
**Traitement anti-tuberculeux guidé par la
biologie moléculaire : un essai clinique
randomisé, multicentrique, national :
FAST-TB**

CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

- Dr Nathalie De Castro (Saint-Louis)

MÉTHODOLOGIE ET GESTION DE L' ESSAI

- Dr Raphael Porcher (Saint-Louis)

COORDINATION BACTÉRIOLOGIQUE

- Pr Vincent JARLIER, Dr Nicolas VEZIRIS (Pitié-Salpêtrière)

COORDINATION DE LA SOUS-ÉTUDE PK-PD

- Pr France Mentré (Bichat), Dr Gilles Peytavain (Bichat), Pr Pierre Tattevin (Rennes)

COMITE SCIENTIFIQUE

- Dr Claire Andréjak

Service de pneumologie, CHU d' Amiens

- Dr Diane Bouvry

Service Pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny

- Pr Élisabeth Bouvet

Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Bichat, Paris

- Dr Philippe Fraise

Service de pneumologie, CHU de Strasbourg

- Dr Karine Lacombe

Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-Antoine, Paris

- Dr Raymond Ruimy

Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Bichat, Paris

- Pr Pierre Tattevin

Service de Maladies Infectieuses, CHU de Rennes

-
- Groupe recherche SPILF/CMIT

Objectifs :



Objectif principal : chez les patients avec une infection pulmonaire évolutive et examen microscopique positif à *M tuberculosis* comparer l'efficacité de deux stratégies :

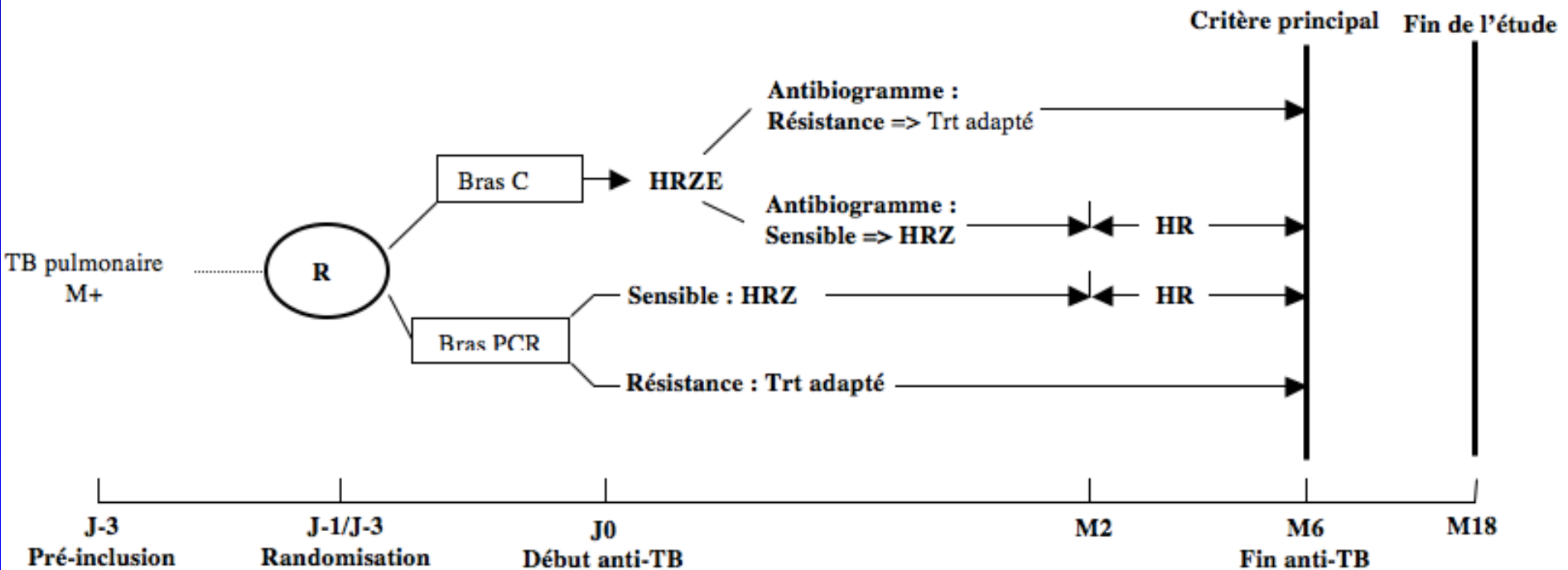
- test de biologie moléculaire de détection de la résistance aux antituberculeux (bras PCR) puis si pas de résistance à l'isoniazide ou la rifampicine un traitement par trithérapie HRZ (isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z)).
- prise en charge « conventionnelle » sans l'utilisation de test moléculaire (bras C) basé sur la quadrithérapie HRZE (E=Ethambutol).

-
- Evaluer de manière pragmatique l' utilisation en pratique courante des tests génotypiques de dépistage rapide de la résistance aux antituberculeux comme outil d' aide à la décision thérapeutique et en particulier chez des patients tuberculeux n' ayant jamais reçu de traitement : leur efficacité mais aussi leur coût et coût-efficacité.

aucun essai thérapeutique portant sur la tuberculose n'a été financé en France ces 20 dernières années.

Schema d'étude

Essai randomisé de phase IV, de non-infériorité, sans insu sur les traitements, *multicentrique* comparant deux stratégies selon deux groupes parallèles



Les sous-études

- Étude de la pharmacodynamique des anti-tuberculeux
 - Rechercher si la décroissance de nombre de colonies de BK est corrélée à la concentration des antituberculeux et si l'éthambutol accélère cette décroissance ;
- Démontrer la faisabilité de l'utilisation d'un test diagnostique fiable et non invasif reflétant l'observance au traitement (i.e. concentration dans les cheveux et au niveau salivaire)
 - rechercher l'association entre l'observance évaluée à travers ces outils et la toxicité ou le succès thérapeutique.
- Étudier le rapport coût-efficacité de la stratégie d'utilisation du test de biologie moléculaire puis tri ou quadrithérapie en fonction du résultat.

-
- Back-up

Intérêt

- Adhérence au traitement compte tenu de la diminution du nombre de comprimés et la possibilité d'utiliser des formes galéniques englobant l'isoniazide, rifampicine, et la pyrazinamide
- La toxicité = toxicité ophtalmologique liée à l'ethambutol
- Coût
 - d'ethambutol (=30 euros environ pour 2 mois de traitement),
 - d'examens ophtalmologiques et vision des couleurs (140 euros par visite)
 - une diminution de la durée des hospitalisations le patient traité n'est pas résistant aux antituberculeux;
- l'efficacité d'une deuxième ligne de traitement en épargnant l'ethambutol

Efficacité de test puis trithérapie

- La sensibilité des tests génotypiques qui détectent la résistance à l'isoniazide est plus faible que celle des tests qui détectent la résistance à la rifampicine (86% vs. 100%)
- L'efficacité d'une trithérapie HRZ a été peu comparée à l'efficacité d'une quadrithérapie par HRZE sur les souches sensibles.

Critères d'inclusion

- Age : >18 ans et < 75 ans ;
- Infection à *M tuberculosis* de localisation pulmonaire, suspectée devant l'association d'une symptomatologie clinique pulmonaire, Rx thoracique ou TDM thoracique anormale et **la positivité de l'examen microscopique des prélèvements respiratoires à l'examen direct (M+)**
- Patient suivi en France métropolitaine ou dans les DOM-TOM et acceptant d'être suivi pendant 18 mois suivant l'inclusion ;
- Consentement éclairé signé au plus tard à la visite de pré-inclusion.

Critères de non inclusion

- Antécédent de traitement anti-tuberculeux ;
- Patient infecté par le VIH-1 devant recevoir des inhibiteurs de protéase et chez lequel le remplacement de l' inhibiteur de protéase par une autre molécule dont l' utilisation est autorisée avec la rifampicine n' est pas possible ;
- Pathologie néoplasique en cours de traitement par chimio et/ou radiothérapie ;
- Cirrhose décompensée ;
- Grossesse, désir de grossesse, allaitement ;
- Anomalies biologiques significatives de grade 4 (hémoglobine < 7g/dl, polynucléaires neutrophiles < 500/mm³, plaquettes < 20 000/mm³, clairance de la créatinine < 30ml/min, ASAT ou ALAT > 5N, et bilirubine totale > 5N ;

Critères de jugement

- **Guérison certaine** : négativation des cultures des prélèvements respiratoires en microscopie à deux reprises au cours du suivi :
 - après le 2^{ème} mois de traitement (et idéalement avant le 4^{ème} mois)
 - pendant le dernier mois de traitement.
- **Guérison probable** définie comme
 - une amélioration clinique et radiologique des symptômes liés à la tuberculose
 - chez un patient ayant complété son traitement. Afin de déterminer si un patient a complété son traitement il lui sera demandé de remplir un auto-questionnaire ; et aux investigateurs de déterminer si le patient a pris plus de 80% de la dose totale prescrite à partir de cet auto-questionnaire (prise de plus de 80% de la dose totale prescrite = traitement complété).

-
- La disponibilité des tests génotypiques qui permettent de détecter rapidement une résistance à l'isoniazide (GenoType® MTBDR*plus*), pourrait éviter d'utiliser l'éthambutol.