
ANRS 12424 DATURA

Détermination d'un traitement Adéquat pour la Tuberculose chez les Adultes et les adolescents hospitalisés avec une suppression immunitaire sévère associée au VIH (DATURA).

Promoteur	Inserm-ANRS
Début des inclusions	Cambodge : Mai 2022 Cameroun : Août 2022 Guinée : Avril 2022 Ouganda : Août 2022 Zambie : Août 2022
Statut des inclusions	En cours
Fin d'étude	En cours
Nombre de participants	1330 participants
Objectifs	<i>Principal :</i>

L'objectif principal est d'estimer, par rapport au traitement standard de la tuberculose (TB), l'impact d'une phase initiale intensifiée du traitement de la TB sur la mortalité à 48 semaines chez des adultes et des adolescents infectés par le VIH et initialement hospitalisés pour une TB avec des lymphocytes CD4 $\leq 100/\mu\text{L}$.

Secondaires :

Estimer, par rapport au traitement standard de la TB, l'impact d'une phase initiale intensifiée du traitement de la TB sur:

- Mortalité aux semaines 8 et 24
- Événements indésirables, y compris :
- Tout événement de grade 3-4
- Certains événements d'intérêt de grade 2
- Événements indésirables liés à la prise de médicament
- Maladies définissant le SIDA
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire paradoxal associé à la tuberculose (IRIS)
- Succès du traitement antituberculeux
- Récidive de la TB
- Réponse au traitement antirétroviral (T-ARV) en termes de succès virologique et réponse immunologique
- Adhérence aux traitements de la TB et au T-ARV
- Concentrations plasmatiques maximales de la rifampicine et de l'isoniazide (et son métabolite N-acétyl) au jour 3, jour 7, et à la semaine 2
- Concentrations plasmatiques de l'efavirenz et du dolutégravir à la semaine 4 (c.à.d. 2 semaines après début du T-ARV)

Sommaire

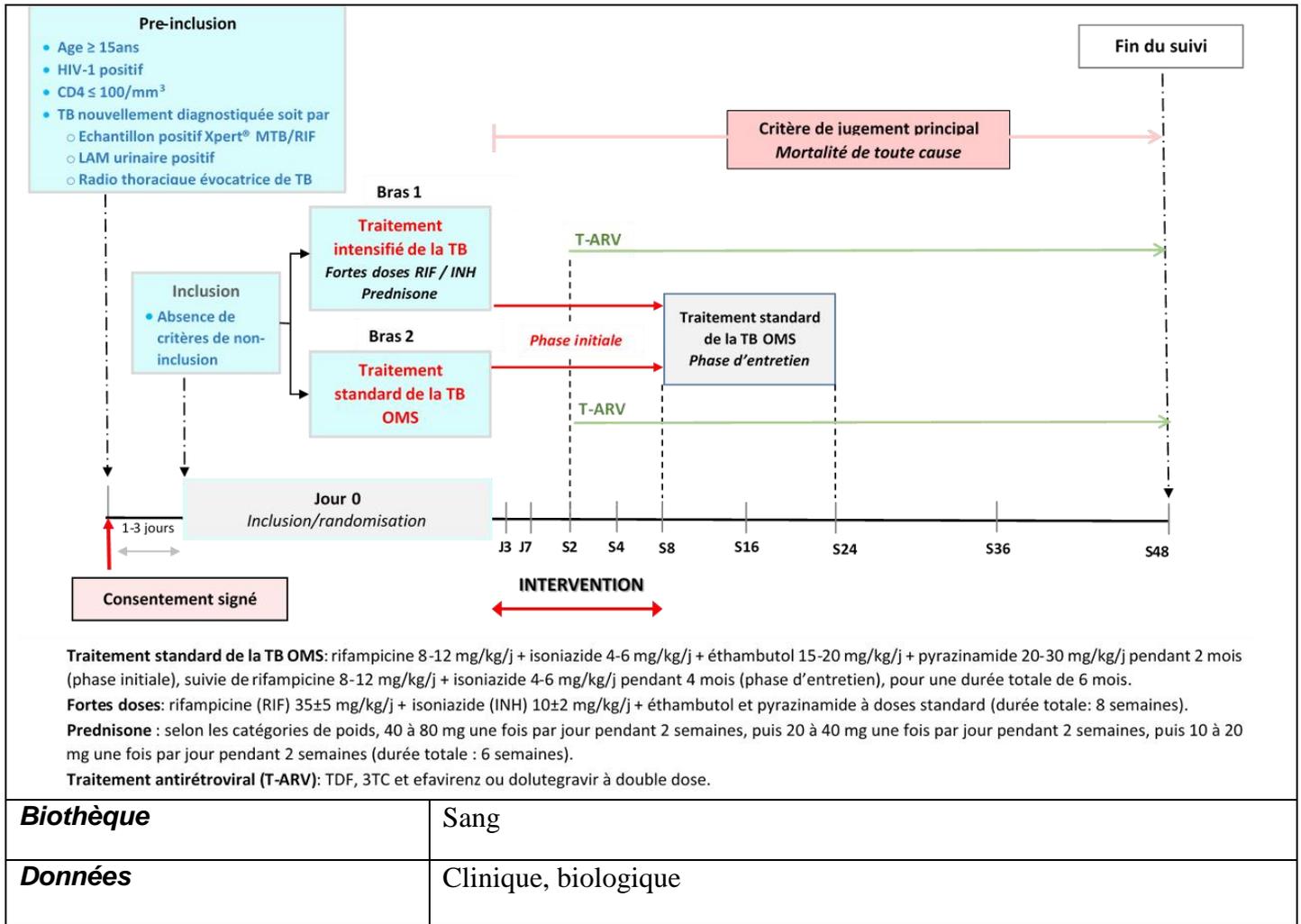
- A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés
- B – Modalités d'accès à la collection

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

Justification scientifique		
Investigateur Principal / Investigateur Coordonnateur	<ul style="list-style-type: none"> • Didier Laureillard, UMR1058 - PCCI, Montpellier, Service de Maladies Infectieuses & Tropicales, CHU Nîmes, France • François-Xavier BLANC, Service de Pneumologie, CHU Nantes, Hôpital Laënnec, Bd J. Monod, Nantes, France 	
Méthodologie	<i>Type d'étude</i>	Essai de supériorité, multicentrique, de phase III, contrôlé, randomisé, avec deux bras, en ouvert
	<i>Principaux critères d'inclusion</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Participant (et représentant légal du participant mineur) capable de comprendre correctement l'essai et de signer le consentement éclairé. • Age \geq 15 ans • Infection VIH-1, documentée avant l'inclusion dans l'essai, selon les procédures nationales de dépistage du VIH. • Nombre de lymphocytes CD4 \leq 100 /μL • Hospitalisé pour une TB nouvellement diagnostiquée, définie par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Tout spécimen Xpert MTB/RIF® positif (crachat, urine, pus, autre), ○ Ou un test lipoarabinomannane (LAM) urinaire positif, ○ Ou une radiographie thoracique anormale évocatrice d'une TB.
	<i>Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Initiation d'un traitement antituberculeux depuis plus de 7 jours • Antécédents de traitement de la TB au cours des derniers 6 mois • Symptômes évoquant une atteinte du système neurologique central, y compris mais pas seulement une méningite tuberculeuse • Suspicion de péricardite tuberculeuse • Souche de Mycobacterium tuberculosis résistante à la rifampicine, documentée par un test moléculaire rapide (Xpert MTB/RIF®) • Tout médicament concomitant ou toute hypersensibilité connue contre-indiquant une composante du traitement TB. • Co-infection par le VIH-2 • Patient actuellement traité par T-ARV contenant un inhibiteur de protéase • Toute contre-indication à l'efavirenz et au dolutégravir • Maladies sévères associées nécessitant l'utilisation de corticoïdes ou pour lesquelles les corticoïdes sont contre-indiqués • Atteinte de la fonction hépatique avec des ALT (SGPT) $>$ 5 fois la limite supérieure de la valeur normale • Clairance de la créatinine $<$ 30 mL/min/1,73m² (selon la formule MDRD ou la formule CKD-EPI) • Femme enceinte ou allaitante
<i>Critère de jugement principal :</i>	Le critère de jugement principal est le temps jusqu'au décès survenant au cours des 48 semaines après la randomisation. Le taux de mortalité sera exprimé en incidence cumulative (nombre de décès pour 100 personnes-années).	

	<p><i>Critère de jugement secondaire :</i></p>	<p>Mortalité à la semaine 8 et la semaine 24 : la mesure du critère sera le temps jusqu'au décès survenant respectivement dans les 8 et 24 semaines après la randomisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évènements indésirables : la fréquence, le type et le moment de tous les évènements indésirables de grade 3-4 et des évènements indésirables d'intérêt de grade 2 (par exemple, hépatotoxicité, éruption cutanée, neuropathie périphérique, thrombopénie, troubles neuropsychiatriques, diabète de type 2, hypertension artérielle) seront enregistrés entre la visite d'inclusion et la semaine 48, en utilisant les tableaux DAIDS. Les évènements indésirables et leurs causes seront validés par un comité de validation d'évènement. – Les évènements indésirables seront collectés et enregistrés par l'investigateur au moyen d'examens cliniques, de résultats de tests biologiques, de résultats de d'imagerie et des déclarations des patients à chaque visite. L'investigateur entreprendra des soins appropriés pour la prise en charge des évènements indésirables ou orientera le patient vers une structure plus adaptée. – Les maladies définissant le SIDA seront déclarées conformément au tableau des stades cliniques de l'OMS – Les IRIS paradoxaux associés à la TB seront enregistrés dans les 12 premières semaines suivant l'initiation du T-ARV, selon la définition du réseau international pour la recherche d'un consensus des définitions de cas associés au VIH (INSHI) [46]. • Succès du traitement de la TB défini par un statut « guéri » ou un statut « traitement terminé », selon la définition de l'OMS [47]. • Récidive de la TB définie, chez un participant en succès thérapeutique, par le développement d'un nouvel épisode de TB pendant le suivi, selon la définition de l'OMS. [47]. • Succès virologique à la semaine 24 et la semaine 48 défini par un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/mL avec une fenêtre sérologique selon l'approche instantanée de la FDA (« snapshot approach ») (voir Annexe 7). • Réponse immunologique définie par le gain de lymphocytes CD4 entre l'inclusion et la semaine 48. • Adhérence aux traitements de la TB et au T-ARV mesurée par la proportion estimée de médicaments ingérés sur ceux délivrés, en se basant sur un comptage de comprimés, un questionnaire et un rapport des prises par les moniteurs de traitement à domicile. • Concentrations plasmatiques de rifampicine et d'isoniazide (et son N-acétyl-métabolite) déterminées 2 heures après la prise au jour 3, jour 7 et à la semaine 2. • Concentrations plasmatiques de l'efavirenz et du dolutégravir déterminées 12 heures après la prise à la semaine 4 (c.à.d. 2 semaines après l'initiation du T-ARV).
--	--	---

Schéma de l'étude et Modalités du suivi



B – Modalités d'accès à la collection

- 1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**
 - 2- évaluation du projet : **comité scientifique**
 - 3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**
- Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**