

ANRS 12398 INTENSE-TBM

Traitement intensifié de la tuberculose avec ou sans aspirine pour réduire la mortalité de la méningite tuberculeuse chez les patients infectés et non infectés par le VIH : essai contrôlé randomisé de Phase III

Promoteur	Inserm-ANRS
Début des inclusions	2021
Statut des inclusions	En cours
Fin d'étude	2024
Nombre de participants	768 patients
Objectifs	<p><i>Principal</i> : Évaluer l'efficacité de deux interventions visant à réduire la mortalité due à la méningite tuberculeuse (MTB) chez les adolescents et les adultes avec ou sans co-infection par le VIH, en Afrique subsaharienne :</p> <ul style="list-style-type: none">• Traitement "intensifié" de la MTB, comparé au traitement standard de l'OMS de la MTB.• Aspirine, comparé à l'absence d'aspirine (placebo). <p><i>Secondaires</i> : Comparer le risque de décès de toutes causes à la semaine 8 (S-8), à la semaine 40 (S-40) entre les groupes d'intervention de l'étude. Comparer le risque de survenue à S-40 d'un nouvel événement neurologique central ou d'aggravation d'un événement neurologique central préexistant entre les groupes d'intervention de l'étude. Évaluer l'innocuité du traitement intensifié de la MTB et de l'aspirine pendant la phase intensifiée de 8 semaines.</p>

Informations destinées aux chercheurs

A – Méthodologies

Méthodologie : Essai multicentrique de supériorité, contrôlé, randomisé, de Phase III, en plan factoriel 2 x 2

Principaux critères d'inclusion :

- Age de la majorité civile (≥ 18 ans)
- MTB définie comme "certaine", "probable" ou "possible" en utilisant des critères standardisés établis par le Tuberculosis Meningitis International Research Consortium
- Consentement éclairé signé par le patient. Pour les patients ayant un score de coma de Glasgow le consentement d'un proche ou d'un médecin indépendant de l'étude sera requis. Le consentement sera ensuite demandé au participant lorsque son état de conscience s'améliorera et qu'il sera capable de donner un consentement.

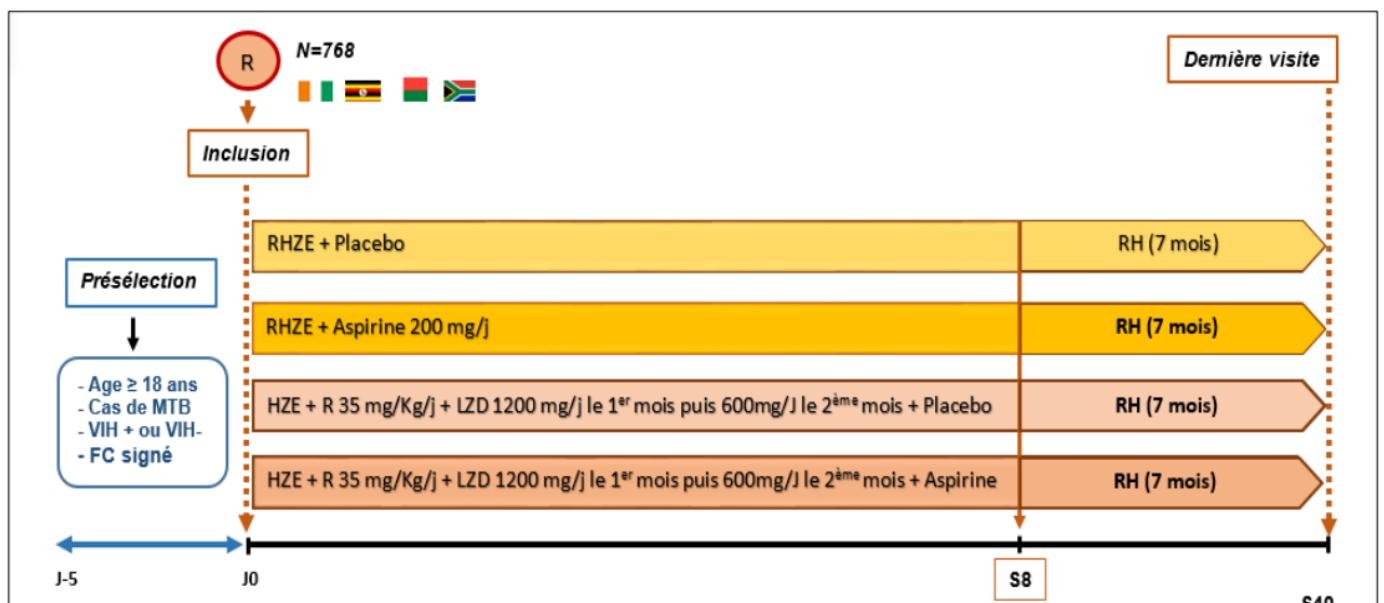
Principaux critères de non inclusion :

- Personne ayant reçu > 5 jours de traitement antituberculeux
- Insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 600/mm³)
- Taux d'hémoglobine < 8 g/100 ml
- Numération des plaquettes < 50 000 /mm³
- Bilirubine totale > 2,6 fois la limite supérieure de la normale
- Alanine aminotransferase > 5 fois la limite supérieure de la normale
- Signes cliniques d'insuffisance hépatique ou de cirrhose décompensée ;
- Pour les femmes : grossesse ou allaitement maternel en cours

- Pour les patients dont l'état de conscience n'est pas diminué (score de Glasgow = 15) : neuropathie périphérique de grade 3 sur le Brief Peripheral Neuropathy Score
- Résistance documentée de Mycobacterium tuberculosis à la rifampicine
- Coloration de Gram positive, culture bactérienne positive ou antigène cryptococcique positif dans le liquide céphalo-rachidien
- Antigène cryptococcique positif dans le sang
- Signes de saignements actifs (hémoptysie, saignements gastro-intestinaux, hématurie, saignements intracrâniens)
- Recueil de LCR impossible, sauf si une preuve de tuberculose est obtenue (par test moléculaire rapide ou culture) dans un site autre que les méninges et qu'il existe des signes cliniques et/ou tomodensitométriques de méningite
- Chirurgie majeure au cours des deux dernières semaines précédant l'inclusion
- Traitement régulier par aspirine en cours
- Utilisation actuelle de médicaments contre-indiqués avec les médicaments de l'étude et qui ne peuvent être arrêtés en toute sécurité
- Dans le cas où ces informations sont disponibles dans le dossier médical du patient ou tout au moins retrouvées à l'interrogatoire
 - o Antécédent documenté de saignement intracrânien
 - o Antécédent documenté d'ulcère gastroduodéal
 - o Antécédent documenté récent (< 3 mois) de saignement gastro-intestinal
 - o Hypersensibilité connue contre-indiquant l'utilisation des médicaments de l'étude (aspirine, rifampicine, linézolide, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol)
 - o Porphyrurie documentée.
- Toute autre raison qui, à la discrétion de l'investigateur, compromettrait la sécurité du patient et la coopération dans l'essai.

Schéma de la recherche :

Schéma de l'essai



Modalités du suivi : Suivi journalier, puis mensuel, puis annuel

B – Description des données et des échantillons collectés

Biothèques:

Pour tous les patients : Sang total (inclusion), Plasma (inclusion, J7, S6, S12), liquide céphalo-rachidien (pré inclusion, J7), souches mycobactériennes.

Pour les patients infectés par le VIH : Goutte de sang séché (pré-inclusion/inclusion), Plasma (S8 et S40)

Pour les patients participant à des sous-études :

- Sous étude PK-PD : plasma et liquide céphalo-rachidien (J7, S6)
- Sous étude MULTI OMICS : plasma (J0, J3, J7, S2, S4, S8) et liquide céphalo-rachidien (J7 et S4)

Données : Clinique, biologique, radiologique, pharmacovigilance

C – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**

2- évaluation du projet : **évaluation par le conseil scientifique**

3- Mise à disposition de la collection : **conseil scientifique et décision finale direction ANRS MIE**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : biobanque@anrs.fr

