chez les personnes vivant avec le VIH.</p> <p>Les quatre molécules proposées ont enfin toutes montré une efficacité dans les tuberculoses MDR et XDR, et sont des molécules bon marché accessibles à tous et notamment aux pays en voie de développement.</p> <p>Nous avons rapporté également notre expérience clinique préliminaire et microbiologique concernant l'efficacité de ces 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 6 semaines la durée de la tuberculose pulmonaire par l'utilisation d'une combinaison orale d'antibiotiques antituberculeux incorporant des anti-lépreux.</p> <p>Devant des patients présentant un profil à haut risque de non observance du traitement long de 6 mois, les médecins de l'IHU sont conduits à rechercher la meilleure alternative thérapeutique faisant bénéficier au patient d'une durée raccourcie du traitement. Ainsi, en se basant sur les connaissances scientifiques de la littérature, un protocole thérapeutique alternatif a été établi, proposant un traitement plus court de 6 semaines à base de Clofazimine plus Pyrazinamide plus Minocycline plus Bactrim. Ce traitement sera intitulé CPAM tout au long du protocole.</p>
------------------	--

OBJECTIFS & HYPOTHESES	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Améliorer l'observance au traitement antituberculeux CPAM en montrant la faisabilité d'un traitement court de 6 semaines. <p>Secondaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Montrer l'efficacité du traitement CPAM sur la guérison à 12 mois. • Mesurer le délai moyen de négativation des cultures sur crachats. • Evaluer les effets secondaires liés au traitement chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. • Montrer une diminution du coût de la prise en charge du patient atteint de tuberculose pulmonaire.
CRITERES D'EVALUATIONS	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de patient observant : l'observance est considérée vraie lorsque le patient a pris plus de 80% de ses comprimés (taux de comprimés pris par comptage sur la base des stocks dispensés par la pharmacie pour l'essai). <p>Secondaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients guéris à 12 mois (guérison microbiologique et clinique). • Délais de négativation des cultures. • Durée de la période d'isolement du patient nécessaire. • Taux d'effets secondaires liés au traitement. • 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). <p>Coût moyen de la prise en charge (médicaments, séjours d'hospitalisation ou de consultations,...)</p>
NOMBRE DE PATIENTS PREVUS	<p>Nous réalisons en moyenne 70 diagnostics de tuberculose dans les services de maladies infectieuses et Tropicales de l'IHU.</p> <p>S'agissant d'une étude exploratoire descriptive, il n'est pas calculé de nombre de sujets nécessaire. Nous prévoyons d'inclure un total de 50 patients pour cette étude.</p>
POPULATION	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient avec un diagnostic de Tuberculose pulmonaire - Patient majeur (≥ 18 ans). - Patient ayant librement signé le consentement éclairé écrit. - Patient affilié ou en cours d'affiliation à un régime de la sécurité sociale. <p>Critères de non-inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient mineur (<18 ans). - Patiente enceinte ou allaitante ou avec désir ou projet de grossesse - Patient majeur sous tutelle ou curatelle. - Patient privé de liberté ou sous décision judiciaire. - Patient refusant de signer le formulaire de consentement éclairé.

DEROULEMENT	<p>Pré inclusion J0</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de tuberculose - Recrutement, information et remise de la notice d'information <p>Inclusion J1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signature du consentement éclairé - Initiation du traitement CPAM et du suivi thérapeutique d'évaluation de la réponse au traitement CPAM. <p>Suivi pendant et post traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hebdomadaire jusqu'à la fin du traitement puis mensuelle jusqu'à 12 mois.
DUREE	<p>Durée de participation d'un patient : 12 mois</p> <p>Durée de la période d'inclusion : 2,5 ans</p> <p>Durée totale de l'étude : 3,5 ans</p> <p>Rapport préliminaire : 12 mois</p> <p>Rapport final : 4 ans</p>
ANALYSES STATISTIQUES	<p>Général</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>Objectif principal</p> <p>Le pourcentage de patients guéris, la durée d'hospitalisation, le nombre d'effets indésirables seront estimés à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels globalement et selon les caractéristiques des patients.</p>

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86 **2. Tableau des versions**

Version n°	Date	Amendement n°	Principales modifications
1.0	11/07/2020		
2.0			

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

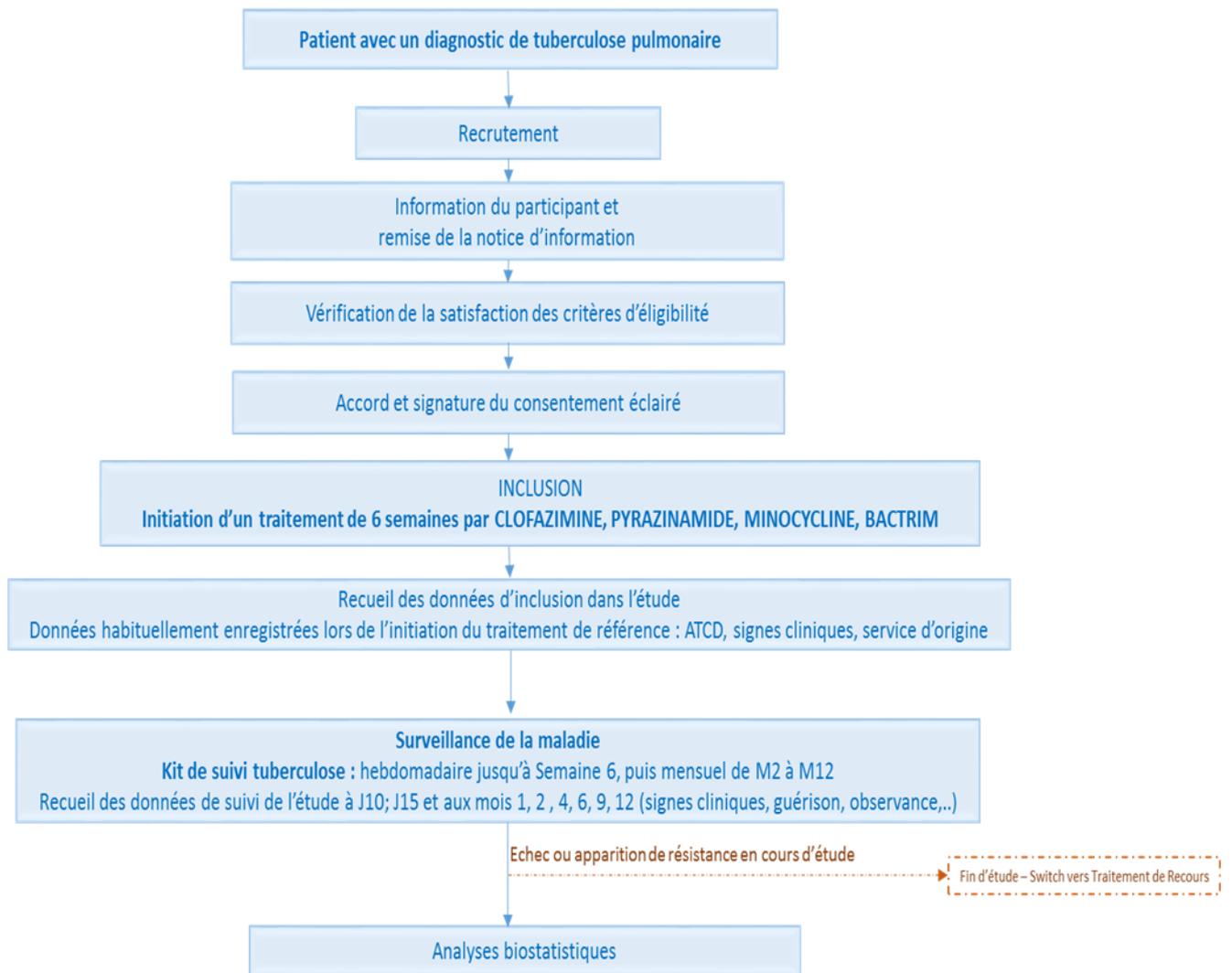
113

114

115

116 **Figure 1 : Schéma de l'étude.**

117



118

119 3. JUSTIFICATION ET CONTEXTE DE L'ETUDE

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

128 Le traitement de la tuberculose repose sur 6 mois de chimiothérapie utilisant une combinaison de 4
129 médicaments (rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pendant 2 mois, suivie par rifampicine et
130 isoniazide pendant 4 mois) avec des taux de guérison qui vont de 19 à 89% et de 77% à 90% avec une DOT
131 en zone de forte endémie (Kibuule D *et al.* 2018 ; Eshetie S *et al.* 2018).

132 La durée du traitement est souvent associée à une mauvaise observance du patient, de plus certaines
133 pratiques de prescription irrationnelles augmentent le risque de sélection de souches de *Mycobacterium*
134 *tuberculosis* avec résistantes secondaire acquise. Depuis plusieurs années des études ont été conduites afin
135 de réduire la durée des traitements antituberculeux en utilisant une combinaison de médicaments mieux
136 tolérés, que ce soit pour les tuberculoses sensibles ou pour les résistantes, multi-résistantes, extra-résistantes.
137 Récemment, un traitement standardisé <12 mois a été utilisé dans un certain nombre de pays avec des
138 résultats prometteurs. En mai 2016, sur la base de ces données, l'OMS a mis à jour ses lignes de traitement
139 dans la TB-MDR en recommandant un traitement court utilisant 7 molécules telles que : Kanamycin ;
140 Moxifloxacine Prothionamide ; Clofazimine ; Pyrazinamide ; Isoniazid ; Ethambutol pour une durée de 9-12
141 mois selon des critères précis (http://www.who.int/gate1.inist.fr/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf).

142 Les tuberculoses MDR et surtout XDR ont conduit les investigateurs de ce projet à utiliser les traitements
143 anti-lépreux dans le traitement de sauvetage de ces patients (Brouqui P *et al.* 2013). Les investigations de
144 laboratoires ont démontré depuis longtemps la grande sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* à la
145 Clofazimine (Schluger NW *et al.* 2019 ; Mirnejad R *et al.* 2018 ; Brouqui P *et al.* 2017 ; O'Donnell MR *et*

146 *al.* 2016) au Sulfamide (Brouqui P *et al.* 2017 ; Palomino JC et Martin A 2016 ; Alsaad N et al. 2014 ;
147 Ameen SM et Drancourt M 2013 ; Vilchère C et Jacobs WR 2012 ; Forgacs P *et al.* 2009), à la Minocycline
148 (Bouid F *et al.* 2017 ; Brouqui P *et al.* 2013 ; Deshpande D *et al.* 2018 ; Cassir N *et al.* 2014 ; Brouqui P *et*
149 *al.* 2017). Par ailleurs, il a été montré expérimentalement, plus récemment, que même sur des souches
150 résistantes à la Pyrazinamide, ce dernier renforçait l'activité bactéricide de la Clofazimine amenant les
151 experts à proposer l'association, Clofazimine, Pyrazinamide quelle que soit la sensibilité de *Mycobacterium*
152 *tuberculosis* à cette dernière (Grosset JH communication personnelle).

153 En terme d'observance, des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement surviennent chez 28%
154 des patients traités contre la TB-XDR, ce qui a une forte incidence sur le résultat et entraîne un défi
155 thérapeutique inattendu (Sotgiu G and Al, 2016). En réponse, l'industrie développe de nouveaux
156 médicaments antituberculeux. La plupart du temps, ils sont dérivés de médicaments bien connus et
157 disponibles comme le PA-824 ou l'OPC-67683, tous deux dérivés du métronidazole, mais certains sont
158 nouveaux comme la TMC 207 diarylquinoline. Ces médicaments seront probablement disponibles dans un
159 avenir proche pour traiter les migrants dans les pays riches, mais ils ne seront pas abordables pour les pays
160 en développement. Cependant, le défi de la tuberculose résistante n'est pas seulement de traiter les migrants,
161 les demandeurs d'asile ou d'autres patients atteints de tuberculose UR provenant de pays à forte incidence,
162 mais aussi de fournir des médicaments efficaces, bon marché et disponibles pour tous. Les tout premiers
163 composés antimycobactériens ont été les sulfones et les sulfamides, et tous deux ont été utilisés pour le
164 traitement de la lèpre et de la tuberculose au début des années 1950. La clofazimine, une substance lipophile
165 riminophenazine, a été développée au début des années 1970 pour lutter contre la résistance émergente de
166 *Mycobacterium leprae* aux sulfones. Il possède à la fois des activités anti-mycobactériennes et anti-
167 inflammatoires. La rifampicine est le médicament bactéricide le plus efficace contre *M. leprae*, les patients
168 étant considérés comme non infectieux dans les quelques jours suivant le traitement à la rifampicine. Parmi
169 les autres médicaments ayant de forts effets bactéricides, citons la minocycline, la clarithromycine,
170 l'ofloxacine et la lévofloxacine. La minocycline est utilisée dans le traitement de la lèpre depuis la
171 démonstration de son efficacité dans l'inhibition de la croissance de *M. leprae* en 1987 ; elle est maintenant
172 l'une des plus récentes recommandations pour le traitement de la lèpre en combinaison avec la rifampicine
173 et l'ofloxacine.

174 Dans une étude sur modèle animal de tuberculose pulmonaire de (Saini V and al 2019 les seuls
175 médicaments présentant un phénotype de susceptibilité étaient le triméthoprime/sulfaméthoxazole, la
176 minocycline et la clofazimine. La grande sensibilité de *M. tuberculosis* au sulfaméthoxazole a été
177 récemment confirmée et attribuée au composé sulfamide seul (Sotgiu G and Al, 2016), et certains patients
178 atteints de TB-UR ont déjà été traités avec succès par un mélange de sulfamides (WHO TB report 2018).
179 L'activité de la minocycline contre *M. tuberculosis* a été signalée en 1983, et elle a récemment été utilisée
180 avec succès dans le traitement de sauvetage d'un patient atteint de TB-UR au Japon (Owens JP and Al
181 2013). La clofazimine a une très bonne activité in vitro contre *M. tuberculosis* (Sotgiu G and Al, 2016,
182 Grosset JH 2013). Les anciens médicaments anti-mycobactériens tels que la clofazimine ont une très bonne
183 activité in vitro contre *M. tuberculosis*, mais en raison d'événements indésirables et du développement de la
184 thérapie combinée dans le traitement de la TB, ils étaient dédiés au traitement de la lèpre. Il est temps que
185 ces médicaments retrouvent leur intérêt dans l'arsenal thérapeutique de la tuberculose.

186 L'expérience de notre équipe ainsi que celle retrouvée de la littérature sur le traitement des
187 tuberculoses sensibles et résistantes MDR, XDR montrent qu'une part notable des échecs thérapeutiques est
188 liée aux effets indésirables des médicaments amenant à des impasses thérapeutiques (Quenard F et al. 2017 ;
189 Brouqui P et al. 2013 ; Shean K et al. 2013 ; Fournier PE et al. 2000). Dans notre expérience, en utilisant les
190 anti-lépreux dans ces mêmes conditions, nous avons eu très peu d'effets secondaires et avons abouti à un
191 succès thérapeutique pour le patient (Brouqui P et al. 2013).

192 Une des problématiques majeures du traitement de la tuberculose sensible est celui de l'observance
193 thérapeutique de traitement prolongé même si ceux-ci ont été récemment raccourcis par l'OMS. Suite à
194 l'expérience acquise sur les traitements de tuberculoses MDR et afin de raccourcir le traitement de la
195 tuberculose sensible pour améliorer les succès thérapeutiques en intention de traiter (réduction de la non
196 compliance) en zone d'endémie par un traitement plus court avec peu d'effet secondaire. Nous proposons
197 un protocole de raccourcissement du traitement en décrivant, chez nos patients, l'efficacité du schéma de
198 traitement court associant une quadrithérapie (Clofazimine, Bactrim, Minocycline, Pyrazinamide) pendant 6
199 semaines. Ce traitement sera intitulé CPAM tout au long de cette étude.

200 **4. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

201 **4.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

- 202 • Améliorer l'observance au traitement antituberculeux en montrant la faisabilité d'un traitement court
203 de 6 semaines.

204 **4.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

- 205 • Montrer l'efficacité du traitement CPAM sur la guérison à 12 mois.
- 206 • Mesurer le délai moyen de négativation des cultures sur crachats.
- 207 • Evaluer les effets secondaires liés au traitement chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.
- 208 • Montrer une diminution du coût de la prise en charge du patient atteint de tuberculose pulmonaire.

209 **5. TYPE D'ETUDE**

211 Etude de recherche biomédicale, monocentrique, exploratoire avec un suivi prospectif, longitudinal jusqu'à
212 12 mois.

213 **6. POPULATION DE L'ETUDE**

214 **6.1. NOMBRE DE PATIENTS PREVUS**

215 Nous réalisons en moyenne 70 diagnostics de tuberculose dans les services de maladies infectieuses et
216 Tropicales de l'IHU.

217 S'agissant d'une étude exploratoire descriptive, il n'est pas calculé de nombre de sujets nécessaire. Nous
218 prévoyons d'inclure un total de 50 patients pour cette étude.

219

220

221

6.2. CRITERES DE SELECTION

222 6.2.1. Critères d'inclusions

- 223 • Patient avec un diagnostic de tuberculose pulmonaire
- 224 • Patient majeur (≥ 18 ans).
- 225 • Patient (représentant légal ou personne de confiance) ayant librement donné et signé le consentement
- 226 éclairé écrit.
- 227 • Patient affilié à un régime de la sécurité sociale ou en cours d'affiliation.

228 6.2.2. Critères de non inclusion

- 229 • Patient mineur (âge <18 ans) (L. 1121-7),
- 230 • Patiente enceinte ou allaitante ou avec désir ou projet de grossesse (L. 1121-5),
- 231 • Patient majeur sous tutelle ou curatelle (L. 1121-8).
- 232 • Patient refusant de signer le formulaire de consentement éclairé.
- 233 • Patient privé de liberté, sous décision judiciaire (L. 1121-6),

234 7. CRITERES D'EVALUATION

235

7.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

- 236 • Taux de patient observant : l'observance est considérée vraie lorsque le patient a pris plus de 80% de ses
- 237 comprimés (taux de comprimés pris par comptage sur la base des stocks dispensés par la pharmacie pour
- 238 l'essai).

239

240

241

7.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

- 242 • Pourcentage de patients guéris à 12 mois (guérison microbiologique et clinique).
- 243 • Délais de négativation des cultures.
- 244 • Durée de la période d'isolement du patient nécessaire.
- 245 • Taux d'effets secondaires liés au traitement.

- 246 • Coût directement lié à l'isolement du patient (durée d'hospitalisation entre la date de prise en charge et la
247 date d'apparition des 3 premières BAAR négatifs qui donnent l'autorisation de sortie).
- 248 • Coût moyen de la prise en charge (médicaments, séjours d'hospitalisation ou de consultations,...)
- 249

250 7.3. AUTRES VARIABLES RECUEILLIES

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

- 254 - Données d'identification du patient : Nom, prénom, sexe, date de naissance,
- 255 - Histoire de la maladie : Service d'origine, date et nature des prélèvements à l'inclusion, image
256 radiologique initiale, BAAR positif à l'examen initial, date de la 1^{ère} suspicion de tuberculose ou du
257 premier diagnostic.
- 258 - Antécédents médicaux,
- 259 - Antécédents thérapeutiques : traitement antérieur de tuberculose (oui – non)
- 260 - Observance du patient : mesurée à l'aide d'examen de dosage médicamenteux dans le sang
- 261 - Observance au traitement rapportée : par le patient (prise d'au moins de 80% du traitement).
- 262 - Données socio-économiques : catégorie socio-professionnelle, niveau de revenu, niveau d'étude, lieu de
263 vie (domicile, foyer, ...), compréhension du français.
- 264 - Coût total de la prise en charge (hospitalisation, hospitalisation en isolement ; consultations,
265 médicaments, examens).
- 266

267

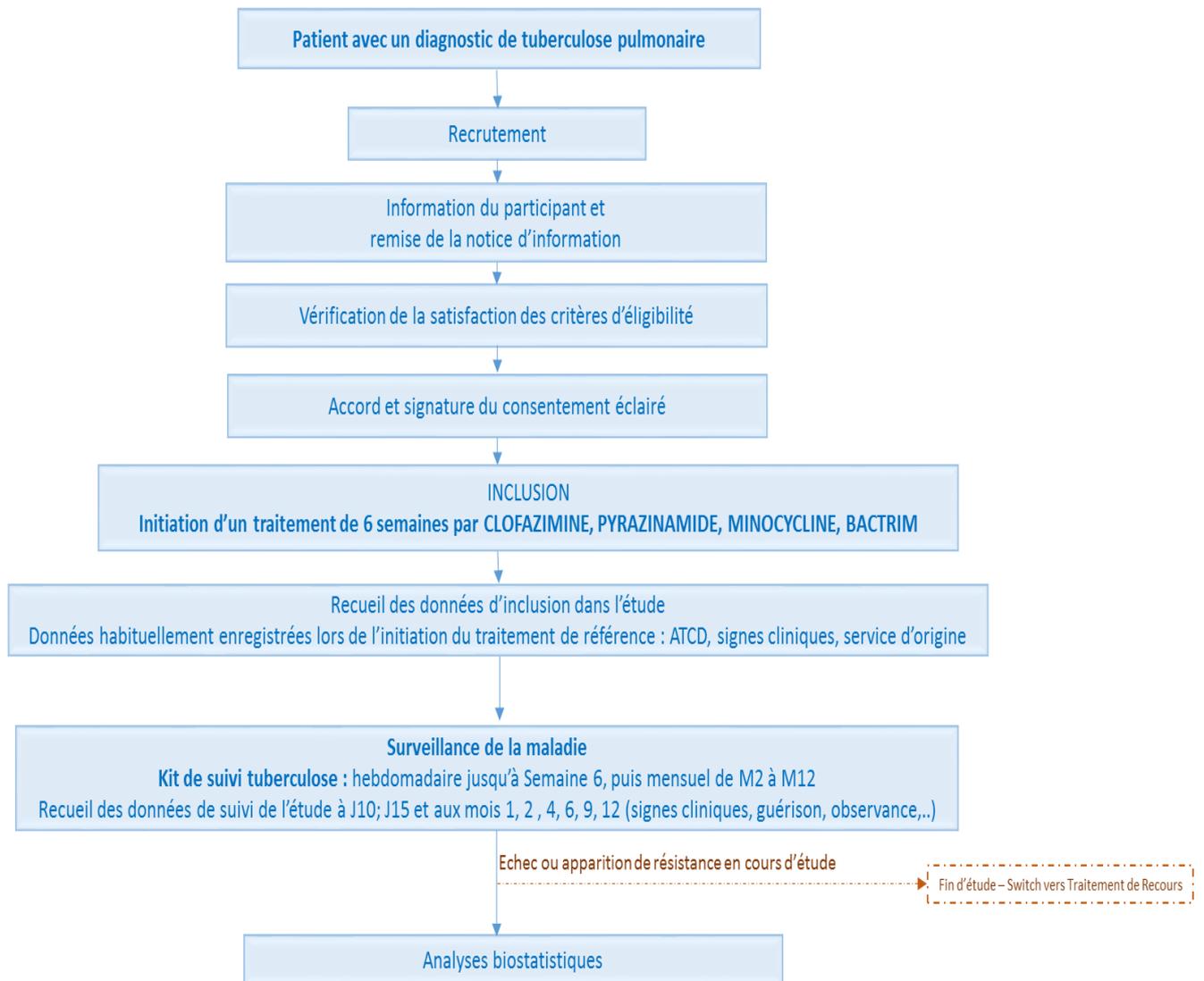
268 **8. DEROULEMENT DE L'ETUDE**

269 Le déroulement de l'étude est décrit dans la figure 1 :

270

271 **Figure 1 : Schéma de l'étude.**

272



273

274

275

276

8.1. LIEUX DE L'ETUDE

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

- 278 • Service MIT 1 (Prof A STEIN), IHU, AP-HM, Marseille.
- 279 • Service MIT 2 (Prof P PAROLA) IHU, AP-HM, Marseille.
- 280 • Service MIT 3 (Prof P BROUQUI et Prof JC LAGIER), IHU, AP-HM, Marseille.

281

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

- 283 • Laboratoire de Microbiologie (██████████), IHU, AP-HM, Marseille.

284

8.2. INCLUSION DU PATIENT

285 Dès confirmation du diagnostic par mise en évidence à l'examen direct ou technique moléculaire de
286 *Mycobacterium tuberculosis*, les critères d'éligibilité à l'étude seront vérifiés par le médecin investigateur et
287 la présente étude sera expliquée au patient.

288 Le médecin investigateur procède ensuite à la phase de vérification de la satisfaction de l'ensemble des
289 critères d'inclusion :

- 290 - concernant le critère d'absence de grossesse en cours, il aura lieu par un interrogatoire de la patiente
291 complété d'un éventuel test de grossesse nécessaire pour la mise sous traitement anti-tuberculeux.
- 292 - concernant le critère de recueil du consentement signé par le patient après lecture de la notice
293 d'information, il est prévu pour les patients non francophones, que l'investigateur fasse appel à la personne
294 de confiance ou bien à un interprète, afin d'assurer la traduction des informations concernant l'étude et de
295 s'assurer de la bonne compréhension du patient. Après validation, par le CPP et l'ANSM, de la notice
296 d'information jointe à ce protocole, celle-ci sera traduite en anglais, et en arabe et selon les autres origines
297 des patients, dans leurs langues à l'aide de « google-traduction » et à la validation d'un interprète
298 professionnel sous 48heures. Si le patient (ou son représentant légal ou personne de confiance) y consent, le
299 formulaire de consentement éclairé sera signé en deux exemplaires par le patient (ou son représentant légal
300 ou personne de confiance) et par l'investigateur. Un exemplaire lui sera restitué, l'autre sera conservé par
301 l'investigateur principal.

8.3. 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). Le bilan biologique initial prescrit dans le cadre de la prise en charge habituelle sera effectué à J1.

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

Les visites de suivi se dérouleront dans le cadre de l'hospitalisation jusqu'à la guérison clinique et microbiologique puis dans le cadre d'une consultation infectieuse ou d'un hôpital de jour programmé pour surveiller la survenue d'un échec (tableau 1).

Une surveillance de la survenue de la grossesse aura lieu par un interrogatoire de la patiente à chaque visite complété d'un éventuel test de grossesse si nécessaire.

Tableau I : Actes, examens et prélèvements de l'étude.

J0	J1	S1 à S6	M2 à M11	M12
Visite Pré-inclusion (H°) - Revue des critères d'éligibilité - Recrutement - Information	Visite Inclusion en H° - Exam. clinique - Consentement - Initiation du traitement +/- isolement - Recueil des données : <input type="checkbox"/> Image radiologique initiale ; <input type="checkbox"/> BAAR positif; <input type="checkbox"/> date de la 1ère suspicion de tuberculose ou du premier diagnostic ; <input type="checkbox"/> Atctd de traitement tuberculeux <input type="checkbox"/> lieu de vie ; CSP,...	Visite de Suivi Hebdomadaire 1- Exam. clinique 2- Exam. direct et culture des produits d'expectoration et/ou de selles 3- Dosage Minocycline 5- Dosage Bactrim 6- Dosage Pyrazinamide 7- Recueil de la date de fin d'isolement 8- Examen biologique standard	Visite de Suivi mensuelle Hors H° 1- Exam. clinique 2- Exam. direct et culture des produits d'expectoration et/ou de selles	Visite Fin d'Etude Bilan de vérification de la guérison (bactériologie, biologie, radiographie, interrogatoire, observance..)
Evènements indésirables graves liés à l'étude	A déclarer au promoteur dans un délai de 24h (jours ouvrés suivant)			

Les visites de suivi se dérouleront dans le cadre d'une hospitalisation puis dans le cadre d'une consultation infectieuse ou d'un hôpital de jour programmé.

8.4. 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.

8.5. 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. Pour les patients non francophones, il sera fait appel à une personne de confiance parlant la langue du patient ou un interprète de l'hôpital afin de s'assurer de la bonne compréhension de l'étude proposée (Cf paragraphe 7.2).

8.5.1. Attribution du traitement CPAM :

- Le médecin instaure le traitement antituberculeux selon un protocole qui comporte, pour une durée totale de 6 semaines, une association orale de :

CLOFAZIMINE = 50 mg per os (LAMPRENE) : 1 matin et soir pendant 6 semaines

Et

PYRAZINAMIDE = Pyrazinamide (PIRILENE) 500mg en fonction du poids :

- 40-55 kg : 1 cp matin et soir
- 56-75 kg : 1cp matin midi et soir
- > 76 kg : 2 cp matin et soir

pendant 6 semaines

Et

MINOCYCLINE = 100 mg per os 1 cp matin et soir pendant 6 semaines

Et

BACTRIM FORTE = 800/160 mg, 1 cp matin et soir pendant 6 semaines.

Ce protocole a été établi suivant un plan de prise qui favorise l'observance du patient (une prise le matin et une prise le soir).

Particularité des patients atteints ou à risque d'insuffisance Rénale : Une posologie adaptée pour ces patients sera prévue au cas par cas, en adaptant à la fonction rénale calculée selon la formule CKD-EPI, selon le RCP et le site de référence néphrologique GPR néphro°.

Une annexe 1 « références sur le choix des médicaments » est jointe à ce protocole avec pour objectif d'apporter les références bibliographiques complètes sur lesquelles s'est appuyée la construction de cette prescription (molécules, posologie, durée,...).

8.5.2. Prescriptions et précautions :

Les investigateurs s'assureront, au moment de la prescription des médicaments, du respect, notamment, de l'ensemble des contre-indications, mises en gardes et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et mesures contraceptives, en se référant à l'information disponible sur la Base de Données Publiques des Médicaments qui est accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Les investigateurs incluront, dans les échanges qu'ils auront avec le patient participant à la recherche, la délivrance d'informations à jour sur ces aspects de sécurité.

8.5.3. *Surveillance du traitement :*

11.5.1 Visites de suivi :

Les visites de suivi se dérouleront durant l'hospitalisation puis dans le cadre de consultations ou d'hospitalisations de jour tel que décrit dans le tableau 1.

Durant ces visites seront évalués les critères principaux et secondaires définis pour répondre aux objectifs de cette étude :

- Observance au traitement : taux de comprimés pris (comptage sur la base des stock dispensé par la pharmacie pour l'essai)
- Résultats des cultures et délais de négativation
- Dosage médicamenteux

La date de la dernière visite du patient prévue dans l'étude correspond à la date de son dernier jour de prise en charge pour sa maladie.

11.5.2 Bilans et dosages de surveillance pendant le suivi :

Durant leur hospitalisation, au moment de l'inclusion et tout au long de leur phase de suivi pour cette recherche, les patients auront des bilans biologiques de façon adaptée au contexte clinique. Une surveillance des marqueurs évocateurs d'insuffisance rénale et hépatique sera assurée.

Les dosages des médicaments qui seront effectués sont :

Pyrazinamide, le Bactrim et la Minocycline, dans le but de mesurer la variabilité clinique pharmacocinétique inter-individuelle ainsi que d'objectiver l'observance médicamenteuse.

9. 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 ci-dessous.

<p style="text-align: center;">Fondation Méditerranée Infection – IHU Méditerranée Infection 19-21 Boulevard Jean-Moulin 13005 Marseille Tel : ██████████</p> <p style="text-align: center;">FAISABILITE D'UN TRAITEMENT COURT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE (EudraCT : XXXXXXXXXXXX)</p> <p style="text-align: center;">Professeur Mochel DRANCOURT, IHU. Tel : ██████████</p> <p style="text-align: center;">Nom du médicament mg (voie orale)</p> <p>Initiales du patient : _____ N°de lot : _____</p> <p>Péremption : _____</p> <p style="text-align: center;">Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Respectez les doses prescrites. Utilisation sous stricte surveillance médicale (art R5123 du CSP).</p>

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.

10. DUREE DE L'ETUDE

10.1. DUREE DE PARTICIPATION D'UN PATIENT A L'ETUDE

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

10.2. 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,
- Evènement indésirable grave
- Décès

La sortie d'étude du patient est marquée par :

- Critères d'exclusion apparus après l'inclusion : apparition de résistance en cours de traitement.
- Violation ou déviation de protocole
- Retrait de consentement

10.3. DUREE DE LA PERIODE D'INCLUSION

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

10.4. DUREE TOTALE DE L'ETUDE

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

11. 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 :

11.1. DEFINITIONS

11.1.1. 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.

11.1.2. Effet Indésirable d'un médicament expérimental (EI)

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

11.1.3. 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.

11.2. 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).

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>Fondation Méditerranée Infection IHU Méditerranée Infection 19-21 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille Pr Philippe BROUQUI (Investigateur) Tél. : [REDACTED] Courriel : [REDACTED]</p>
--

11.2.1. 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.

11.2.2. 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

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

11.3.1. Le prometteur

Le promoteur doit évaluer le lien de causalité entre l'événement 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.

11.3.2. 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.

11.3.3. 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 évènements 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.

11.4. Comité Indépendant de Surveillance

Il n’y a pas de comité de surveillance constitué dans le cadre de cette étude de recherche. En effet, les actes et examens biologiques réalisés au cours de l’étude seront pratiqués de manière courante dans le cadre habituel de la prise en charge de la personne. 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 (CPAM) 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.

12. RECUEIL ET MONITORAGE DES DONNEES

12.1. 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 (██████████) 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.

12.2. 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.

13. 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 ([REDACTED]).

13.1. GENERAL

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.

13.2. OBJECTIF PRINCIPAL

La fréquence d'observance sera mesurée 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 observant sera estimé à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels globalement et selon les caractéristiques des patients. Ce pourcentage sera comparé aux pourcentages rapportés dans la littérature.

13.3. OBJECTIFS SECONDAIRES

Le nombre de patients guéris (guérison clinique et microbiologique (≥ 3 prélèvements d'expectoration ou selles négatifs par examen direct et par culture, à 12 mois après l'initiation du traitement, le délai moyen de la durée d'isolement du patient, le nombre d'effets indésirables et le coût moyen de l'hospitalisation directement liée à l'isolement du patient seront décrits à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels globalement et selon les caractéristiques des patients. et comparés aux données de la littérature.

14. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

14.1. CADRE ETHIQUE & REGLEMENTAIRE

Le promoteur de ce projet est représenté par la Fondation Méditerranée Infection. 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.

14.2. BALANCE BENEFICES - RISQUES

14.2.1. *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.

14.2.2. *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.

14.2.3. *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. 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 doivent être associés sur un même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée aux participants à la recherche.

14.3. 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.

14.4. 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.

14.5. 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.

14.6. 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,
- Au Pharmaciens inspecteurs de Santé Publique,
- Aux Inspecteurs de l'AFSSAPS.

14.7. 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.

14.8. 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.

15. 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.

16. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. Adékambi T, Colson P, Drancourt M. *rpoB*-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5699-708.
3. 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.
4. Adékambi T, Drancourt M. Isolation of *Mycobacterium septicum* from the sputum of a patient suffering from hemoptoic pneumonia. *Res Microbiol.* 2006;157:466-70.
5. Adékambi T, Drancourt M. *Mycobacterium bolletii* respiratory infections. *Emerg Infect Dis.* 2009 Feb;15(2):302-5.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Alsaad N, Wilffert B, van Altena R, de Lange WCM, van der Werf TS, Kosterink JGW and Alffenaar JWC. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2014; 43: 884–897.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Bouzid F, Astier H, Osman DA, Javelle E, Hassan MO, Simon F, Garnotel E, Drancourt M. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017; S0924-8579(17)30282-0.
17. 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.
18. Brouqui P, Quenard F, Drancourt M. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.008
19. Browne SK, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med*. 2012;367:725-34.
20. Cassir N, Rolain JM and Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics P. *Frontiers in Microbiology Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy*. 2014; Article 551; 5.
21. 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.
22. 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).
23. Cohen-Bacrie S, David M, Stremler 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.
24. Deshpande D, Pasipanodya JG, Srivastava S, Martin KR, Athale S, van Zyl J, Antiabong J, Koeuth T, Lee PS, Dheda K, and Gumbo T. Minocycline Immunomodulates via Sonic Hedgehog

Signaling and Apoptosis and Has Direct Potency Against Drug-Resistant Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018 ; DOI: 10.1093/infdis/jiy587

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. Djelouadji Z, Drancourt M. Inactivation of cultured *Mycobacterium tuberculosis* organisms prior to DNA extraction. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1594-5.

31. 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.

32. 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.

33. Drancourt M, Raoult D. Cost-effectiveness of blood agar for isolation of mycobacteria. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007 Nov 28;1(2):e83.

34. 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.

35. El Khéchine A, Drancourt M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. *Med Mal Infect*. 2011 Oct;41(10):509-17.

36. 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.

37. Eshetie S, Gizachew M, Alebel A, van Soolingen D (2018) Tuberculosis treatment outcomes in Ethiopia from 2003 to 2016, and impact of HIV co-infection and prior drug exposure: A systematic review and meta-analysis. 2018; *PLoS ONE* 13(3): e0194675.

38. Forgacs P, Wengenack NL, Hall L, Zimmerman SK, Silverman ML, and Roberts GD. Tuberculosis and Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*. 2009 ; 11 (53) : 4789–4793.
39. 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.
40. Grosset J H, Tyagi S, Almeida D V, et al. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2013
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Kibuule D, Verbeeck RK, Nunurai R, Mavungha F, Thomas A, Amutenya R, Gunther G, Ene E, Brian Godman & Timonhny Rennie : Predictors of tuberculosis treatment success under the DOTS program in Namibia. 2018; *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2018.1520637
46. Mirnejad R, Asadi A, Khoshnood S, Mirzaei H, Heidary M, Fattorini L, Ghodousi A, Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 105, 1353–1359
47. Muhammed Ameen SM and Drancourt M. In Vitro Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to Trimethoprim and Sulfonamides in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013; 6370–6371.
48. O'Donnell MR., Padayatchi N, Metcalfe JZ. Elucidating the role of clofazimine for the treatment of Tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2016; 20(12):S52–S57.
49. 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

50. Palomino JC, Martin A. The potential role of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Future Microbiol.* 2016; 11(4):539-47
51. Quenard F, Fournier PE, Drancourt M, Brouqui P. Role of second-line injectable antituberculosis drugs in the treatment of MDR/XDR tuberculosis. 2017; S0924-8579(17)
52. 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.
53. Saini V, Ammerman NC, Chang YS, Tasneen R, Chaisson RE, Jain S, Nuermberger E, Grosset JH. 2019. Treatment-shortening effect of a novel regimen combining clofazimine and high-dose rifapentine in pathologically distinct mouse models of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00388-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00388-19>.
54. Schluger NW, MD, Heysell SK, Gerald Friedland G. Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults. *Uptodate.* 2019
55. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, et al. Drug-Associated Adverse Events and Their Relationship with Outcomes in Patients Receiving Treatment for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa. 2013; *PLoS ONE* 8(5): e63057. doi:10.1371/journal.pone.0063057
56. Sotgiu G, Nahid P, Lodenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. 2016. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J* 48:963–971. doi:10.1183/13993003.01356-2016
57. 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.
58. Toro A, Adekambi T, Cheynet F, Fournier PE, Drancourt M. *Mycobacterium setense* infection in humans. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1330-2.
59. Vilchèze C and Jacobs WR. The Combination of Sulfamethoxazole, Trimethoprim, and Isoniazid or Rifampin Is Bactericidal and Prevents the Emergence of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents and Chemotherapy.* 2012 ; (56) : 5142–
60. Vuorenmaa K, Ben Salah I, Barlogis V, Chambost H, Drancourt M. *Mycobacterium colombiense* and pseudotuberculous lymphadenopathy. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:619-20.
61. [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)

