

# Essai CaMoMy

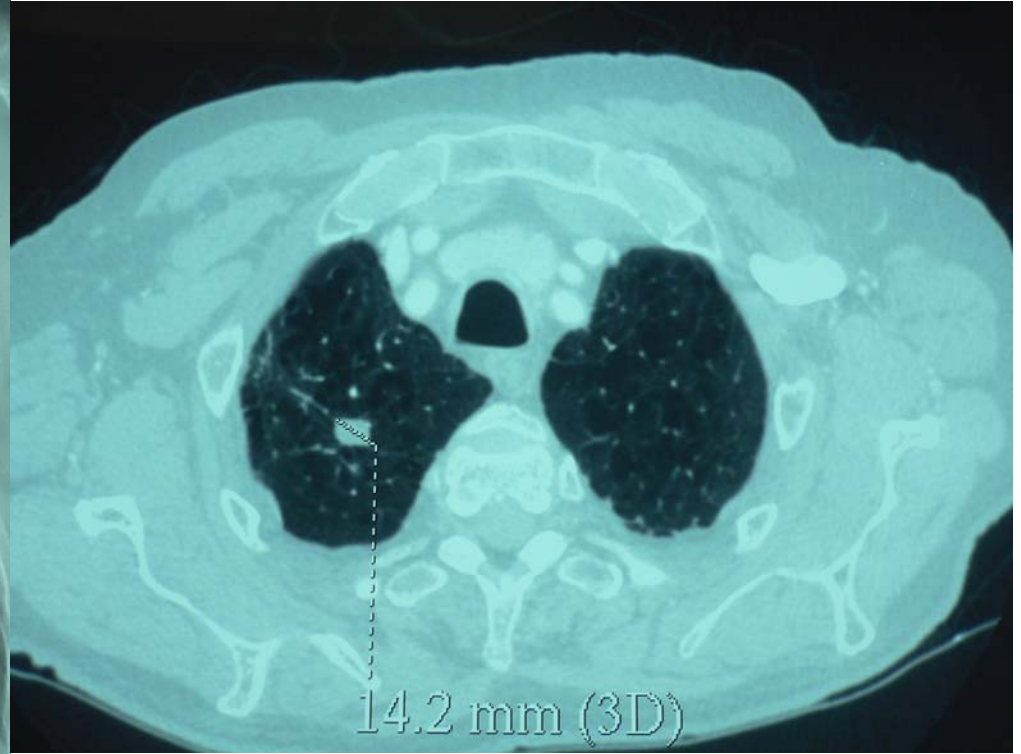
Évaluation de la capacité de deux schémas thérapeutiques (Clarithromycine ou Moxifloxacin) à négativer les cultures à 6 mois de malades porteurs d'une infection pulmonaire à Mycobacterium xenopi.



---

# Un exemple : Monsieur X, 65 ans

- Adressé par son médecin traitant pour toux persistante depuis 3 mois
  - ATCD: BPCO suivi en pneumologie (dernier TDM 1 an plus tôt: quelques bulles d'emphysème)
  - TAD: Sérétide ® Spiriva ®
  - SG: pas d'anorexie, pas d'amaigrissement, asthénie, pas de sueurs nocturnes
  - SF: toux sèche, majoration modérée de la dyspnée,
  - Examen clinique : sans particularité
-



---

# Fibroskopie bronchique

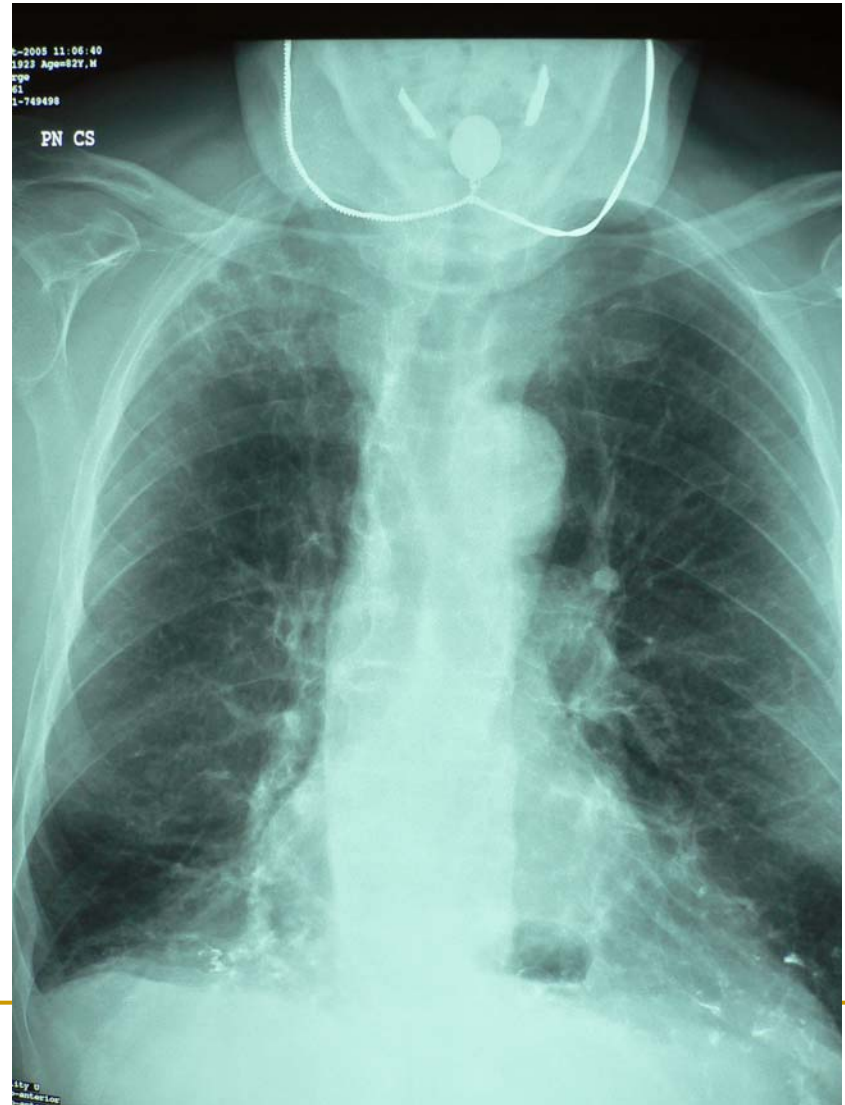
- Pas d'anomalie endobronchique
  - Aspirations bronchiques
    - Cytologie négative
    - Bactério:
      - germes banals : négatifs
      - BAAR négatifs
    - Biopsies: négatives
  - ↳ Bilan d'une opacité probablement maligne
-

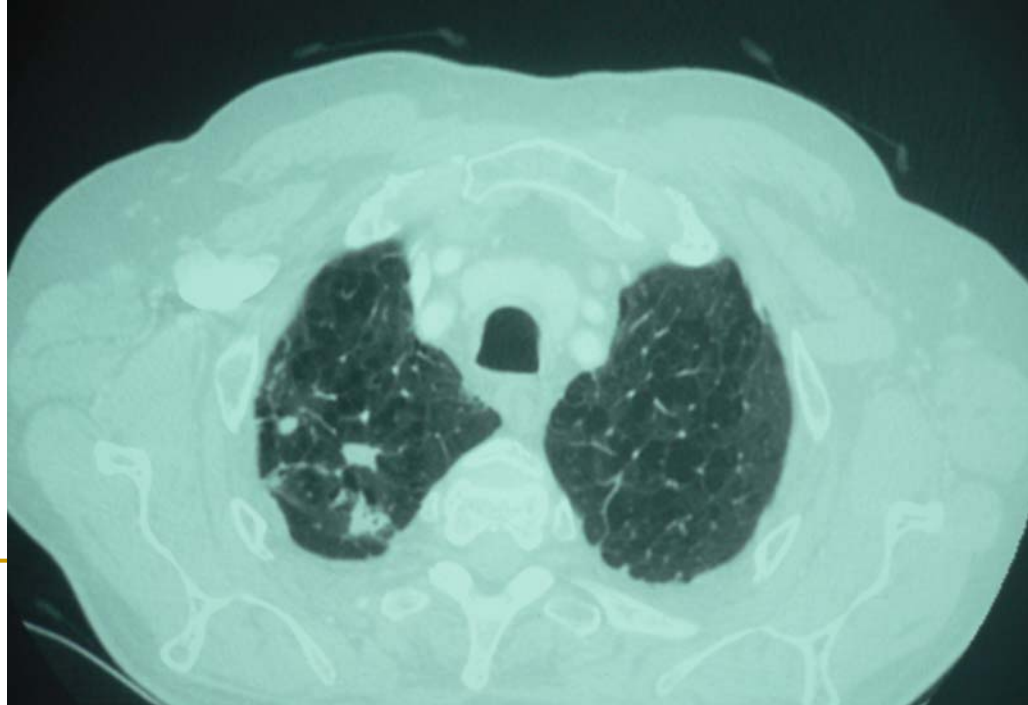
- 
- PET Scan faiblement positif au niveau du nodule
  - TDM cérébral négatif
  - Culture positive: *M. xenopi* 15 colonies: souillure ?
  - Staff
  - Décision contrôle TDM 3 mois plus tard
    - Si augmentation de taille: chir
    - Sinon nouvelle fibroscopie avec biopsies et bactério
-

---

## 3 mois plus tard

- Aggravation des symptômes : AMG, Anorexie
  - Aggravation radiologique
  - ECBC
  - Nouvelle fibroscopie bronchique: aspiration bronchique, LBA
  - Direct: BAAR positif
  - Culture: *M. xenopi*
-





- 
- Mise en place d'une quadrithérapie
    - RFB EMB CLA FQ
  - Amélioration clinique et radiologique

Difficultés sémiologie clinique et radiologique

---

# Épidémiologie

- Incidence 1 à 1,8 cas pour 100 000 habitants
  - En France en 2002: 32 sites: 0.73 cas pour 100,000 personne-année

*Dailloux et al Eur Respir J 2006*
  - USA: 1.8 cas pour 100 000 personne-année (à partir d'une cohorte de 33 états entre 1982 et 1983)

*O'brien et al Am rev Respir Dis 1987*
- Incidence des infections à MNT en augmentation (?)
  - Parallèlement à l'augmentation des immunodéprimés
  - Par modification des critères ATS (1990/1997/2007)
- Evaluation difficile
  - Basée sur les déclarations volontaires des laboratoires (isolats) par exemple au CDC/ CNR
  - Diagnostic d'«infection » difficile (isolement positif ≠ infection)
    - Critères modifiés régulièrement (ATS 1990 1997 2007)
    - Critères différents selon les sociétés savantes ATS BTS

# Critères ATS/IDSA 2007

## infections pulmonaires MNT

### ■ Clinique

- ❑ Symptomatologie pulmonaire
- ❑ RP: infiltrats, nodule, lésion excavée ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)
- ❑ Exclusion d'autres diagnostics

### ■ Microbiologie

- ❑ Au moins deux expectorations avec culture positive (quelque soit le direct)
- ❑ OU 1 culture positive sur au moins 1 LBA ou 1 aspiration bronchique
- ❑ OU 1 biopsie pulmonaire avec granulome et une expectoration avec culture positive

# Définition d'infection à MNT

1ers critères ATS

1974

Plusieurs  
prélèvements  
positifs

Pour tous: critères cliniques  
et radiologiques

Exclusion des autres  
diagnostics

2èmes critères ATS

1990

Au moins 2  
prélèvements  
positifs

3ème définition ATS

1997

- Au moins 3  
prélèvements  
positifs si direct  
négatif - 2 si au  
moins 1 examen  
direct positif  
- 1 seul si LBA  
ou biopsie +

Derniers critères ATS

2007

- Au moins 2  
prélèvements  
positifs quelque  
soit le direct  
- 1 seul si LBA  
ou biopsie +

# Travaux préliminaires: mycobactéries non tuberculeuses

- Étude rétrospective
- Description des infections à NTM (définies selon les critères ATS 1997) hospitalisés au CHU d'Amiens entre 1992 et 2002
- Résultats
  - 31 patients (15 *M.xenopi* (MX), 9 *M.avium intracellulare* (MAC), 4 *M.kansasii*, 3 mycobactéries à croissance lente)
  - Difficultés de prise en charge
    - Décision de traitement (1/3 patients non traités)
    - Type de traitement (13 associations thérapeutiques différentes)
  - Mortalité élevée: 71% décès à 5 ans

Andréjak C, J Infect 2007

# Cas particulier de *Mycobacterium xenopi*

- La plus fréquente des NTM de notre étude
- Peu de données dans la littérature
  - Plus grande étude: 47 patients

Banks Thorax 1984;39:376-382

- Dernières recommandations ATS/IDSA 2007
  - Concerne les patients ayant une pathologie pulmonaire obstructive sous jacente
  - Forme radiologique cavitaire
  - Traitement: pilier = clarithromycine avec rifampicine, éthambutol ± aminosides, possibilité de remplacer l'une des molécules par la moxifloxacin
  - Déduites des données concernant l'infection pulmonaire à MAC (USA: 0,01% des NTM)

Griffith DE, Am J Respir Crit Care Med 2007

# *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France

C Andréjak,<sup>1</sup> F-X Lescure,<sup>2,3</sup> E Pukenyte,<sup>4</sup> Y Douadi,<sup>2</sup> Y Yazdanpanah,<sup>4</sup> G Laurans,<sup>5</sup>  
J-L Schmit,<sup>2</sup> V Jounieaux,<sup>1</sup> and the Xenopi Group\*

*Thorax* 2009;**64**:291–296.

- 180 patients ayant au moins un prélèvement positif à *Mycobacterium xenopi* (MX)
- 136 patients avec une infection pulmonaire à MX selon les critères ATS
- **91% patients** (n=124) ayant des ATCD soit
  - D'immunodépression générale (52%): **VIH, n=38 (28%)**, Néoplasie, n= 27 (20%), Cortico ides, n=9 (7%), Hémopathie, n=7 (5%)
  - D'un terrain local favorisant (56%): Séquelles de BK, n=35 (26%), **BPCO, n=59 (43%)**, DDB, n=12 (8%)
  - 12 patients sans comorbidités

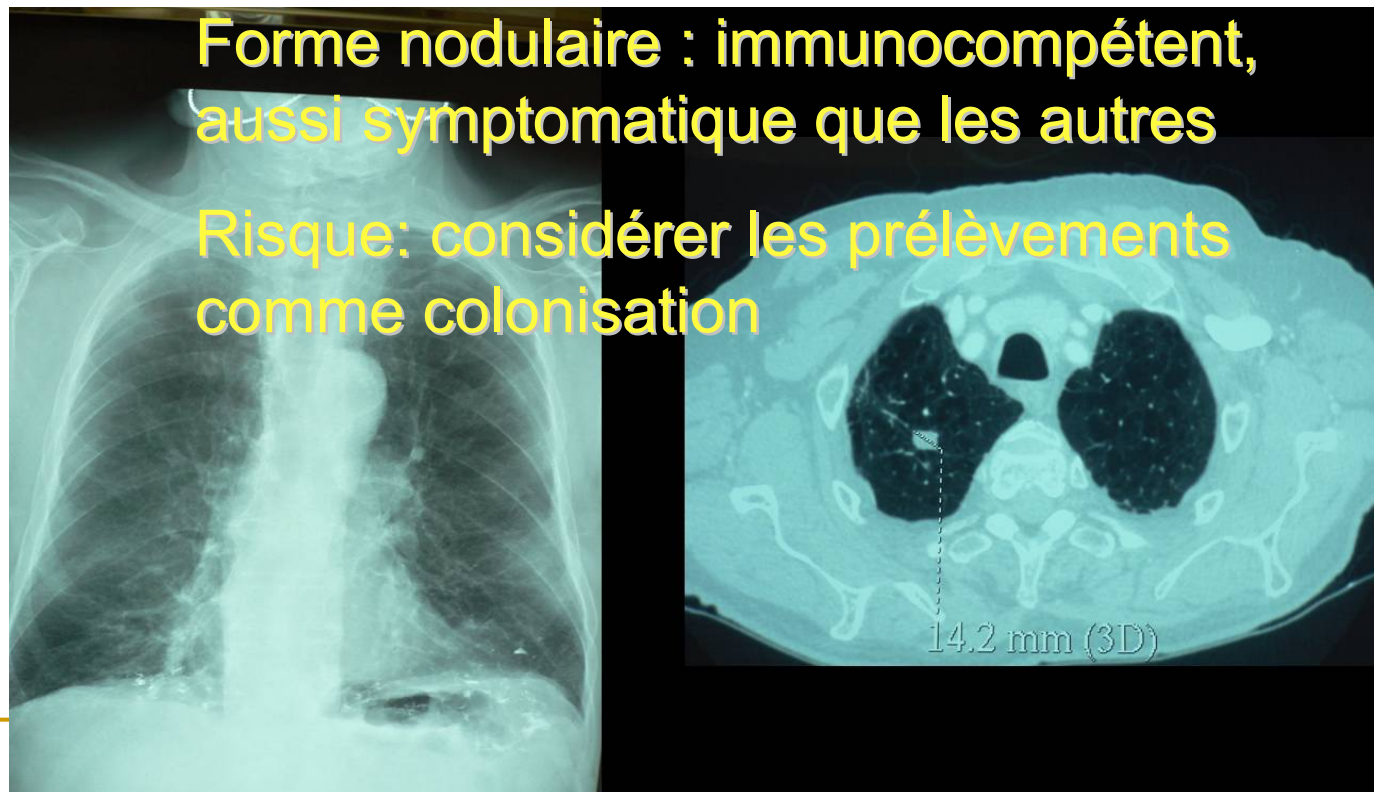
# Forme radiologique excavée

- Antécédents pulmonaires (77% vs. 45%,  $p=0,009$ )
- Pas de spécificité clinique
- Diagnostic plus fréquemment par tubage gastrique et/ou ECBC



# Forme nodulaire

- 22% des patients sans comorbidités (vs. 2%,  $p=0,001$ )
- Pas de spécificité clinique
- Aucun diagnostic autopsique



# Forme interstitielle radiologique

- Population plus jeune (40 ans vs. 54 ans)
- Comorbidités
- Fréquente immunodépression générale (71% vs 39%,  $p=0,002$ )
- Patients VIH = 58% ( $p<0,0001$ )
- Peu d'ATCD pulmonaires (36% vs. 66%,  $p=0,002$ )
- Nombreux décès avant le diagnostic
- Recours nécessaire au LBA fréquent



---

# Traitement

132 patients



---

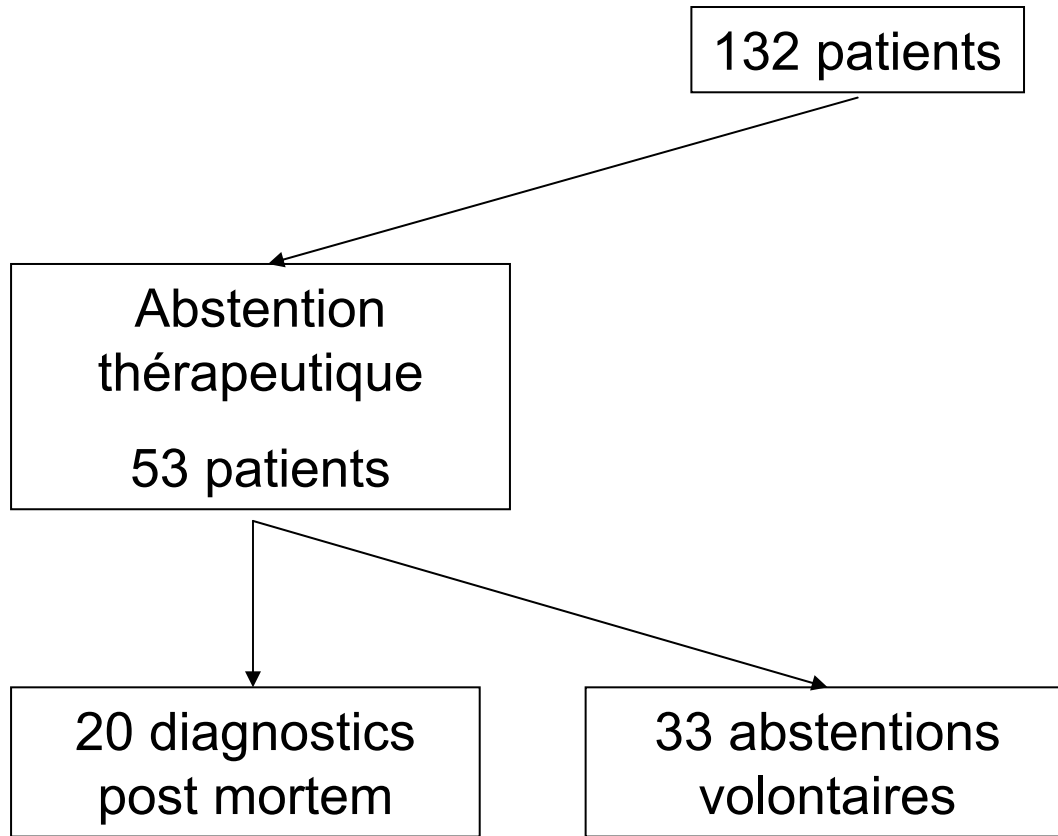
# Traitement

132 patients

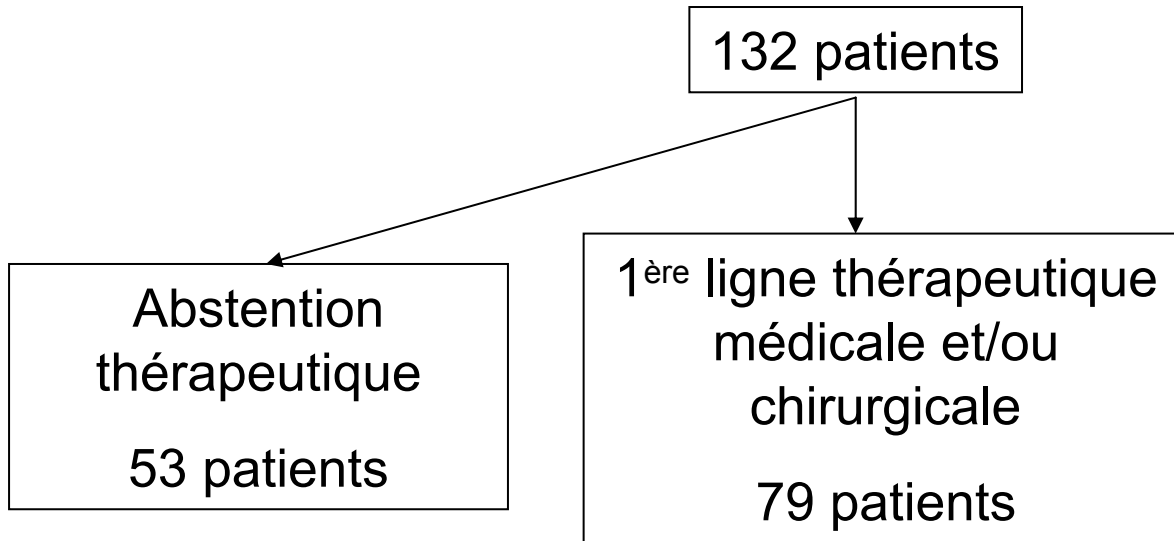
```
graph TD; A[132 patients] --> B[Abstention thérapeutique  
53 patients];
```

Abstention  
thérapeutique  
53 patients

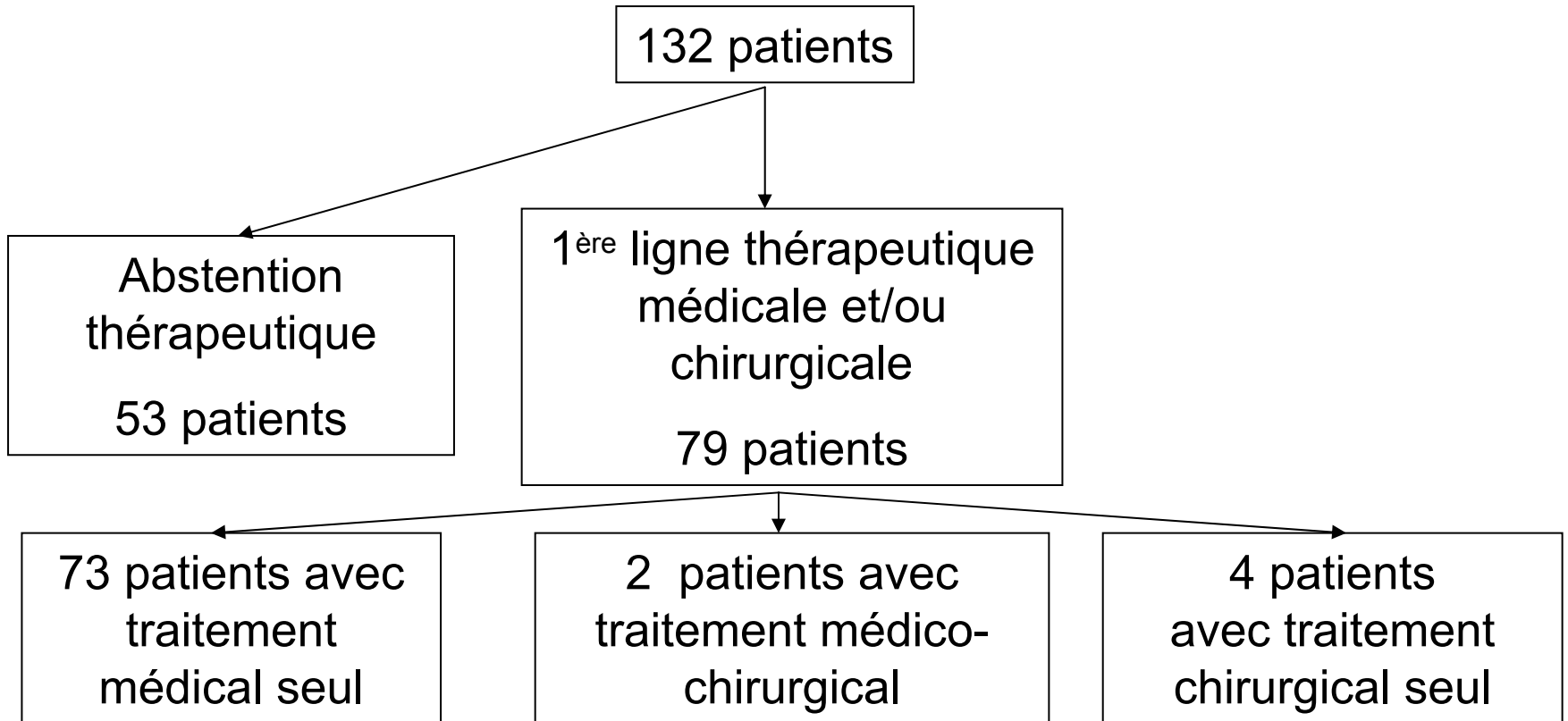
# Traitement



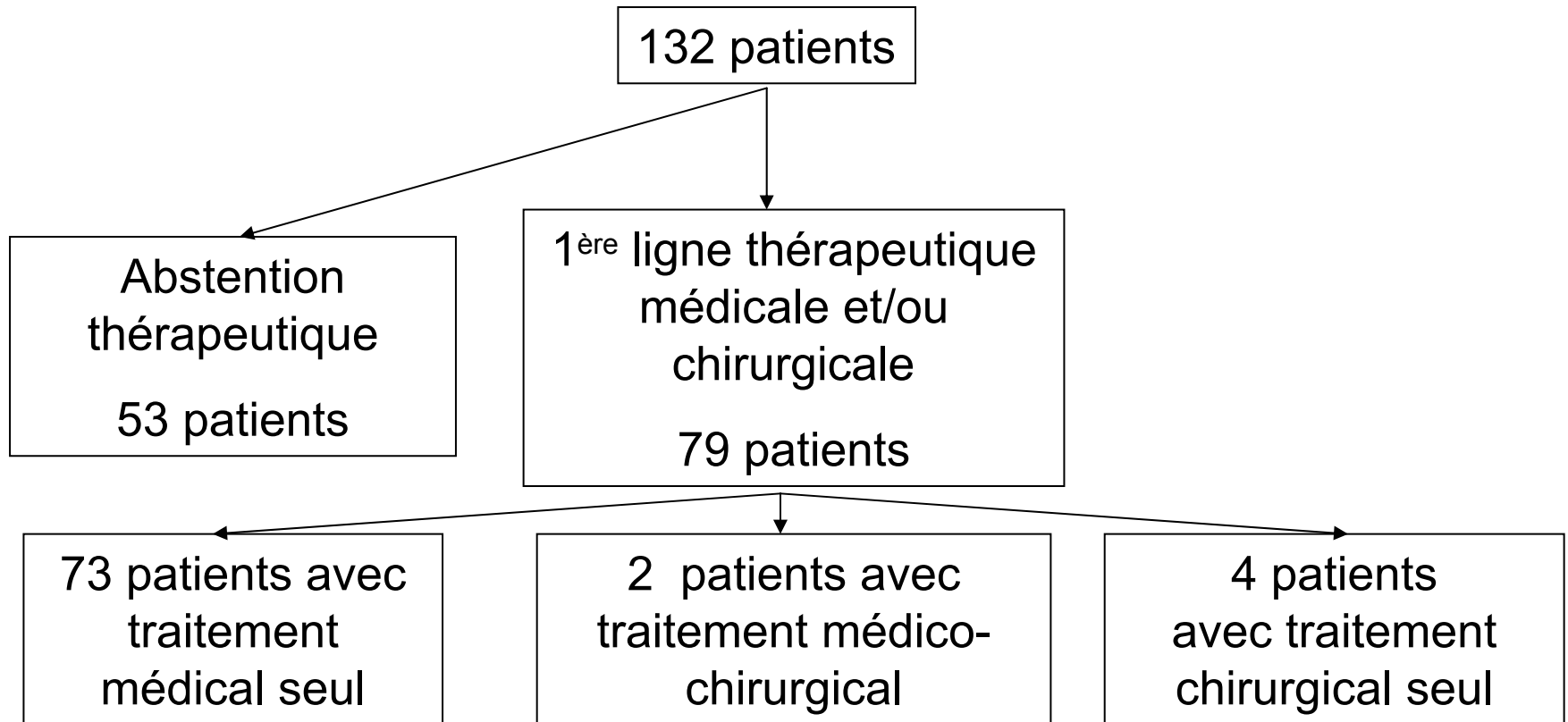
# Traitement



# Traitement



# Traitement



RMP 75% des patients traités, RFB 14% soit Rifamycines: 89%

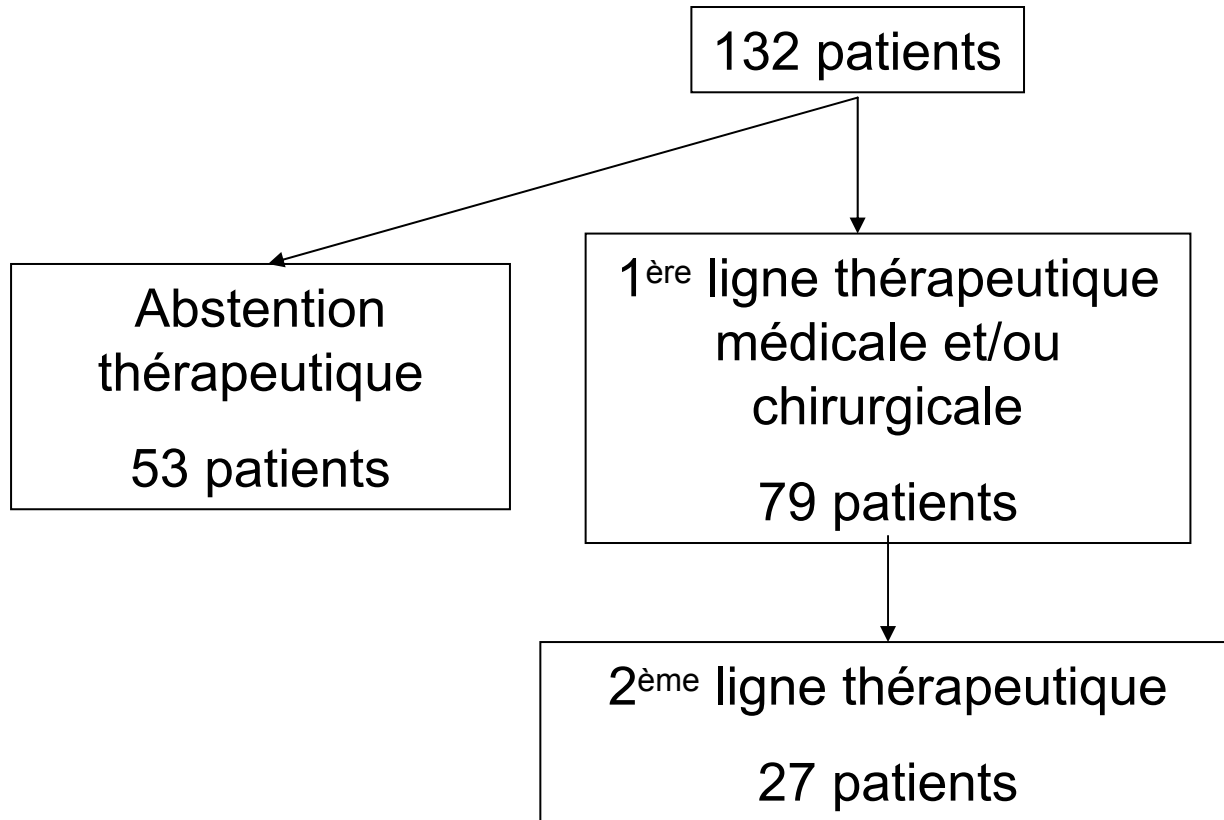
EMB 78%

INH 68%

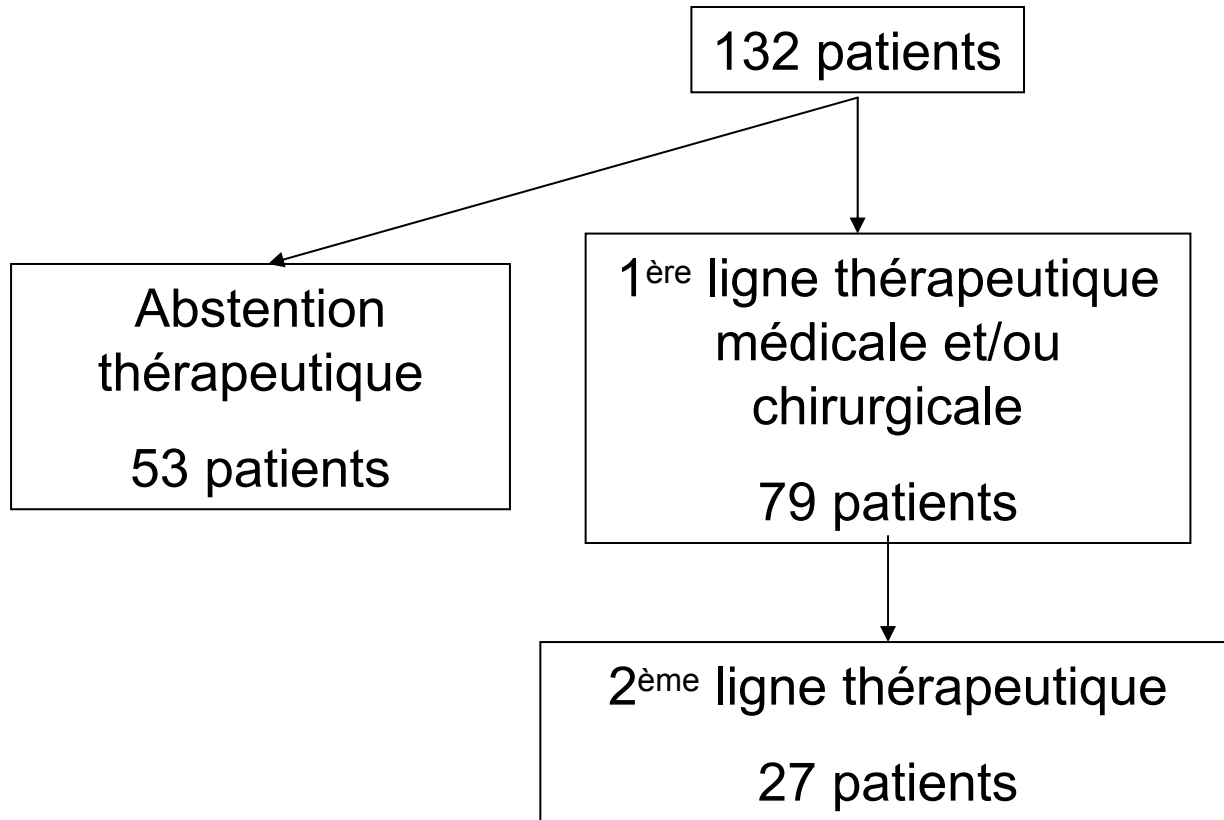
Clarithromycine 30%

Fluoroquinolones 19%

# Traitement



# Traitement

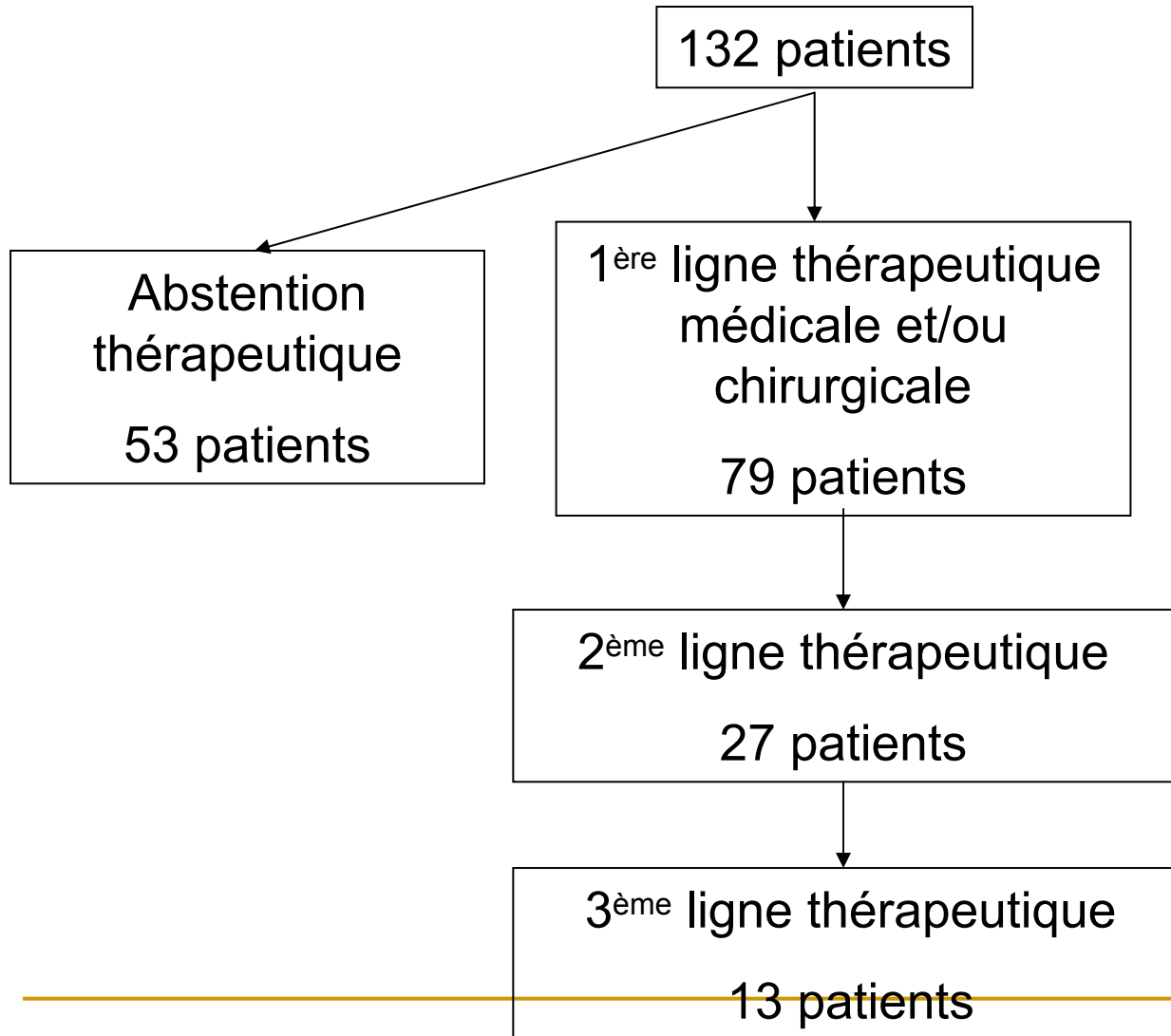


Clarithromycine 85% des patients traités

Rifamycines 59%

EMB 56%

# Traitement



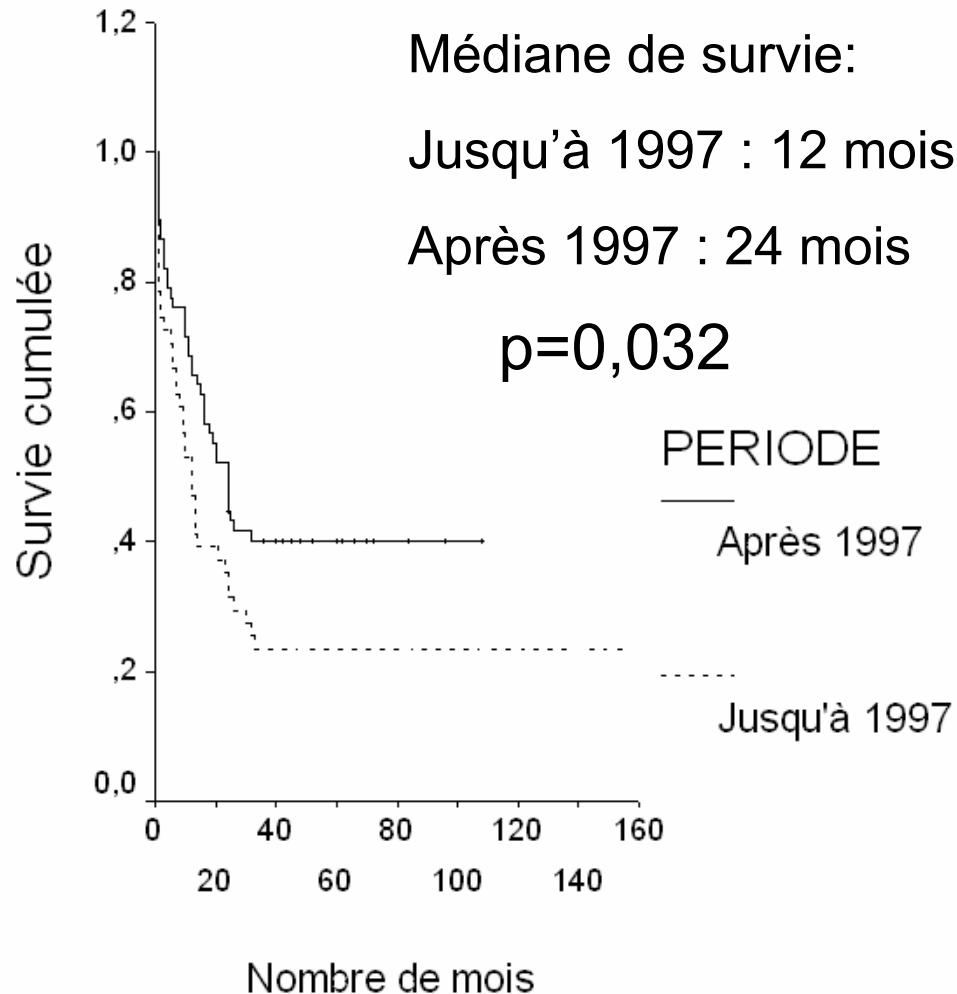
Durée totale de traitement  
Moyenne 7,6 mois  
Médiane à 6 mois,  
Extrêmes : 1 et 25 mois)

# Suivi

- 118 patients ayant eu un suivi (Médiane de suivi 16 mois)
- A M36: 39 vivants (**33%**), 26 patients avec guérison clinique (**22%**)
- Parmi les patients décédés (**67%**) :
  - 59% liés à l'infection ( 1/2 seul, 1/2 mixte)
  - 31% liés à la maladie sous jacente
  - 10% autre cause
- 20 patients avec diagnostic post mortem (17%)
- 24 décès avant fin de traitement (20%)
- 21 rechutes (18%)

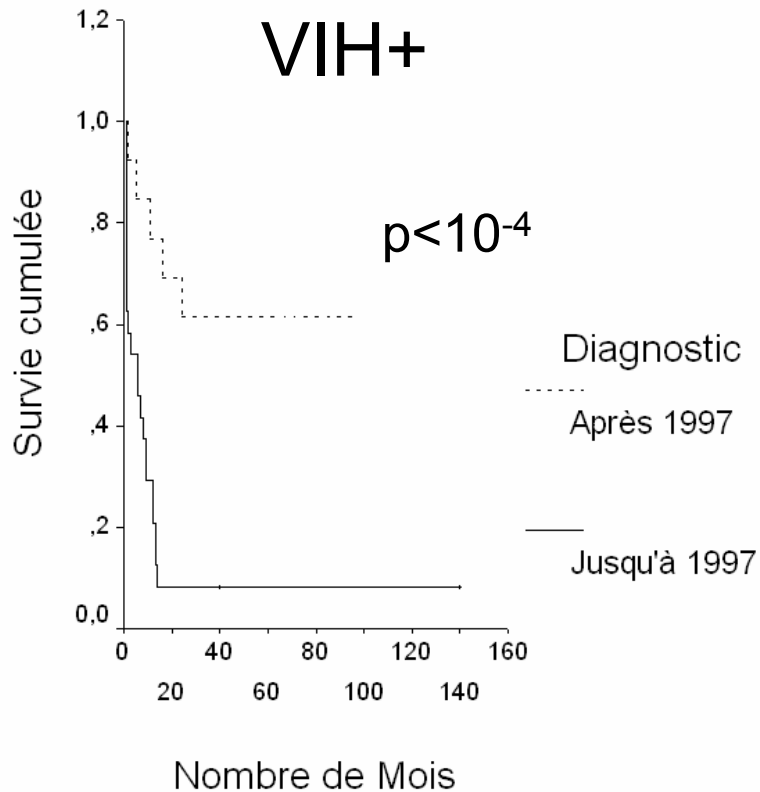
# Facteurs pronostiques

- Effet période ?



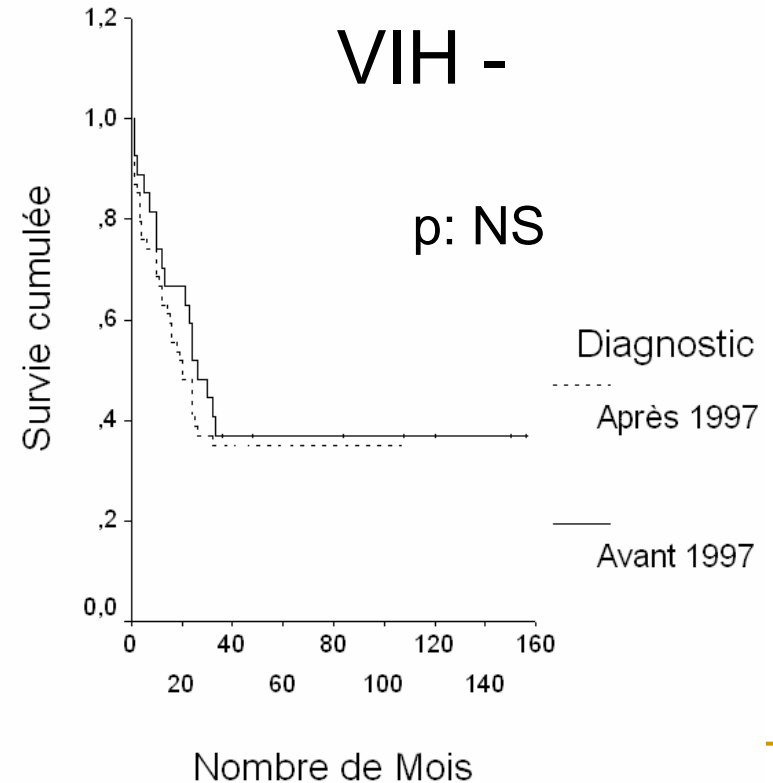
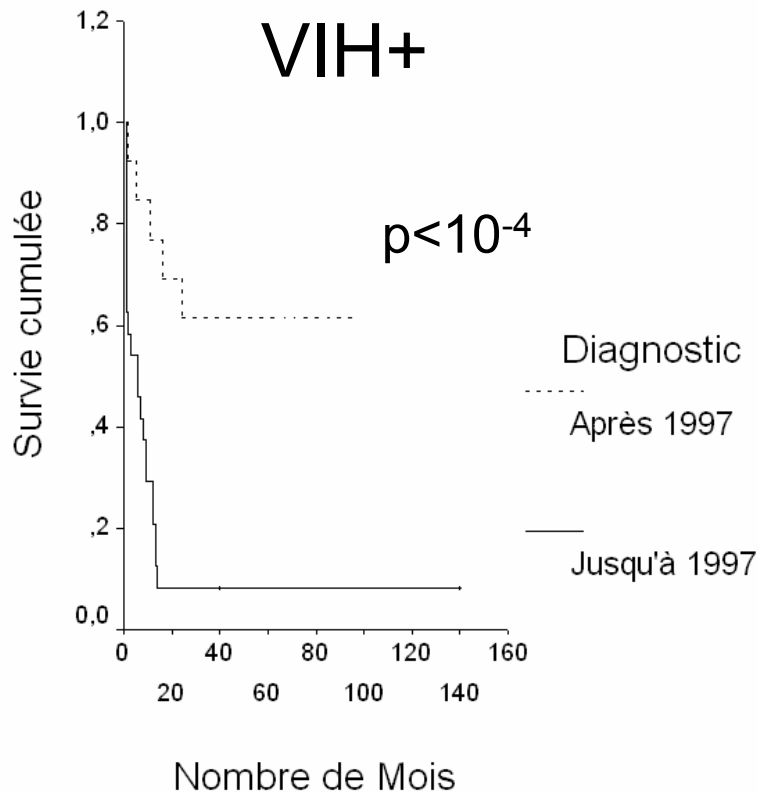
# Facteurs pronostiques

- Effet période ?



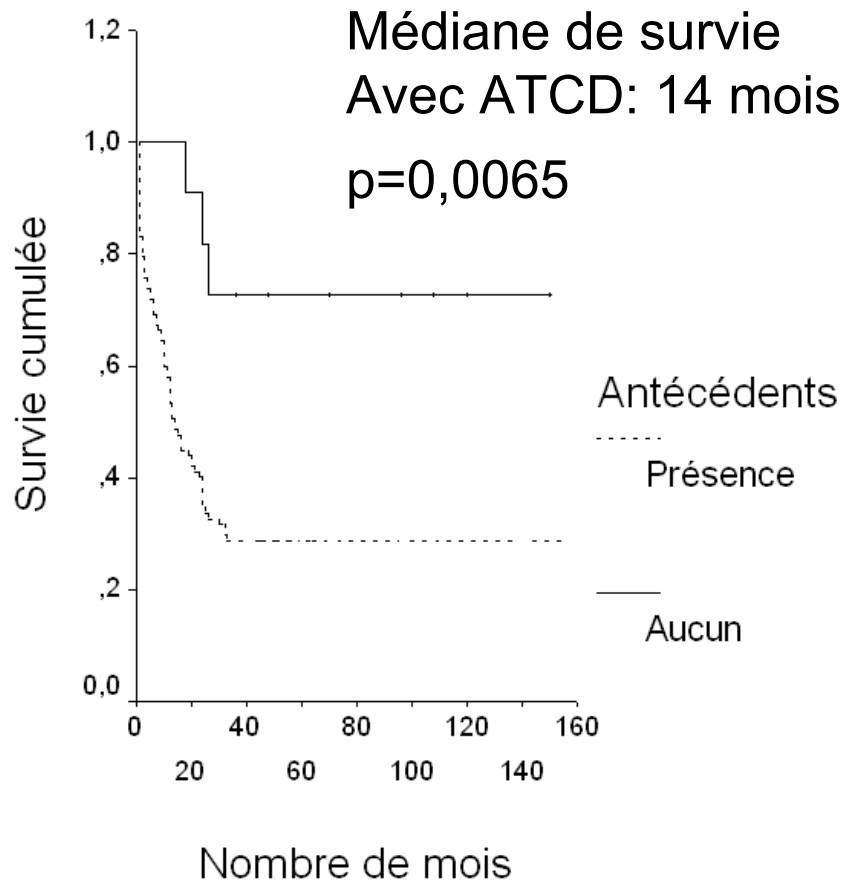
# Facteurs pronostiques

## ■ Effet période ?



# Facteurs pronostiques

## ■ Terrain ?



### Médiane de Survie

**Néoplasie:** 10 vs 24 mois  
 $p=0,0108$

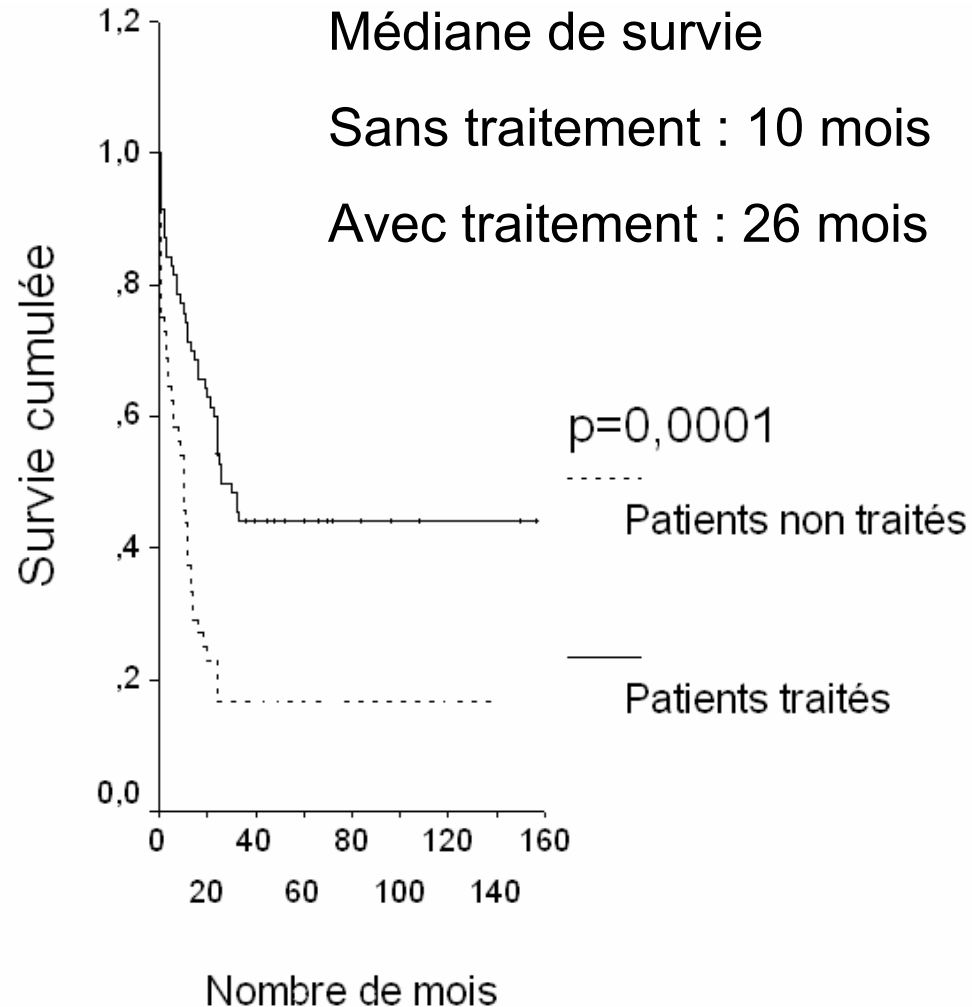
**VIH+:** 9 vs 24 mois  $p=0,056$

**BPCO :** 23 vs 13 mois NS

**Tuberculose :** 16 vs 23 mois NS

# Facteurs pronostiques

## ■ Nécessité de traiter ?



---

# Facteurs pronostiques

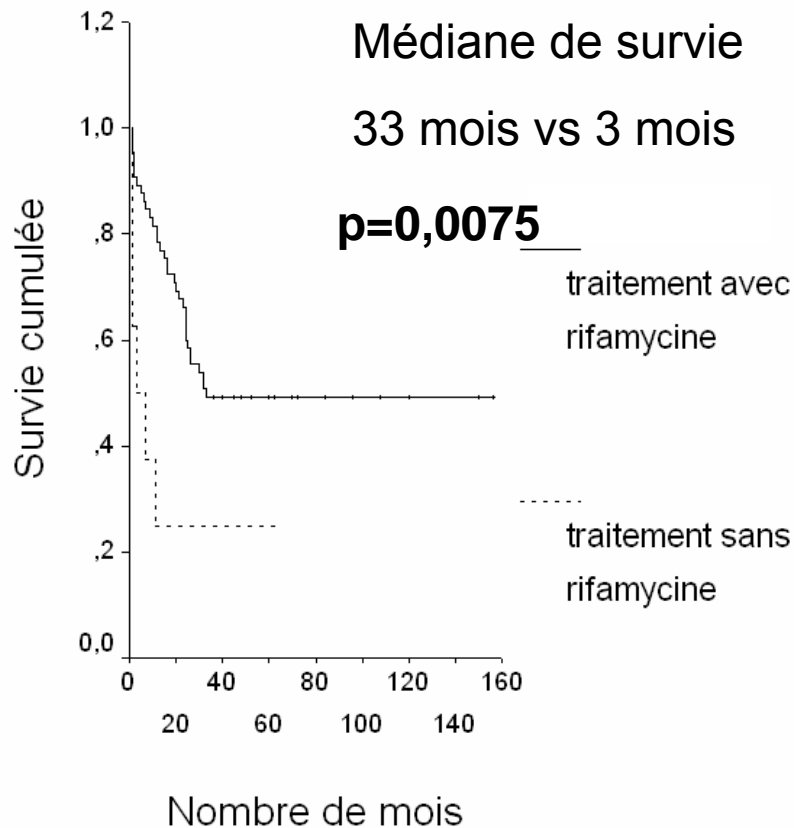
- Quel traitement ?



# Facteurs pronostiques

## ■ Quel traitement ?

### Rifamycine ?

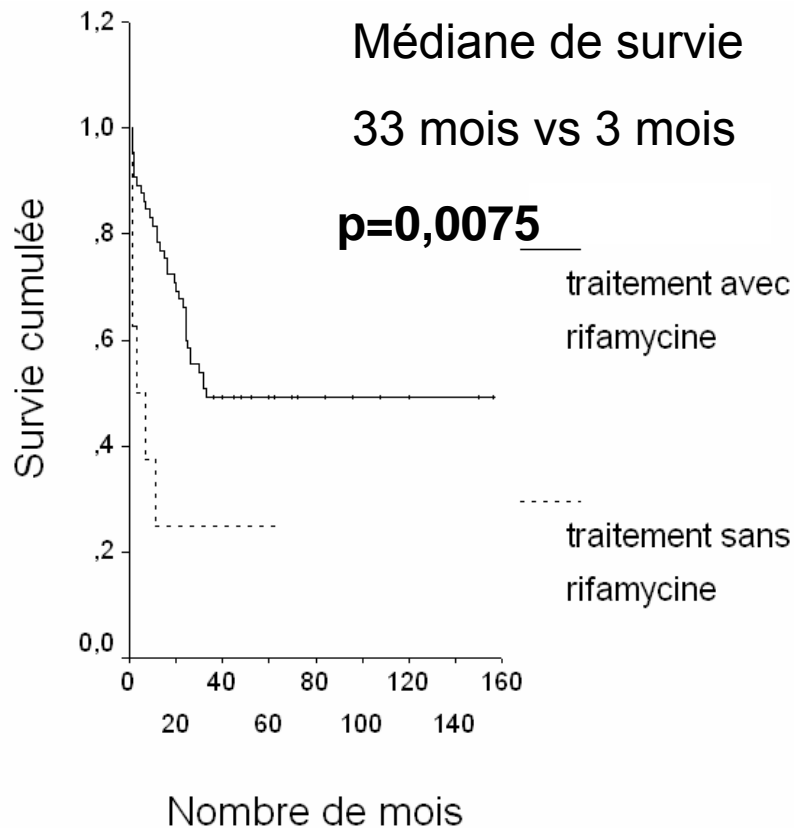


# Facteurs pronostiques

## ■ Quel traitement ?

### Rifamycine ?

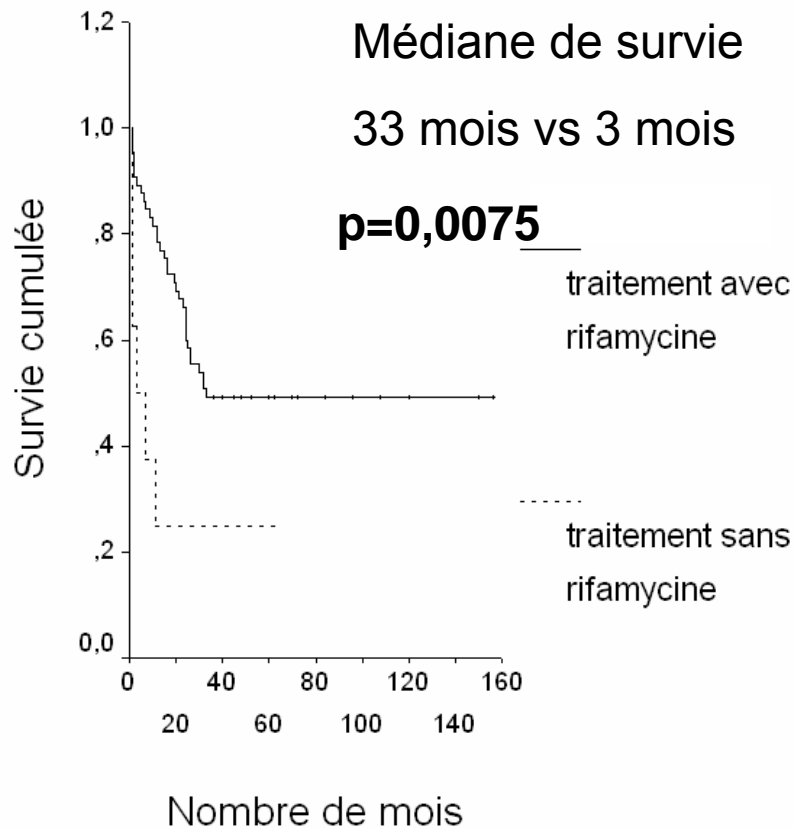
### Clarithromycine?



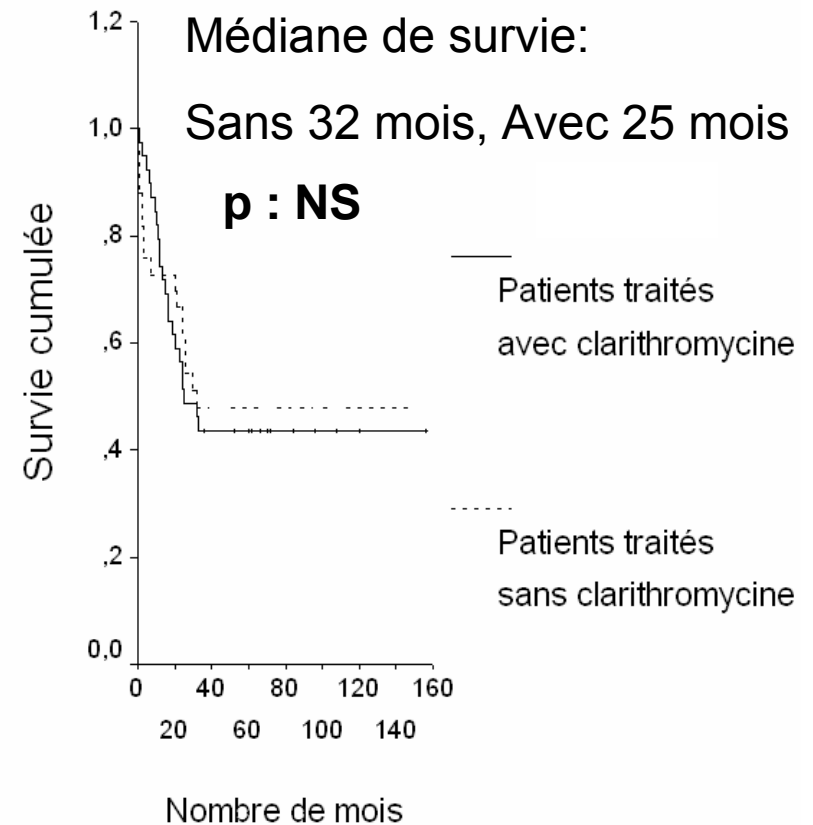
# Facteurs pronostiques

## ■ Quel traitement ?

### Rifamycine ?



### Clarithromycine?



# MX: Autres

## ■ Ethambutol

- Facteur pronostique MAIS non indépendant
  - Médiane de survie EMB en 1ère ligne: Avec 26 mois vs 10 mois sans,  $p=0,0035$  (toutes lignes  $p=0,88$ )  
*Thorax 2009;64:291–296.*
- Probable synergie rifamycine

*Banks Thorax 1987*

## ■ Isoniazide

- Facteur pronostique MAIS non indépendant
  - Médiane de survie INH en 1ère ligne: avec 24 mois vs 12 mois sans,  $p=0,013$  (toutes lignes  $p=0,79$ )  
*Thorax 2009;64:291–296.*
- Choix du prescripteur pour la BTS

## ■ Fluoroquinolones

- Cas rapportés dans la littérature
- Moxifloxacin selon ATS comme alternative à l'une des 3 thérapeutiques

---

# Danemark

- « When an entire country is a cohort ! »

Frank L, Science 2000:2398

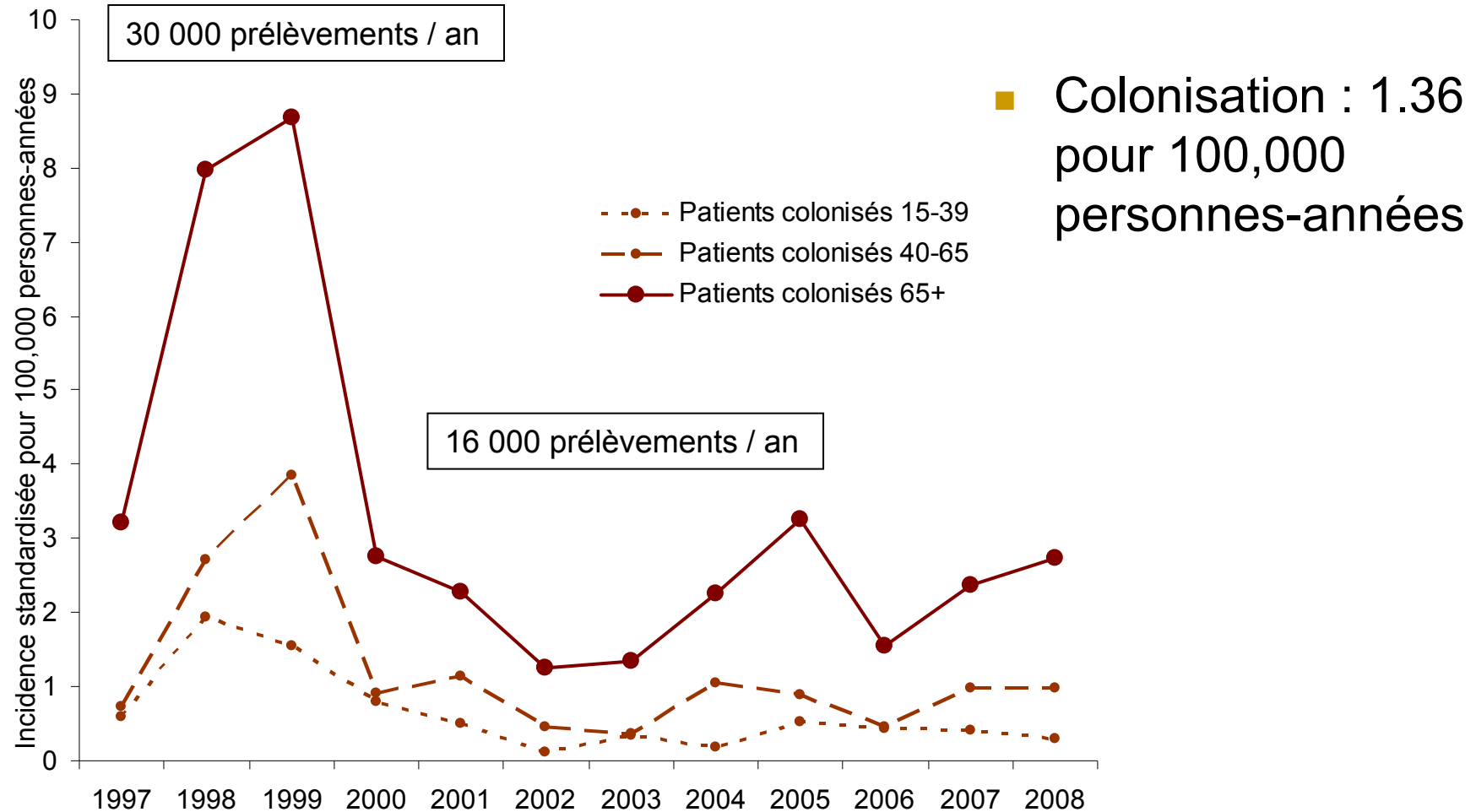
- Numéro unique pour chaque habitant = lien entre différentes databases

Pedersen et al, Dan Med Bull 2006

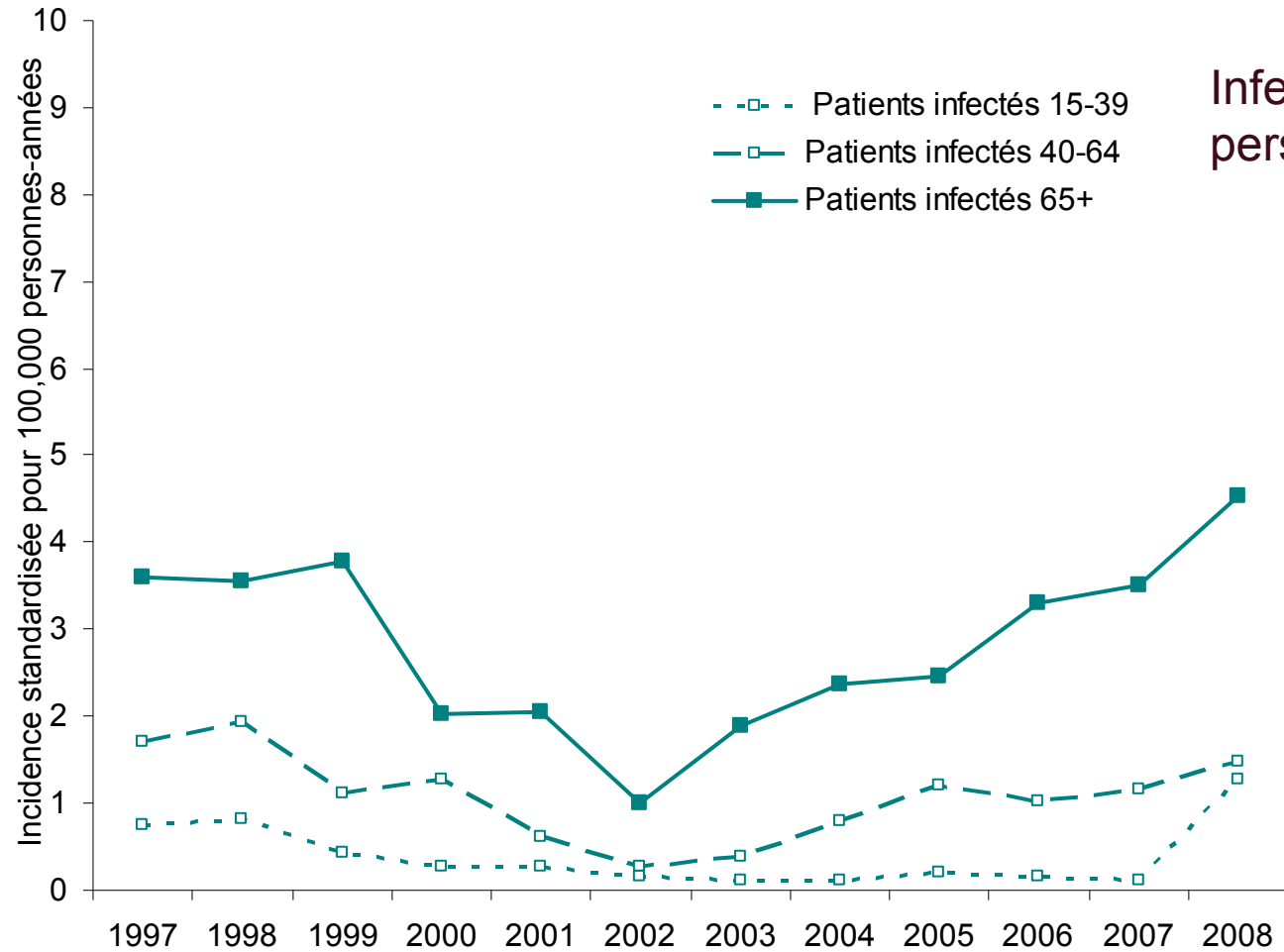
- Étude de cohorte sur l'ensemble de la population danoise
  - Tout danois âgé de plus de 15 ans
  - Ayant au moins un prélèvement positif à MNT
- 1282 patients (2666 prélèvements positifs à MNT) entre 1997 et 2008



# Danemark



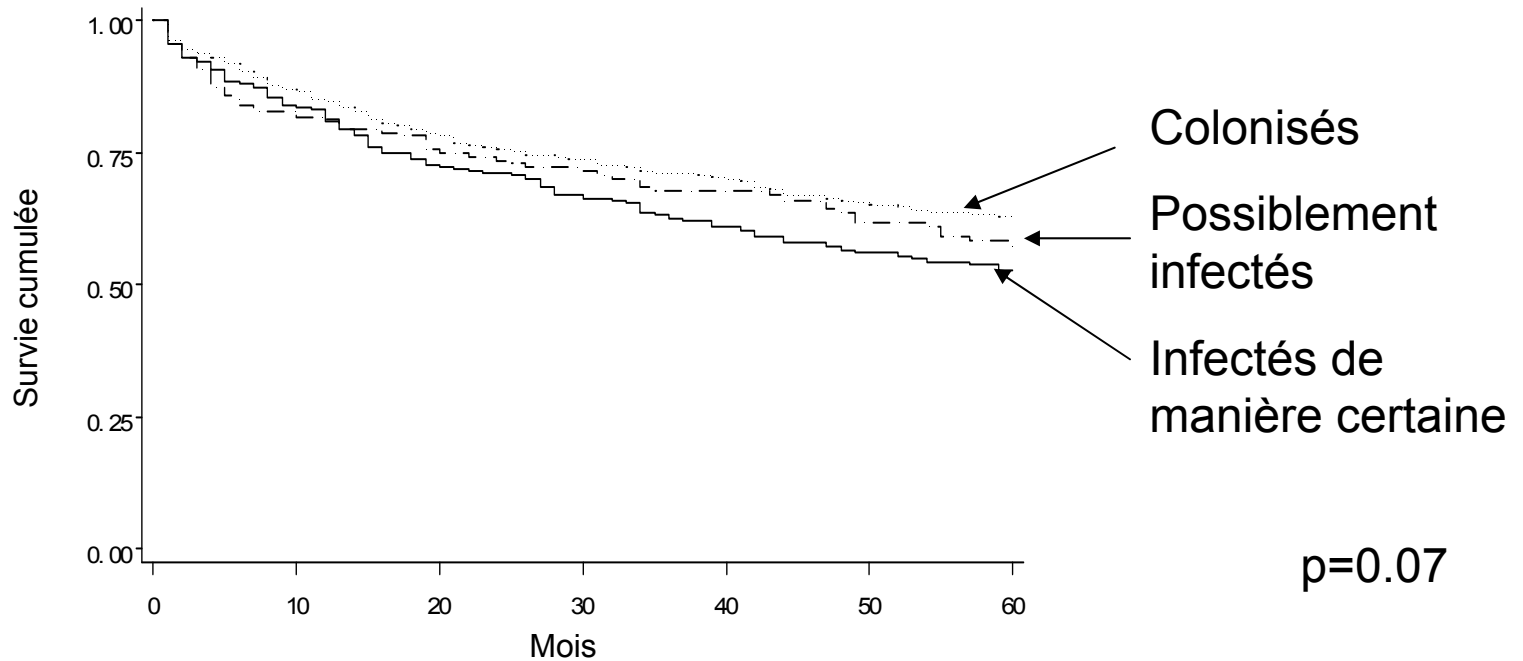
# Danemark



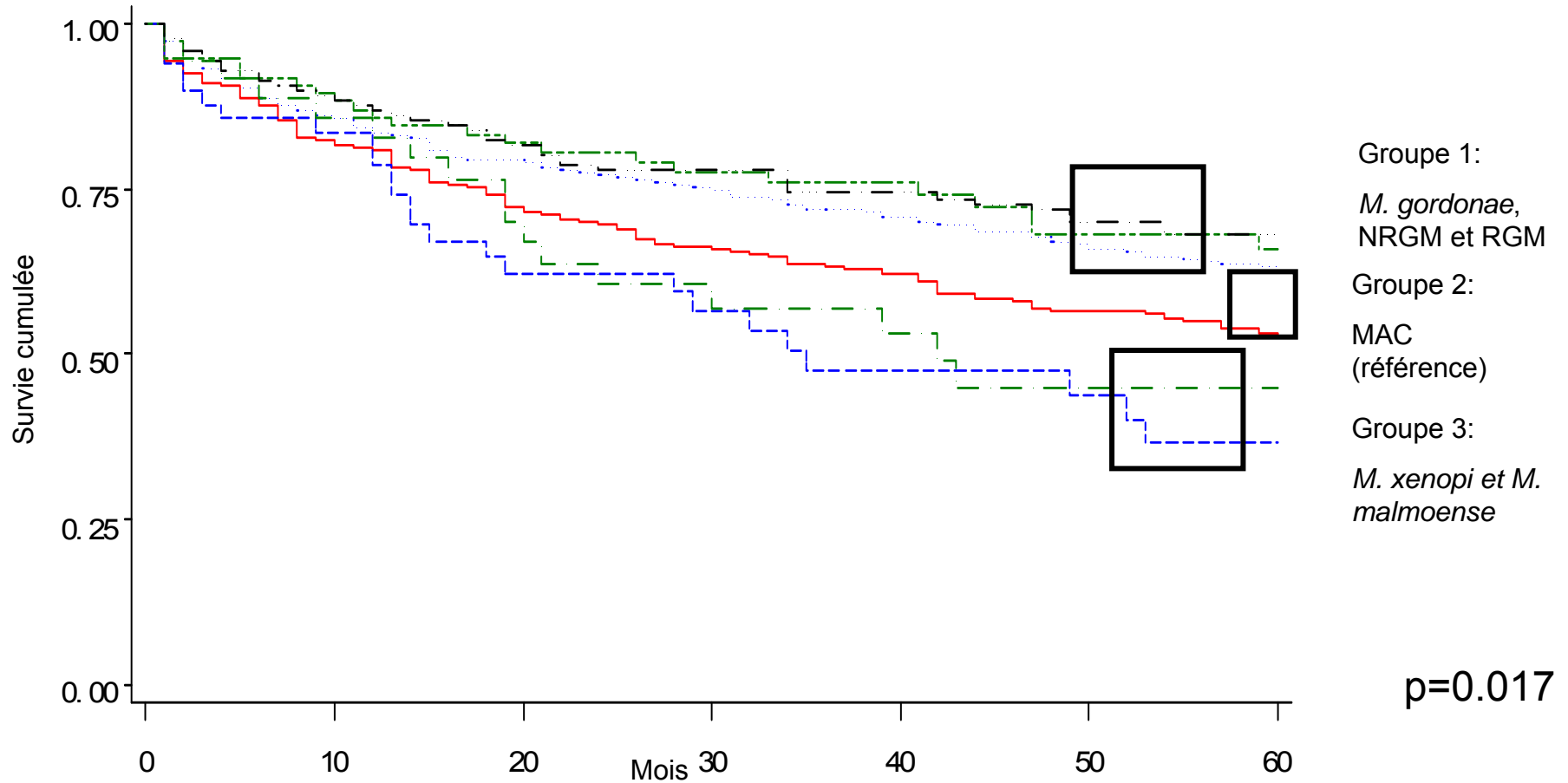
Infection : 1.08 pour 100,000 personnes/années

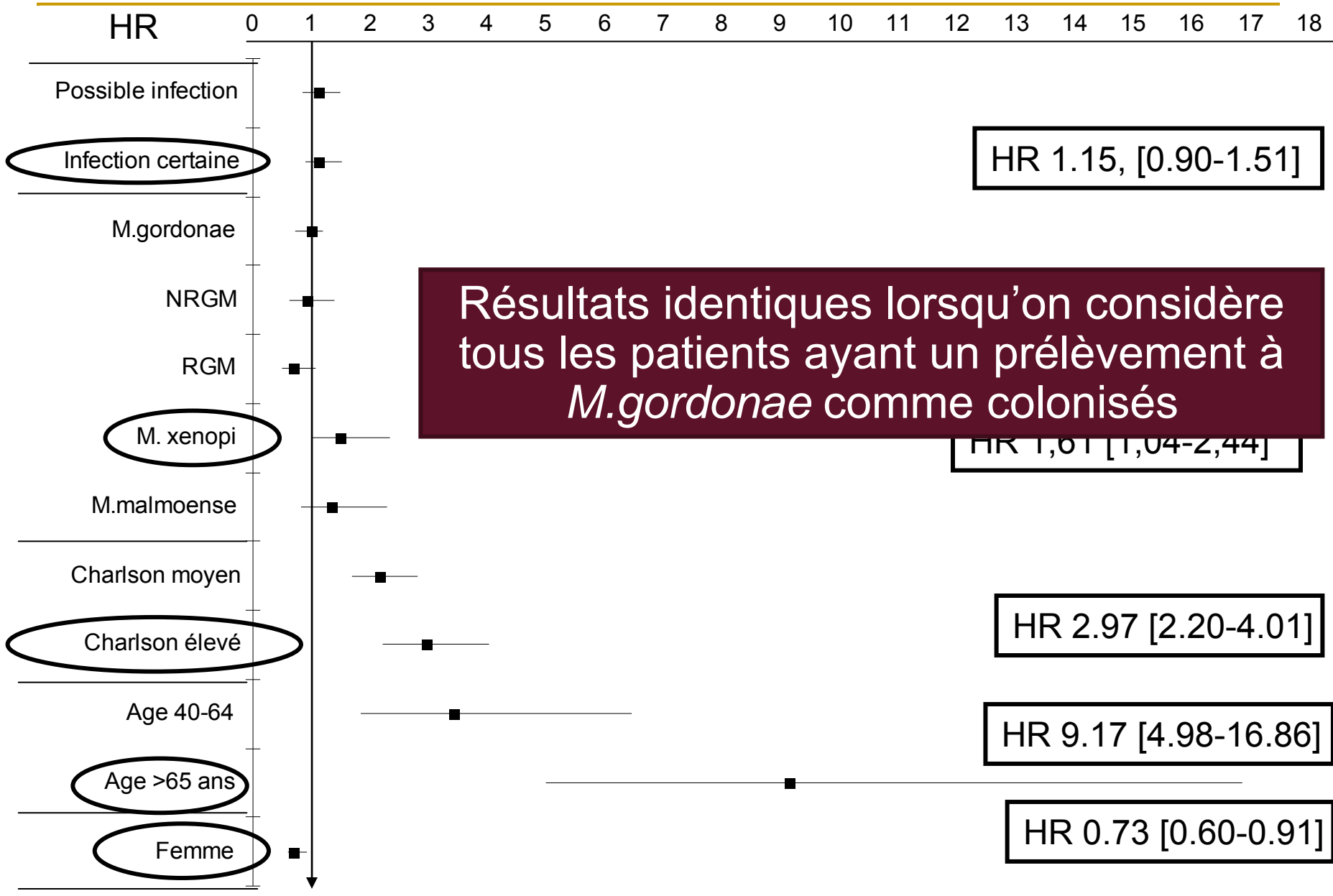
# Au Danemark...sur 1282 patients

- Mortalité à 5 ans
  - Infectés 40,1%
  - Colonisés 33,5%



# Survie selon l'espèce de MNT





---

# Au total

- MX= mycobactérie fréquente en France
  - MX
    - Pronostic sombre
    - Facteur pronostique indépendant dans le cadre des infections à mycobactéries non tuberculeuses
  - Quel traitement ?
    - Pas d'impact de la clarithromycine sur le pronostic dans notre travail
    - Et dans le reste de la littérature ?
-

---

# MX quel traitement ? Données de la littérature...

- In vitro :
  - CMI pour Clarithromycine : 0.25
  - CMI pour Moxifloxacin : 0.06-0.25
- 1 étude animale:
  - 10 associations thérapeutiques contenant toutes sauf une de la clarithromycine
  - Ces 9 associations: efficacité supérieure à un traitement anti-BK classique

Lounis et al, *Antimicrob Agents Chemother*1997

---

# MX quel traitement ? Données de la littérature...

- 2 études randomisées:

- 42 patients (20 et 22): INH-RMP-EMB et RMP-EMB: pas de différence, mortalité 69%

*Jenkins et al, Respiratory Med 2003*

- 34 patients (17 et 17): RMP-EMB-CLA vs RMP-EMB-CIPRO: pas de différence

*Jenkins et al, Thorax 2009*

- 1 revue de 48 études publiées entre 1966 et 2008

- 188 sujets avec infection à MX (23 études)
- Augmentation du taux de succès si le traitement contient une FQ
- Pas de modification du taux de succès que le traitement contienne ou non un macrolides

*Varadi et Marras, Int J Tuberc Lung Dis 2009*

# Justification de l'étude

- Quel traitement ? Traitement optimal non connu (peu de données issues d'essais contrôlés)
  - Rifampicine et éthambutol
    - Seules molécules à avoir l'AMM pour les infections à MNT
    - Recommandées par toutes les sociétés savantes
  - Associés à deux candidates (CMI basses)
    - CLA ?
      - Recommandé par l'ATS, mais données controversées
    - MXF ?
      - Selon l'ATS une fluoroquinolone peut remplacer l'un des antibiotiques anti *M. xenopi*
      - MXF = FQ avec la meilleure activité antibactérienne

---

# Question = quel traitement pour MX: CLA ou MXF ?

- Plusieurs questions:
    - Objectifs / critères de jugement principal et secondaires
    - Faisabilité =
      - Nombre de sujets nécessaires
      - Investigateurs
    - Plan expérimental
      - Quels patients ?
      - Quelles variables collectées ?
      - Suivi
      - Gestion des effets indésirables
      - Comité de surveillance indépendant
    - Autorisations: CPP /AFSSAPS
    - Budget
-

# Quel critère de jugement principal ?

- Critère objectif de « réponse » au traitement = bactériologie
- Taux de négativation des prélèvements à 6 mois pour *M. xenopi* ?
  - Inconnu pour *M. xenopi*
  - Taux moyen de 80-85% pour *M. avium* à 6 mois
- Donc objectif principal = Déterminer la proportion de malades, atteints d'infections respiratoires à *M. xenopi* (critères ATS/IDSA 2007), ayant des prélèvements bactériologiques négatifs à 6 mois sous l'un ou l'autre des deux schémas thérapeutiques proposés

---

# Essai CaMoMy

- Essai clinique, multicentrique, contrôlé avec deux schémas thérapeutiques
    - contenant deux molécules : rifampicine et éthambutol
    - associées à une troisième molécule qui sera randomisée clarithromycine ou moxifloxacine
  - Étude en ouvert (dosages pharmacologiques avec éventuelle adaptation posologique)
  - Objectifs Secondaires:
    - Comparer les deux schémas thérapeutiques
      - négativation des prélèvements bactériologiques à 6 et 12 mois
      - amélioration clinique et radiologique (3, 6, 12 mois)
      - mortalité à 12 mois
      - tolérance du traitement
-

# Faisabilité du travail ?

- Taux de conversion entre 80-85% pour *M. avium* complex
- CMI plus basses pour *M. xenopi* en comparaison à *M. avium*
- Antibiothérapie au moins aussi active ? Choix de 70% (hypothèse pessimiste)
- Nombre de sujets nécessaire:
  - Taux attendu de 70% de négativation à 6 mois
  - Puissance 80%, précision 10%, risque  $\alpha$  5%
  - 80 patients nécessaires
  - avec 15% de perdus de vue: nécessité d'inclure 92 patients
- CNR 2007: 47 patients avec des critères d'infection à *M. xenopi*
- Nombreux laboratoires n'envoient pas les prélèvements au CNR
- Nécessité de très nombreux centres investigateurs pour pouvoir inclure le nombre suffisant de patients
- Inclusion pendant deux ans

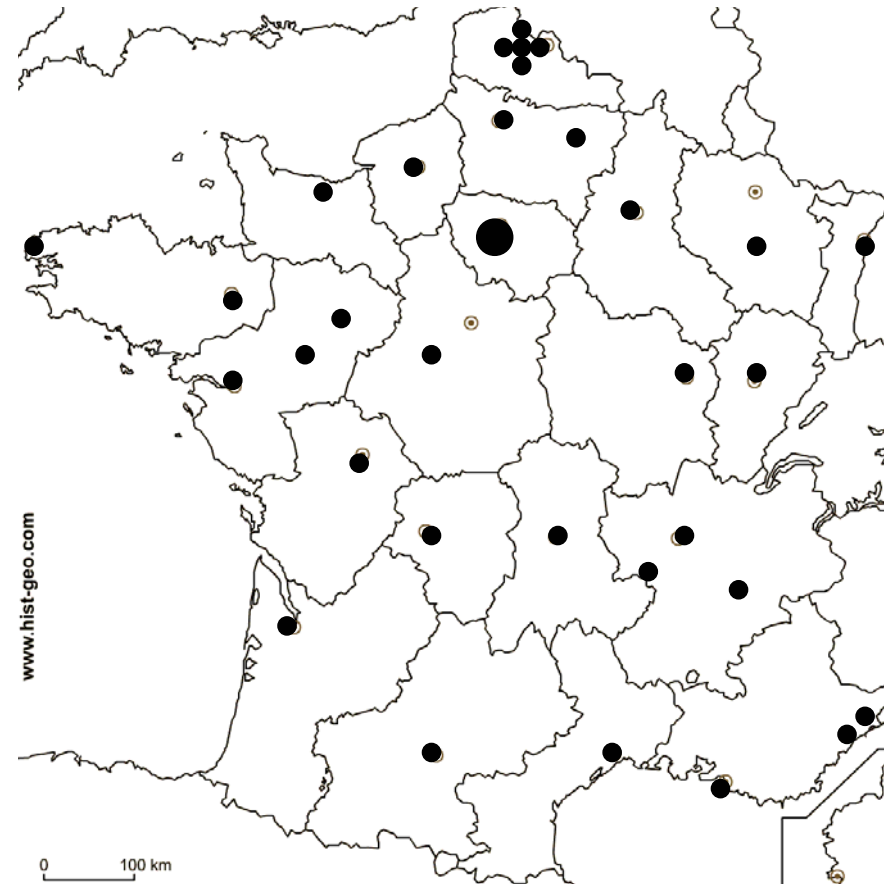
---

# Équipe pilote

- Dr Claire Andréjak, investigateur principal, (Pneumologie, Amiens)  
[clandrejak@gmail.com](mailto:clandrejak@gmail.com)
  - Dr Xavier Lescure (Maladies Infectieuses, Tenon)  
[xavier.lescore@tnn.aphp.fr](mailto:xavier.lescore@tnn.aphp.fr)
  - Dr Nicolas Véziris (CNR mycobactéries, Pitié Salpêtrière)  
[nicolas.veziris@upmc.fr](mailto:nicolas.veziris@upmc.fr)
  - Pr Jacques Cadranel (Pneumologie, Tenon)  
[jacques.cadranel@tnn.aphp.fr](mailto:jacques.cadranel@tnn.aphp.fr)
  - Pr Vincent Jounieaux (Pneumologie, Amiens)  
[jounieaux.vincent@chu-amiens.fr](mailto:jounieaux.vincent@chu-amiens.fr)
-

# Faisabilité

- Emails/ présentation à des congrès
- 43 centres participants
  - 58 investigateurs
  - Binôme bactériolo/clinicien
  - Clinicien = pneumologue et/ou infectiologue
- Avec la participation du:
  - Centre de Recherche Clinique
  - Centre National de Référence des Mycobactéries
  - Groupe SPLF Tuberculose
  - Réseau AZAY-Mycobactéries



# Plan expérimental : quels patients ?

- Patient ayant des critères d'infections à MX selon ATS 2007
- Tous ? Non ! Non inclusion des patients avec
  - Une contre indication à l'un des traitements
  - Ayant déjà été traité pour une infection à MX
  - VIH (problème de la rifampicine)
- Pour être le plus exhaustif possible:
  - Nombreux centres investigateurs
  - Tout patient avec au moins un prélèvement positif est éligible (labo de bactério)
    - Bénéficie d'abord d'un examen clinique et biologique : critères cliniques d'infection à MX et éventuelles CI à un des traitements
    - Puis radiographie de thorax et scanner thoracique : critères radiologiques et exclusion d'un autre diagnostic
    - Enfin fibroscopie bronchique = critères bactériologiques et exclusion d'un autre diagnostic
  - Proposition d'un suivi de cohorte pour les patients n'ayant pas les critères d'infection

# Critères de non inclusion

- Hypersensibilité connue à l'une des molécules (rifampicine, éthambutol, moxifloxacine, clarithromycine)
- Tout patient présentant une rechute d'une infection pulmonaire à *M. xenopi*
- Traitement par molécules pouvant interférer avec le cytochrome P450
- Traitement par molécules allongeant le QT
- Traitement par alcaloïde de l'ergot de seigle, cisapride, bipéridil, pimozide, mizolastine
- Porphyrurie
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30%
- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH 1 et 2
- QT long à l'ECG et/ou des troubles du rythme ou une bradycardie jugés cliniquement significatif
- Cytolyse avec un taux de transaminases supérieur à 5 fois la normale
- Cirrhose Child Pugh C
- NORB
- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min
- Grossesse et allaitement
- Galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

---

# Quelles variables collectées ?

- Critère de jugement principal
  - Critères de jugement secondaires
  - Variables explicatives et de suivi de la tolérance
  - Variables techniques ou légales
-

# Critère de jugement principal

- Quel type de prélèvement ?
- Nécessité d'un prélèvement de bonne qualité !
- 1<sup>ère</sup> possibilité : trois crachats spontanés de bonne qualité
- En cas d'impossibilité :
  - trois crachats induits par aérosols hypertoniques 3 jours de suite, en l'absence de contre indications, et si possible avec un kinésithérapeute ou
  - une aspiration bronchique dirigée dans le territoire correspondant aux lésions scannographiques lors d'une fibroscopie bronchique suivie de deux crachats post fibroscopie
- Choix du type de prélèvements effectués (crachats, crachats induits, fibro-aspiration) laissé au libre choix du clinicien, sous réserve de la bonne qualité des prélèvements.
- En l'absence de crachats (spontanés ou induits), une fibro-aspiration dirigée et deux crachats post fibroscopie seront à effectuer.

---

# Quelles variables collectées ?

- Critère de jugement principal: bactériologie
    - Définir la technique utilisée (méthode de décontamination, milieux de cultures ....)
    - Définir « ce qu'est un prélèvement positif » : direct ? Culture ? Les deux ?
    - CNR
  - Critères de jugement secondaires
    - Données cliniques
    - Données radiologiques
    - Données bactériologiques
    - Statut vital
    - Tolérance
  - Tout définir !
-

# Exemple 1: Données cliniques

- Plusieurs critères à l'état basal et à 3, 6, et 12 mois :
  - Présence ou non d'une toux, d'expectorations, de dyspnée, de douleur thoracique et de sibilances (échelle analogique de 0 à 4, 0 = aucun symptôme, 4 = symptômes permanents) *Teeter et al*
  - Score OMS du performance status, côté de 0 à 4
  - Score global allant de 0 à 24, prenant en compte les 5 symptômes pulmonaires et le performance status
  - Présence de crachats hémoptoïques (hémoptysie supérieure à 50 ml ou ayant nécessité un recours médical spécialisé)
  - Poids en kg (patient pesé en sous vêtements sur la même balance, variations prises en compte si supérieure à 5% du poids de l'inclusion)
- De manière globale, on parlera d'amélioration clinique si :
  - Amélioration des échelles analogiques (score global) = modification supérieure ou égale à 3 points comme cliniquement pertinente.
  - Dans les scores de qualité de vie de 100 points, une variation de 10 points (soit 10%) est classiquement considérée comme une différence cliniquement pertinente
  - ET absence de perte de poids

# Exemple 2: les données radiologiques

- La radiographie thoracique sera décrite selon :
  - type de lésion : opacité, opacité excavée, syndrome interstitiel
  - localisation précise
- Le scanner thoracique sera décrit selon :
  - type de lésions : nodules, micronodules, bronchectasies, masse, syndrome interstitiel
  - localisation précise du/des segments en cause
- Nombre de lésions et mesure des différentes lésions (grand et petit axe) et si possible en volume
- Comparaison selon
  - Sur la RP: disparition, stabilisation ou amélioration radiologique
  - Sur le scanner thoracique : mesure de la taille des lésions et comparaison
    - disparition complète des lésions
    - disparition partielle des lésions : diminution d'au moins 50% des lésions
    - stabilisation : taille de la lésion entre 50 % et 130% par rapport à la lésion initiale
    - Aggravation des lésions : apparition de nouvelles lésions ou augmentation de taille de la lésion initiale de plus de 30%
- Relecture en panel (en aveugle de la date)

# Variables explicatives et suivi de tolérance

- Antibiogramme
  - Fait de manière systématique pour rechercher une corrélation avec la réponse clinique
  - CMI
  - Tests génotypiques
  - Non transmis aux cliniciens
- Dosages pharmacologiques
  - Pic rapporté à la CMI, corrélation au taux de conversion à 6 mois
  - Évaluer l'impact des interactions médicamenteuses
  - En cas de surdosage, transmission du résultat au clinicien
- Données d'anamnèse
- Données de tolérance:
  - ECG, Bilan biologique, examen ophtalmologique
  - Tolérance digestive (score de Rhodes)
  - Autres toxicités évaluées selon score OMS (digestive, hématologique, rénales)

---

# Variables techniques ou légales

- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusions
- Consentement
  - Préparer une lettre d'information
  - Consentement écrit



---

# Recueil des variables

- Par l'investigateur du patient
  - Toute donnée manquante doit être explicitée
  - Contrôle par l'ARC qui assure:
    - Une visite d'ouverture
    - Une visite par semestre
    - Une visite de fermeture
  - Biologie standard: faite dans le centre investigateur
  - Bactériologie: prélèvements transportés au CNR
  - Dosages pharmacologiques: prélèvements transportés dans le laboratoire de pharmacologie du CHU d'Amiens
-

# Plan expérimental

- Tout patient éligible (au moins un prélèvement pulmonaire positif à *M. xenopi*) devra présenter les critères ATS/IDSA 2007 d'infection pulmonaire à MNT pour être inclus
- A partir de la population éligible, TOUS les patients, inclus ou non, se verront proposer un suivi au sein d'une cohorte prospective de patients ayant un prélèvement pulmonaire positif en culture à *Mycobacterium xenopi*
- A l'inclusion: examen clinique, bilan biologique, TDM thoracique, fibroscopie bronchique
- Deux bras :
  - Rifampicine 10 mg/kg /jour + éthambutol 15 à 20 mg/kg/jour + clarithromycine 1000 mg /jour
  - Rifampicine 10 mg/kg /jour + éthambutol 15 à 20 mg/kg/jour + moxifloxacine 400 mg par jour
  - En l'absence de contre indication

# Plan expérimental

- Durant les 12 mois de suivi, 5 visites sont obligatoires, après 1 mois (M1), 3 mois (M3), 6 mois (M6), 9 mois (M9), 12 mois (M12) de traitement
- Examen clinique
- Bilan radiologique
- Bilan biologique
- Avec prélèvements bactériologiques (prélèvement à 6 mois= critère de jugement principal)
- Antibiogramme (CNR)
- Dosages pharmacologiques
- Arrêt du suivi obligatoire à M12
  - traitement peut être poursuivi jusqu'à M18 (durée totale de traitement 12 mois après négativation des prélèvements)
  - suivi sera poursuivi par le clinicien en charge du patient
  - suivi de cohorte proposé afin de connaître à M18, M24, M36 et à 5 ans le devenir du patient

---

# Tout prévoir !

- Que faire en cas de prélèvements positifs à M6 ?

---

# Direct négatif, culture positive

# Direct positif, culture négative

- Discussion de la suite de la prise en charge entre le clinicien et les investigateurs en fonction de
    - l'observance du patient
    - l'antibiogramme de la souche
    - la tolérance du patient au traitement
    - du résultat de l'examen direct initial
    - la charge bactérienne
  - Prise en charge chirurgicale pourra être proposée
  - Décision finale = investigateur en charge du patient
  - Prélèvements bactériologiques systématiquement refaits à M9
-

---

# Direct et culture positives

- Traitement de première ligne systématiquement interrompu
  - Remplacé par un traitement de deuxième ligne, proposé après discussion collégiale en fonction
    - de la susceptibilité in vitro
    - de la tolérance du patient aux différents antibiotiques
    - de l'observance du patient.
  - Une prise en charge chirurgicale pourra être proposée
  - Décision finale = investigateur en charge du patient
  - Suivi sous ce nouveau traitement.
-

# Plan expérimental

- Risques prévisibles =
  - Risques liés aux antibiotiques reçus:
    - Monitoring clinique, biologique et pharmacologique
    - Molécules que le patient aurait reçues en l'absence de protocole
  - Risques liés à l'injection d'iode
  - Risques liés à l'endoscopie
    - incidents rares
    - mortalité 0.01% à 0.04% essentiellement liés à la réalisation de biopsies (non réalisées ici)
    - surveillance clinique et scopique pendant le geste
- Déclaration de pharmacovigilance
- Comité de surveillance indépendant

---

# Gestion des effets indésirables

- Tout événement indésirable grave doit être signalé au promoteur de l'essai immédiatement et au plus tard dans les 48 heures par fax en remplissant la fiche prévue à cet effet
  - Est considéré comme événement indésirable, toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
  - Rapport de sécurité annuel
-

---

# Risques prévisibles à évaluer

- Risques prévisibles =
    - Risques liés aux antibiotiques reçus:
      - Monitoring clinique, biologique et pharmacologique
      - Molécules que le patient aurait reçues en l'absence de protocole
    - Risques liés à l'injection d'iode
    - Risques liés à l'endoscopie
      - incidents rares
      - mortalité 0.01% à 0.04% essentiellement liés à la réalisation de biopsies (non réalisées ici)
      - surveillance clinique et scopique pendant le geste
  - Déclaration de pharmacovigilance
  - Rapport annuel de sécurité
  - Comité de surveillance indépendant
-

---

# Comité de surveillance indépendant

- Fonction consultative et décisionnelle
  - Permet de s'assurer d'une part de la bonne conduite de l'essai, et d'autre part pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'administration des traitements à l'essai
  - Constitué de personnes extérieures à la recherche, ici:
    - Un infectiologue
    - Un pneumologue
    - Un pneumo-infectiologue
    - Un mycobactériologiste
    - Un pharmacologue/pharmacovigilant
    - Un méthodologiste
-

# Arrêt temporaire ou définitif

- En cas d'effet indésirable grave, nécessitant une hospitalisation ou ayant mis le pronostic vital en jeu : arrêt de traitement définitif
- En cas de cytolysse sous moxifloxacine de survenue précoce, avec ASAT et ALAT supérieure à 5 fois la normale:
  - traitement sera arrêté
  - en cas de normalisation après arrêt : switch pour le bras clarithromycine proposé
- En cas de troubles digestifs non supportés par le patient : arrêt temporaire du traitement peut être proposé
- En cas d'effets indésirables non graves non décrits ci dessus, l'investigateur peut proposer et décider d'un arrêt de traitement temporaire ou la poursuite du protocole
- Tous ces patients évaluable pour le critère principal si ils ont:
  - traitement d'au moins 3 mois
  - prélèvements bactériologiques de contrôle à 6 mois.

# Statistiques

- Nombre de sujets nécessaire:
  - Taux attendu de 70% de négativation à 6 mois
  - Puissance 80%, précision 10%, risque  $\alpha$  5%
  - 80 patients nécessaires
  - avec 15% de perdus de vue: nécessité d'inclure 92 patients
  
- Analyse statistique:
  - Critère de jugement principal : présenté en pourcentage
  - Critères secondaires
    - Analyse comparative classique
    - puissance suffisante pour montrer une différence de 22%
    - Test triangulaire (=analyse séquentielle)
      - Permet, si une supériorité d'un des schémas thérapeutiques est mise en évidence en cours d'étude, de poursuivre l'étude selon un seul schéma thérapeutique

---

# Statistiques (2)

- Analyse en ITT
  - Seuls patients pouvant être exclus =
    - patients ayant été inclus à tort (violations du protocole)
    - patients inclus mais décédés avant le début du traitement.
  - En cas d'effets indésirables graves, le patient sera considéré comme un échec dans son bras lors de l'analyse en ITT
  - Analyse également faite en ITT modifiée, avec une prise minimale de 3 mois de traitement
-

---

# Données réglementaires

- Promoteur CHU Amiens
  - Note information, fiche de recueil de consentement
  - Demande CPP acceptée
  - Demande AFSSAPS en cours
  - Assurances
  - Déclaration CNIL
  - Amendements au protocole: DGS et CPP
-

---

# Budget

- Frais de promotion : CPP et AFFSAPS : 400 euros
  - Frais de personnel :
    - ARC mi-temps 2 ans, plein temps 1 an : 120 000 euros
    - Biostatiticien: 12000 euros
  - Dépenses médicales:
    - Fournitures de laboratoire (bactériologie): 50000 euros
    - Réactifs de labo (dosages): 13414 euros
  - Dépenses hôtelières et générales:
    - Cahiers d'observation: 4500 euros
    - Frais d'assurances: 1600 euros
    - Transports des prélèvements: 82800 euros
    - Missions des Arcs (transport et hôtellerie éventuelle): 1 visite par centre par semestre soit 7 visites: 400 euros par centre éloigné, 150 euros pour centre proche, soit 67550 euros
-

---

# Financement

- Demande PHRC national
    - Demande de 352000 euros
    - Résumé, montant soumis en octobre
    - Dossier total soumis début janvier
    - Dossier ensuite transmis en février aux experts
    - Résultats mai
    - Montant alloué connu août : 384 000 euros
-

Mais le fond du problème, moi je vous le dis, c'est que les mycobactéries, c'est des vicieuses !



Merci de votre attention