

ShORRT

(Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis)

Programme de recherche «ShORRT » pour le traitement de la tuberculose résistante à la rifampicine par des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale

Schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) : évaluation de leur efficacité, innocuité, faisabilité, coût-efficacité et de leur impact sur la qualité de vie des patients en/au (*nom du pays*)

Protocole de recherche
Version 4 Juin 2020

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Abréviations et acronymes | 7 |
| Abréviations des agents pour le traitement de la TB | 9 |
| A propos de ce protocole | 10 |
| 1. Vue d'ensemble du protocole | 12 |
| 2. Vue d'ensemble du calendrier des différentes composantes de l'étude (Partie A et partie B)..... | 14 |
| PROTOCOLE - PARTIE A | 15 |
| Évaluation de l'innocuité et l'efficacité de schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine en/au (<i>nom du pays</i>)..... | 15 |
| 2.1 Calendrier des examens pendant les phases de traitement et de suivi de l'étude | 16 |
| 3. Contexte | 18 |
| 3.1 La tuberculose multirésistante..... | 18 |
| 3.2 Les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS pour le traitement de la TB pharmacorésistante | 18 |
| 3.3 Recherche opérationnelle sur les schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale..... | 19 |
| 3.4 Justification de la recherche sur les schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale en/au (<i>nom du pays</i>) | 19 |
| 3.5 Épidémiologie de la TB et de la TB-MR/RR (<i>en/au nom du pays</i>) | 19 |
| 3.6 Traitement de la TB-MR/RR en/au (<i>nom du pays</i>)..... | 20 |
| 3.7 Financement de la santé et protection sociale en/au (<i>nom du pays</i>) | 20 |
| 3.8 Approvisionnement en médicaments en/au (<i>nom du pays</i>) | 20 |
| 4. Données sur les médicaments proposés dans cette étude..... | 21 |
| 4.1 Nouvelles molécules et celles et réorientées | 21 |
| 4.1.1 Bédaquiline (BDQ) | 21 |
| 4.1.2 Clofazimine (Cfz)..... | 22 |
| 4.1.3 Delamanid (Dlm) | 22 |
| 4.1.4 Lévofloxacine (Lfx)..... | 23 |
| 4.1.5 Linézolide (Lzd)..... | 24 |
| 4.1.6 Moxifloxacine (Mfx)..... | 25 |
| 4.1.7 Pretomanide..... | 25 |
| 4.2 Preuves cliniques pour les autres médicaments proposés dans cette étude..... | 26 |
| 4.2.1 Isoniazide (INH) | 26 |
| 4.2.2 Éthambutol (E) | 26 |
| 4.2.3 Pyrazinamide (z) | 27 |
| 5. Objectifs de l'étude | 28 |
| 5.1 Objectif principal..... | 28 |
| 5.2 Objectifs secondaires..... | 28 |
| 6. Schéma de l'étude..... | 28 |
| 6.1 Schéma avec une seule cohorte | 28 |
| 6.2 Schéma d'étude par étape (<i>stepped-wedge</i>) | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 7. Population de l'étude..... | 30 |
| 7.1 Population de l'étude | 30 |
| 7.2 Critères d'inclusion | 30 |
| 7.3 Critères d'exclusion | 31 |
| 7.4 Taille de l'échantillon..... | 31 |
| 8. Schéma thérapeutiques | 32 |
| 8.1 Schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR proposés..... | 32 |
| 8.2 Dosage..... | 33 |
| 8.3 Accès à la formulation pédiatrique de Delamanid pour les patients pédiatriques | 33 |
| 8.4 Procédure à suivre lors d'un manquement au traitement | 33 |
| 8.5 Procédure en cas d'échec du traitement..... | 33 |
| 9. Critères de jugement..... | 33 |
| 9.1 Critères de jugement principaux | 33 |
| 9.2 Critères de jugement secondaires | 34 |
| 10. Définitions clés..... | 34 |
| 11. Plan d'investigation..... | 36 |
| 11.1 Recrutement des patients et calendrier..... | 36 |
| 11.2 Dépistage et examens à la base de référence | 37 |
| 11.3 Examens pendant le traitement | 38 |
| 11.4 Interruption du schéma thérapeutique de l'étude | 38 |
| 11.5 Suivi après traitement | 39 |
| 12. Innocuité des traitements : surveillance, gestion, notification et enregistrement des événements indésirables | 40 |
| 12.1 Surveillance des événements indésirables..... | 40 |
| 12.2 Gestion des événements indésirables..... | 40 |
| 12.3 Notification des événements indésirables | 40 |
| 12.4 Enregistrement des événements indésirables..... | 40 |
| 13. Collecte et gestion des données | 41 |
| 14. Analyse des données..... | 42 |
| 14.1 Caractéristiques de base de la population de l'étude | 42 |
| 14.2 Estimation des critères de jugement | 42 |
| 14.3 Contrôle des facteurs de confusion | 42 |
| 15. Considérations éthiques..... | 42 |
| 15.1 Approbation éthique | 42 |
| 15.2 Protection de la confidentialité et protection des participants | 43 |
| 15.3 Consentement éclairé..... | 43 |
| 16. Considérations administratives | 43 |
| 16.1 Gouvernance de l'étude..... | 43 |
| 16.2 Équipe de l'étude..... | 44 |
| 17. Propriété et partage des données | 44 |
| 18. Budgétisation de l'étude | 45 |
| PROCOLE - PARTIE B | 46 |

| | |
|--|-----------|
| Évaluation de l'acceptabilité, de la faisabilité, du coût-efficacité et de l'impact sur la qualité de vie des patients sous schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) en/au (<i>nom du pays</i>)..... | 46 |
| 1. Avant-propos | 46 |
| 2. Qualité de vie liée à la santé (QVLS) | 47 |
| 2.1 Contexte | 47 |
| 2.2 Objectif de l'étude..... | 47 |
| 2.3 Conception de l'étude..... | 47 |
| 2.4 Population de l'étude | 48 |
| 2.5 Procédures d'étude | 48 |
| 2.6 Instruments de mesure..... | 49 |
| 2.7 Analyse des données | 49 |
| 3. Mesure de stigmatisation..... | 50 |
| 3.1 Contexte | 50 |
| 3.2 Objectif de l'étude..... | 51 |
| 3.3 Conception de l'étude..... | 51 |
| 3.4 Population d'étude..... | 52 |
| 3.5 Outils de mesure | 52 |
| 3.6 Analyse des données | 52 |
| 4. Indicateurs de faisabilité et de processus pour la mise en œuvre des schémas thérapeutiques courts et entièrement oraux pour le traitement de la TB-MR/RR | 54 |
| 4.1 Contexte | 54 |
| 5. Acceptabilité des services de soutien aux patients et du modèle de soins pour les patients et les prestataires de soins de santé | 56 |
| 5.1 Contexte | 56 |
| 5.2 Objectif de l'étude..... | 56 |
| 5.3 Population de l'étude | 56 |
| 5.4 Conception de l'étude..... | 56 |
| 5.5 Outil de collecte de données..... | 57 |
| 6. Analyse des coûts et du coût-efficacité | 58 |
| 6.1 Contexte | 58 |
| 6.2 Objectif de l'étude..... | 58 |
| 6.3 Conception de l'étude..... | 58 |
| 6.4 Collecte des données..... | 59 |
| 6.5 Analyse des données | 60 |
| Annexe 1. Sélection de schémas thérapeutiques testés dans des essais cliniques en cours | 61 |
| Annexe 2. Dosage par tranche de poids des médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques de deuxième ligne pour le traitement de la TB-MR/RR chez les patients âgés de plus de 14 ans | 62 |
| Annexe 3. Dosage par tranche de poids des médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques de deuxième ligne pour le traitement de la TB-MR chez les patients âgés de moins de 15 ans | 66 |
| Annexe 4. Médicaments et posologie chez les patients pédiatriques | 71 |

| | |
|--|-----------|
| Annexe 5. Accès à la formulation pédiatrique de Delamanid..... | 73 |
| Annexe 6. Sites d'étude : critères de sélection | 74 |
| Annexe 7. Traitement par hospitalisation ou en ambulatoire..... | 75 |
| Annexe 8. Effets indésirables présentant un intérêt particulier | 76 |
| Annexe 9. Effets secondaires : évaluation, attribution, définitions | 77 |
| Annexe 10. Échelle modifiée de dyspnée du <i>Medical Research Council (modified Medical Research Council Dyspnoea scale)</i>..... | 79 |
| Annexe 11. Formulaire de consentement..... | 80 |
| Annexe 12. Formulaire d'assentiment éclairé | 85 |
| Annexe 13. Formulaire de consentement pour le parent ou tuteur légal..... | 90 |

| Version | Date | Raison of change |
|---------|---------------|--|
| 1 | Décembre 2019 | |
| 2 | Février 2020 | Inclusion des commentaires du comité d'éthique de l'OMS et clarification pour l'utilisation du Pretomanid en dehors de son utilisation dans le régime de traitement BPaL |
| 3 | Avril 2020 | Inclusion des commentaires du comité d'éthique de l'OMS |
| 4 | Juin 2020 | Inclusion des commentaires du comité d'éthique de l'OMS |

Abréviations et acronymes

| Français | Nom Français | Anglais | Nom anglais |
|------------------------|--|----------------------|---|
| aDSM | Suivi actif de l'innocuité des médicaments antituberculeux et gestion de la TB | aDSM | Active TB drug safety monitoring and management |
| ARV | Antirétroviral | ARV | Anti-retroviral |
| CTCAE | Critères de terminologie communs pour les événements indésirables | CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DAIDS (tableau) | Tableau de la Division du VIH/SIDA pour évaluer la gravité des effets indésirables observés chez l'adulte et chez l'enfant | DAIDS (Table) | Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse events |
| DAIDS | Division du VIH/SIDA au NIH, États-Unis | DAIDS | Division of AIDS (see https://www.niaid.nih.gov/about/daids) |
| DMID | Division de la microbiologie et des maladies infectieuses au NIH, États-Unis | DMID | Division of Microbiology and Infectious Diseases |
| ECG | Électrocardiogramme | ECG | Electrocardiogram |
| e-CRD | Cahier de recueil de données électronique | e-CRF | Electronic Case Report Form |
| EI | Événement indésirable | AE | Adverse Event |
| EIG | Événement indésirable grave | SAE | Serious Adverse Event |
| EMA | Agence européenne des médicaments | EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration des États-Unis | FDA | United States Food and Drug Administration |
| FM | Fonds mondial de lutte contre le sida, la TB et le paludisme | GFATM | Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria |
| GDI | Partenariat : Initiative mondiale de lutte contre la TB pharmaco-résistante – Halte à la TB | GDI | Global Drug-Resistant TB Initiative – Stop TB Partnership |
| IMC | Indice de masse corporelle | BMI | Body Mass Index |
| KNCV | Fonds KNCV de lutte contre la TB | KNCV | KNCV Tuberculosis Foundation |
| MBT | Bacille tuberculeux | MTB | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| MR | Multirésistance | MDR | Multidrug-resistance |
| MSF | Médecins sans frontières | MSF | Médecins Sans Frontières |
| NIH | National Institute of Health (Institut national pour la santé), États-Unis | NIH | National Institute of Health |
| OMS | Organisation mondiale de la santé | WHO | World Health Organization |
| PNT | Programme national de lutte antituberculeuse | NTP | National Tuberculosis Program |
| QVLS | Qualité de vie liée à la santé | HRQoL | Health-related quality of life |
| SDS | Standards de soins | SOC | Standard of care |
| STR | Traitement plus court | STR | Shorter treatment regimen |
| TAR | Traitement antirétroviral | ART | Anti-retroviral therapy |
| TB | Tuberculose | TB | Tuberculosis |
| TB-MR | TB multirésistante | MDR-TB | Multidrug-resistant tuberculosis |
| TB-RR | TB résistante à la rifampicine | RR-TB | Rifampicin-resistant tuberculosis |

| Français | Nom Français | Anglais | Nom anglais |
|-----------------|--|----------------|--|
| aDSM | Suivi actif de l'innocuité des médicaments antituberculeux et gestion de la TB | aDSM | Active TB drug safety monitoring and management |
| TB-XDR | TB ultrarésistante | XDR-TB | Extensively Drug-resistant Tuberculosis |
| TSH | Thyréostimuline (Hormone stimulant la thyroïde) | TSH | Thyroid Stimulating Hormone |
| TSM | Tests de sensibilité aux médicaments | DST | Drug Susceptibility Testing |
| USAID | Agence des États-Unis pour le développement international | USAID | United States Agency for International Development |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine | HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| XDR | Ultrarésistance aux médicaments | XDR | Extensive Drug Resistance |

Abréviations des agents pour le traitement de la TB

| Abréviation | Nom Français | Nom anglais |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Am | Amikacine | Amikacin |
| BDQ | Bédaquiline | Bedaquiline |
| Cs | Cyclosérine | Cycloserine |
| Cm | Capréomycine | Capreomycin |
| Cfz | Clofazimine | Clofazimine |
| Dlm | Delamanid | Delamanid |
| E | Ethambutol | Ethambutol |
| Eto | Ethionamide | Ethionamide |
| FQ | Fluoroquinolone | Fluoroquinolone |
| H, INH | Isoniazide | Isoniazid |
| Km | Kanamycine | Kanamycin |
| Lfx | Lévofloxacine | Levofloxacin |
| Lzd | Linézolide | Linezolid |
| Mfx | Moxifloxacine | Moxifloxacin |
| Ofx | Ofloxacine | Ofloxacin |
| Pa | Prétomanide | Pretomanid |
| PAS | Acide para-aminosalicylique | Para-Aminosalicylic Acid |
| Pto | Prothionamide | Prothionamide |
| R, RIF | Rifampicine | Rifampicin |
| S | Streptomycine | Streptomycin |
| Tzd | Terizidone | Terizidone |
| Z | Pyrazinamide | Pyrazinamide |

A propos de ce protocole

Ce document décrit un modèle de protocole pour la conduite d'études de recherche opérationnelle visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité, la faisabilité et le coût de schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR, ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients atteints de TB-MR/RR.

Il est basé sur une méthodologie normalisée décrite dans le document d'accompagnement « **Schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) : évaluation de leur efficacité, innocuité, faisabilité, coût-efficacité et de leur impact sur la qualité de vie des patients - Manuel pour le développement du protocole** ».

La partie A de ce document est le modèle de protocole de recherche principal décrivant les études de mise en œuvre portant sur l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR.

La partie B de ce document décrit les protocoles pour les recherches complémentaires recommandées dans les domaines suivants :

- Qualité de vie liée à la santé pour les patients atteints de TB-MR ([Section 2](#))
- Mesure de la stigmatisation vécue par les patients atteints de TB-MR et par les prestataires de soins de santé ([Section 3](#))
- Indicateurs de faisabilité et de processus pour la mise en œuvre des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR ([Section 4](#))
- Acceptabilité des services de soutien aux patients et du modèle de soins pour les patients et les prestataires de soins de santé ([Section 5](#))
- Analyse de coût-efficacité ([Section 6](#))

Le texte de base de ce document est en caractères noirs. Les sections de ce protocole écrites **en police rouge et en italique** sont des zones qui doivent être adaptées au contexte local par les chercheurs de l'étude, et des notes explicatives. Le texte en **couleur bleue** identifie les thèmes de recherche complémentaires décrits dans la partie B de ce document et énumérés ci-dessus. Les chercheurs peuvent intégrer les sections pertinentes de recherches complémentaires recommandées dans le protocole principal ou bien élaborer des protocoles autonomes pour des sous-études d'intérêt.

La contenu et la justification de ce protocole ont été discutés et approuvés par le programme mondial de lutte contre la TB de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'élaboration de ce document a été dirigée par le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) de l'OMS (Corinne Merle et Debora Pedrazzoli).

La rédaction de ce document a été guidée par un groupe d'experts issu des institutions suivantes : *Damien Foundation ; Global Drug-Resistant TB Initiative (GDI) – Stop TB Partnership ; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) ; KNCV Tuberculosis Foundation ; Médecins Sans Frontières (MSF) ; Partners in Health ; The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis ; Global Fund to Fight AIDS TB and Malaria (GFATM) ; United States Agency for International Development (USAID) ; Karolinska Institutet ; Harvard University ; Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM) ; London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) ; McGill University ; National TB Control Programme of Benin, Democratic Republic of the Congo, Lao PDR, Nigeria, Public Health Centre of the Ministry of Health of Ukraine ; représentants de la société civile ; Bureaux régionaux de l'OMS,, Regional Green Light Committee (SEARO).*

Certaines parties de ce document ont été adaptées à partir des documents suivants mis à disposition par les partenaires techniques :

- a. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI): The evaluation of effectiveness and safety of novel shorter treatment regimen for multi-drug resistant tuberculosis. May 2018.
- b. DESTROY TB, Discovering Evidences Supporting the effectiveness of new Treatment for drug Resistant Tuberculosis. USAID; August 2018.
- c. STREAM. The evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB). ISRCTN18148631. Version 8.0. 13 April 2018.
- d. RISE. (R)emoved (I)njectable modified (S)hort – course regimens for (E)Xpert Multidrug Resistant Tuberculosis: Programmatic Feasibility and Clinical Effectiveness in Tanzania ; National Tuberculosis and Leprosy Programme.
- e. Effectiveness and safety of an injectable-free shorter regimen for Rifampicin resistant and Multidrug Resistant Tuberculosis treatment in Rusafa District, Baghdad, IRAQ. Médecins Sans Frontières; October 2018.
- f. World Health Organization. Tuberculosis patient cost surveys: a handbook. Geneva, Switzerland, 2017.
- g. TB stigma measurement guidance. KNCV Tuberculosis Foundation. Challenge TB 2018.

Ce protocole est accompagné d'une boîte à outils de collecte des données et d'un manuel de procédures d'étude clés disponibles auprès de l'OMS / TDR.

La traduction française par V. Louis est basée sur la version anglaise de Juin 2020 (v4).

Remerciements

Jay Achar, Vineet Bhatia, Amy Bloom, Jonathon Campbell, Sarabjit Chadha, Masud Dara, Andrei Dadu, Dennis Falzon, Katherine Fielding, Jennifer Furine, Agnès Gebhard, Christine Ho, Ernesto Jaramillo, Inge Koppelaar, Jeremy Hill, Maria Idrissova, Viktoriya Livchits , Knut Lönnroth, Tiziana Masini, Fuad Mirzayev, Carole Mitnick, Ignacio Monedero, Fukushi Morishita, Asif Muhammad, YaDiul Mukadi, Mariam Otmani Del Barrio, Alberto Piubello, Anna Scardigli, Kseniia Serdiuk, Bertie Squire, Edine Tiemersma, Mohammed Yassin, Askar Yedilbayev , Sabine Verkuil, Eliud Wandwalo, Fraser Wares, Matteo Zignol.

Financement

Le Gouvernement des Pays-Bas est reconnu pour son soutien financier au développement de ce travail.

1. Vue d'ensemble du protocole

Le tableau ci-dessous résume le protocole dans son ensemble (c'est-à-dire la partie A et la partie B). Toutefois, les chercheurs peuvent décider de considérer soit la partie A seulement soit la partie A et certains composants de la partie B. Le présent résumé devra donc être modifié en conséquence.

| | |
|------------------------------------|--|
| TITRE | Schémas thérapeutiques courts et entièrement oral pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR /RR) : évaluation de leur efficacité, innocuité, faisabilité, coût-efficacité et de leur impact sur la qualité de vie des patients en/au (<i>nom du pays</i>) |
| CHERCHEUR / LIEU DE L'ÉTUDE | À ajouter par les chercheurs |
| LOGIQUE DE L'ÉTUDE | Les nouveaux schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR peuvent être utilisés par les programmes nationaux de lutte antituberculeuse dans des conditions de recherche opérationnelle. Le but de ce protocole est de fournir une méthodologie normalisée pour mener cette recherche opérationnelle afin que les données générées soient harmonisées entre les différentes conditions de mise en œuvre. |
| OBJECTIFS DE L'ÉTUDE | Déterminer l'efficacité, l'innocuité, la faisabilité, le coût-efficacité et l'impact sur la qualité de vie des patients traités avec des schémas thérapeutiques courts (de 9/12 mois dans des conditions programmatiques) et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR |
| CONCEPTION DE L'ÉTUDE | Étude longitudinale avec une seule cohorte de patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale. Une variante étant une conception en gradins (<i>stepped-wedge</i>) comparant les patients recevant le traitement court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR et les patients recevant le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays. |
| POPULATION DE L'ÉTUDE | La Population de l'étude comprend les patients atteints de TB avec la preuve d'une résistance à au moins la rifampicine par test de sensibilité aux médicaments (TSM) bactériologique conventionnel (basé sur la culture de souche) ou par TSM moléculaire rapide. |
| Principaux critères d'inclusion | <ol style="list-style-type: none"> Être prêt et en mesure de donner un consentement éclairé pour être recruté dans le projet de recherche et de suivi (consentement signé ou obtenu en présence d'un témoin si le patient est analphabète ; consentement signé, ou obtenu en présence d'un témoin, par le parent ou tuteur légal d'un enfant). Avoir une TB confirmée bactériologiquement ou par voie moléculaire avec preuve de résistance à au moins la rifampicine (ou pour les enfants, susceptible d'être une TB-MR/RR basé sur l'historique d'un contact étroit avec un cas confirmé de TB-MR/RR). |
| Principaux critères d'exclusion | <ol style="list-style-type: none"> Être incapable de prendre des médicaments par voie orale. Avoir à prendre des médicaments contre-indiqués avec traitement court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR. Avoir une allergie connue à l'un des médicaments du traitement court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR. Avoir un intervalle QTcF ≥ 500 msec à la base de référence et qui n'est pas corrigé par la prise en charge médicale. |
| Nombre total de patients prévu | Cela dépend du nombre de patients atteints de TB-MR/RR qui sont soignés dans chaque site d'étude dans le pays et de la conception de l'étude. |
| Nombre de sites d'étude prévu | Cela dépend de la prise en charge de la TB-MR/RR dans le pays et de la conception de l'étude. |

| | |
|--|---|
| <p>Proposition de schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR</p> | <p>Remarque : Les pays devront choisir le schéma thérapeutique le plus approprié en fonction du modèle de la résistance aux médicaments dans le pays. Les schémas thérapeutiques ci-dessous sont proposés sur la base des connaissances actuelles sur leur innocuité et leur efficacité. D'autres schémas thérapeutiques sont énumérés en annexe 1 du présent protocole.</p> <p><u>Pour les patients sensibles à la FQ :</u></p> <p>Schéma thérapeutique : 2 Lzd-BDQ-Lfx-Cfz-Z/4BDQ-Lfx-Cfz-Z/3 Lfx-Cfz-Z</p> <p><i>Note : la numérotation des schémas ci-dessus ne signifie pas un ordre de priorité.</i></p> <p><u>Pour les patients résistants à la FQ :</u></p> <p>Schéma thérapeutique : 6 BdQ-Pa-Lzd</p> <p><i>Autres schémas thérapeutiques conformes aux recommandations de l'OMS (voir la liste schémas thérapeutiques déjà en cours d'utilisation ou étant testé en annexe 1)</i></p> |
| <p>Schémas thérapeutiques de COMPARAISONS (le cas échéant)</p> | <p>Schémas thérapeutiques standard du traitement de la TB-MR/RR en usage dans le pays</p> |
| <p>CRITÈRE D'ÉVALUATION</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Efficiences : Résultat primaire : la proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont un résultat de traitement favorable. Ceci est défini comme « guéri » ou « traitement terminé » sans récurrence pendant 12 mois après la fin du traitement. 2. Mesure d'innocuité : Résultat primaire : la proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont un événement indésirable grave jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. 3. Qualité de vie liée à la santé 4. Niveau de stigmatisation 5. Faisabilité 6. Acceptabilité 7. Coût-efficacité dans une perspective sociétale ou de soins de santé ; accessibilité et impact socio-économique pour les patients |
| <p>CALENDRIER D'ÉVALUATION</p> | <p>Voir le calendrier ci-dessous</p> |
| <p>CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES</p> | |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>La taille d'échantillon peut être calculée en se basant sur l'intervalle de confiance souhaité autour de la proportion de patients ayant un résultat favorable comparé à une référence externe (ou aux résultats du groupe de comparaison suivant les schémas thérapeutiques).</p> |
| <p>Stratégie d'échantillonnage / de recrutement</p> | <p>Tous les patients qui répondent aux critères d'admissibilité au cours d'une période donnée seront invités à participer à cette étude de recherche opérationnelle.</p> |
| <p>DURÉE DE L'ÉTUDE (Pour chaque participant suivant les schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 9 à 12 mois de traitement ✓ 12 mois de suivi après la fin du traitement |
| <p>DATES DE L'ÉTUDE PRÉVUES</p> | <p>Début : à déterminer</p> <p>Fin : à déterminer</p> |

2. Vue d'ensemble du calendrier des différentes composantes de l'étude (Partie A et partie B)

Les échéances présentées dans ce tableau sont à la fois pour la partie A et la partie B du protocole. Les chercheurs doivent adapter ce tableau et supprimer les lignes pour les composantes de l'étude qui ne sont pas incluses dans leur protocole principal.

À noter également que le tableau ci-dessous montre les échéances pour une durée de traitement de 9 mois. La durée de traitement doit être prolongée jusqu'à 12 mois (ou jusqu'à la durée sélectionnée de traitement), si cela est la durée choisie de traitement.

| Composante de l'étude | Recrutement | Phase de traitement | | | | | | | | | Suivi | |
|--------------------------------|-------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| | | M _r 1 | M _r 2 | M _r 3 | M _r 4 | M _r 5 | M _r 6 | M _r 7 | M _r 8 | M _r 9/12 | M _s 6 | M _s 12 |
| Innocuité | | | | | | | | | | | | |
| Efficacité ⁵ | | | | | | | | | | | | |
| Stigmatisation ⁵ | | | | | | | | | | | | |
| Qualité de vie liée à la santé | | | | | | | | | | | | |
| Faisabilité | | | | | | | | | | | | |
| Acceptabilité* ⁵ | | | | | | | | | | | | |
| Coût-efficacité : prestataire | | | | | | | | | | | | |
| Coût-efficacité : patient* | | | | | | | | | | | | |

* Certains patients seront sélectionnés parmi ceux dans la phase intensive du traitement et certains parmi ceux dans la phase de suivi.

⁵ Les prestataires de soins en santé seront également inclus dans cette étude. La première date de collecte de données pour les études de stigmatisation est deux semaines après le diagnostic de la TB.

⁵ Une option de suivi proposée est : une visite tous les 3 mois pendant un an, soit un total de 4 visites. Cela peut être réduit à un total de 2 visites avec une visite tous les 6 mois pendant un an, si les ressources sont limitées. Dans ce cas, les patients doivent être encouragés à se présenter à l'établissement de santé dès l'apparition de symptômes de la TB.

PROTOCOLE - PARTIE A

Évaluation de l'innocuité et l'efficacité de schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine en/au (*nom du pays*)

2.1 Calendrier des examens pendant les phases de traitement et de suivi de l'étude

| | Enquête / Observation | Évaluation de base et dépistage | Phase de traitement (M = mois) | | | | | | | | | Suivi | | |
|----------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|-------|-------|----|
| | | | M _T 1 | M _T 2 | M _T 3 | M _T 4 | M _T 5 | M _T 6 | M _T 7 | M _T 8 | M _T 9/12 | MF 6 | MF 12 | |
| Évaluation clinique | Démographie, histoire médicale | X | | | | | | | | | | | | |
| | Examen clinique* | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X€ | X€ |
| | Consentement éclairé écrit | X | | | | | | | | | | | | |
| | Observance du traitement | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| | Traitement concomitant | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| | Événements indésirables | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Bactériologie | Frottis des expectorations | X (2) | X | X | X | X (2) | X | X | X | X | X (2) | X | X | |
| | Culture bactériologique des expectorations | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| | TSM (FQ / Injectables) | X | | | | | | | | | | X± | X± | |
| Tests de laboratoire | Hémoglobine / numération plaquettaire / numération des globules blancs | X | X# | X# | X# | X# | X# | X# | X# | X# | X# | | | |
| | Créatinine sérique (à la base et si cliniquement recommandé ou si anomalies de l'ECG) | X | | | | | | | | | | | | |
| | Potassium sérique (à la base et si cliniquement recommandé ou si anomalies de l'ECG) | X | | | | | | | | | | | | |
| | Enzymes hépatiques sériques | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| | Test de grossesse (femmes) | X | | | | | | | | | | | | |
| | Test du VIH et de l'hépatite | X _μ | | | | | | | | | | | | |
| | TSH (Note : pour les patients recevant Pto / Eto) | X | | | X | | | | X | | | | | |
| Autre | Radiographie pulmonaire ⁵ | X | | | | | | | | | | | | |
| | ECG | X | X _β | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| | Acuité visuelle et test court de neuropathie périphérique* (Note : pour les patients recevant Lzd et INH / EMB dose forte) | X | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | | | |
| | Audiométrie (Note : à la base et ensuite chaque mois jusqu'à la fin du traitement avec des agents injectables) | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |

* Les patients seront examinés au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement et ensuite une fois par mois pendant le reste du traitement. Cette tâche peut être déléguée à tout membre du personnel de soins formé et assisté pour mener un entretien et un examen de base afin de détecter les événements indésirables. Pour les patients prenant linézolide ou éthambutol, un test de dépistage de neuropathie périphérique et de daltonisme et aussi un test d'acuité visuelle doivent être effectués tous les mois jusqu'à ce que linézolide et éthambutol soient arrêtés.

€ Un contact téléphonique peut être envisagé si le transport du patient jusqu'au centre de traitement de la TB n'est pas possible.

± TSM effectué à la base de référence (avec stockage de la souche à -20 ° C), après réversion pendant le traitement, et le cas échéant si la culture bactériologique est détectée comme positive pendant les 12 mois après la fin du traitement (avec stockage de la souche de l'épisode récurrent pour l'analyse de génotype), ou après la négativation.

À effectuer si le patient prend linézolide.

μ Tests de l'hépatite B (Ag HBs) et de l'hépatite C (HCV Ab).

β Un électrocardiogramme de base doit être effectué et des ECG supplémentaires faits à la semaine 1 et 2 après le début du traitement et ensuite une fois par mois pendant le traitement. Les ECG doivent être répétés si nécessaire en cas de suspicion clinique de problème du rythme cardiaque et de troubles de conduction, ou d'autres signes cliniques (par exemple déshydratation et déséquilibre des électrolytes).

F : Une option de suivi proposée étant une visite tous les 3 mois pendant un an, soit un total de de 4 visites. Cela peut être réduit à un total de 2 visites avec une visite tous les 6 mois pendant un an, si les ressources sont limitées. Dans ce cas, les patients doivent être encouragés à se présenter à l'établissement de santé dès l'apparition de symptômes de la TB.

ξ La radiographie pulmonaire peut être répétée au cours du suivi en cas de suspicion clinique de récurrence.

Note : toutes les informations recueillies au cours du dépistage sont utiles pour l'analyse de sous-groupe mais pratiquement aucune n'implique l'exclusion de l'étude. Il est souhaitable de procéder à ces examens avant le début du traitement, mais le début du traitement ne doit pas être retardé afin d'effectuer ces examens.

3. Contexte

3.1 La tuberculose multirésistante

Le bacille tuberculeux, *Mycobacterium tuberculosis*, tue plus de personnes à l'échelle mondiale que tout autre pathogène et la tuberculose (TB) résistante aux médicaments provoque un tiers des décès dus à la résistance aux antimicrobiens (RAM). La TB résistante représente une crise pour la santé publique et un risque pour la sécurité sanitaire mondiale avec des conséquences graves pour les personnes touchées. Globalement, 186 772 cas de TB multirésistante (TB-MR) ou résistante à la rifampicine (RR) ont été détectés et notifiés en 2018, parmi lesquels 97% ont été enregistrés dans un programme de traitement de deuxième ligne. Cela représente seulement un tiers de nombre estimé de 484 000 personnes ayant développé une TB-MR/RR en 2018. On estime que 214 000 personnes sont mortes à la suite de celle-ci.

La TB-MR ne peut pas être traitée avec le traitement standard de 6 mois avec des médicaments de première ligne qui est efficace pour la plupart des patients atteints de TB. Les patients avec une TB-MR/RR) sont traités avec une autre combinaison de médicaments qui a généralement une phase intensive de traitement de 8 mois et une durée totale de traitement de 20 mois (ceci est appelé le schéma de traitement long recommandé par l'OMS en 2011). Les résultats de cette approche sont généralement médiocres : le rapport le plus récent de l'OMS sur la lutte contre la TB dans le monde a noté que seulement 56% des patients atteints de TB-MR/RR ont été traités avec succès, tandis que pour 8% le traitement a échoué, 15 % sont morts, et 15% ont été perdus de vue.

Des tentatives visant à réduire la longueur des schémas thérapeutiques conventionnels contre la TB-MR et d'utiliser une combinaison de médicaments qui est mieux tolérée sont en cours depuis plusieurs années par le biais de diverses études.

3.2 Les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante

En Mars 2019, l'OMS a publié des directives mises à jour et plus détaillées sur le traitement de la TB-MR / RR. Ces lignes directrices améliorées devraient conduire à des améliorations majeures dans les résultats du traitement (étant donné une durée de traitement plus courte et une toxicité réduite), et dans la qualité de vie des patients atteints de TB-MR/RR, y compris un impact socio-économique réduit. Les nouvelles lignes directrices donnent un ordre de priorité pour les médicaments disponibles pour le traitement. Le Bédaquiline est recommandé pour être utilisé comme médicament de base dans le traitement long pour les patients atteints de TB-MR/RR. Il doit être utilisé en priorité lors de l'élaboration d'un traitement long. Le Linézolide est également recommandé pour être utilisé comme médicament de base dans le traitement long pour les patients atteints de TB-MR/RR. La Kanamycine et la Capréomycine ne doivent plus être utilisées dans le traitement de la TB-MR/RR. Par conséquent, le nouveau schéma thérapeutique proposé comprend soit un traitement uniquement par voie orale de plus de 18 mois soit un traitement de 9 mois qui contient une injection de médicament de deuxième ligne (Amikacine). Aucune de ces options n'est optimale.

De nouvelles directives ont été publiées en Juin 2020: les lignes directrices de l'OMS sur la tuberculose, Module 4: Traitement - Traitement antituberculeux résistant aux médicaments¹. Ce document comprend deux nouvelles recommandations, l'une sur la composition des schémas thérapeutiques plus courts et l'autre sur l'utilisation du schéma BPAL (bédaquiline, prétomanide et linézolide).

¹ Lignes directrices de l'OMS sur la tuberculose, Module 4 : Traitement – Traitement antituberculeux résistant aux médicaments : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332678/9789240007062-eng.pdf>

3.3 Recherche opérationnelle sur les schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour la TB MR/RR

Certains des schémas thérapeutiques actuellement en cours d'essai ne comprennent pas l'utilisation d'un produit injectable de deuxième ligne, et peuvent être plus facile à gérer de façon programmatique, tout en améliorant les résultats du traitement et la qualité de vie des patients. Bien que ces traitements soient actuellement testés dans des essais cliniques, si les pays décident d'adopter des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale modifiés, l'OMS recommande leur utilisation dans des conditions de recherche opérationnelle. Les données de cette recherche peuvent renseigner la mise en œuvre programmatique (*en/au nom du pays*), et également fournir des données importantes pour la communauté mondiale de la TB afin de renforcer la base de preuves pour guider l'élaboration du traitement.

3.4 Justification de la recherche sur les schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale en/au (nom du pays)

Il est raisonnable de penser que les personnes traitées pour la TB-MR/RR par des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale auront une meilleure qualité de vie par rapport aux patients sous traitement standard (court ou long), ceci grâce à deux mécanismes principaux. Premièrement, un traitement sans injection peut en lui-même améliorer l'observance du traitement par les patients et faciliter la mise en œuvre des modèles communautaires de soins. Cela réduira les coûts directs supportés par les patients et associés aux déplacements vers l'établissement de santé pour des injections quotidiennes (tels que frais de transport, de nourriture et d'hébergement), et / ou les coûts de manque-à-gagner liés à la perte de productivité et de revenus en raison d'une hospitalisation dans la phase intensive de traitement.

Deuxièmement, les schémas thérapeutiques sans injections qui peuvent réduire la survenue d'effets indésirables vont probablement améliorer l'observance au traitement. Il est donc probable que moins de QALY seront perdus et que globalement pour les patients la qualité de vie liée à la santé va s'améliorer. Ces hypothèses doivent être corroborées par des preuves supplémentaires pour renseigner les politiques nationales. Finalement, l'efficacité des schémas thérapeutiques courts contre la TB-MR/RR a besoin d'être établie dans des conditions programmatiques.

3.5 Épidémiologie de la TB et de la TB-MR/RR (*en/au nom du pays*)

Cette section doit décrire l'épidémiologie de la TB et de la TB-MR/RR dans le contexte local dans lequel l'étude va être menée. Décrivez les points suivants :

- *Épidémiologie de la TB ;*
- *Nombre de cas de TB-MR/RR bactériologiquement confirmés dans le pays rapporté au cours des deux années précédentes (cas nouveaux et déjà traités, prévalence de cas de résistance aux fluoroquinolones et aux injectables de deuxième ligne parmi les patients atteints de TB-MR/RR, autres résultats pertinents issus d'enquêtes sur la résistance aux médicaments menées dans le pays) ;*
- *Proportion estimée des cas diagnostiqués et traités par rapport aux estimations de l'OMS de la charge de morbidité pour la TB-MR/RR ;*
- *Résultats de traitement enregistrés dans les deux dernières cohortes de patients atteints de TB-MR/RR ;*
- *Comorbidités importantes, autres difficultés auxquelles sont confrontés les patients atteints de TB-MR/RR dans le pays.*

3.6 Traitement de la TB-MR/RR en/au (*nom du pays*)

Cette section doit décrire les éléments suivants :

- *Capacité de diagnostic et de test de sensibilité aux médicaments (TSM) du Laboratoire national de référence*
- *Modèle de prise en charge de la TB-MR/RR (où les patients atteints de TB-MR/RR sont traités dans le pays, s'ils sont hospitalisés, participation communautaire) ;*
- *Progrès réalisés dans la mise en œuvre de la gestion programmatique de la TB pharmaco-résistante ;*
- *Politiques et pratiques relatives au(x) traitement(s) de la TB-MR/RR actuellement utilisés dans le pays ;*
- *Résultats spécifiques du traitement court standard s'il est en usage dans le pays ;*
- *Difficultés avec les résultats du traitement, s'ils sont perçus comme médiocres.*

3.7 Financement de la santé et protection sociale en/au (*nom du pays*)

Cette section doit décrire le financement de la santé et les mécanismes de protection sociale en place dans le pays. Vous devez décrire si les patients sont couverts par une assurance maladie, s'ils reçoivent une aide sociale en nature, par exemple des bons de nourriture ou de transport, et / ou en espèces, et renvoyer aux résultats de toute enquête sur les coûts supportés par les patients atteints de TB et leur famille.

3.8 Approvisionnement en médicaments en/au (*nom du pays*)

Cette section doit décrire les mécanismes d'approvisionnement en médicaments en place au niveau national, et le statut d'enregistrement des médicaments nouveaux et réorienté selon les lignes directrices de l'OMS de 2019 sur le traitement de la TB pharmaco-résistante.

4. Données sur les médicaments proposés dans cette étude

4.1 Nouvelles molécules et celles et réorientées

Les caractéristiques des nouvelles molécules et celles réorientées proposées dans cette étude sont décrites dans cette section par ordre alphabétique. Seules les molécules qui font partie des schémas thérapeutiques choisis par l'étude doivent être inclus dans cette section du protocole.

4.1.1 Bédaquiline (BDQ)

Composition chimique et dosage

BDQ fumarate (ou de bédaquiline SIRTURO™) est un médicament de diarylquinoline anti-mycobactérienne. Il inhibe la synthèse de l'adénosine triphosphate, qui est une nouvelle méthode d'action. Le médicament a une demi-vie de 5,5 mois. *Il est indiqué* pour une utilisation contre la TB-MR/RR (FDA, EMA). Étant hautement lipophile, BDQ nécessite une dose de charge de 400 mg par jour pendant 14 jours, suivie d'un dosage de maintien de 200 mg trois fois par semaine.

Efficience

Une forte activité bactéricide et de stérilisation contre *M. tuberculosis* ont été démontrées dans des essais pré-cliniques de laboratoire, ainsi que dans les expériences animales. Les données recueillies à partir des essais cliniques et des études opérationnelles ont fourni suffisamment de preuves pour classer cet agent dans le groupe A au cours de la dernière révision des directives de l'OMS (2019). On enregistre une résistance croisée de BDQ avec la clofazimine (Cfz) due à des mutations dans Rv0678, un répresseur de la transcription des gènes codant pour la pompe d'efflux MmpS5-MmpL5. BDQ montre une pharmacocinétique linéaire et une meilleure absorption lorsque le médicament est pris avec de la nourriture par rapport à lorsqu'il est pris à jeun (résultant en une augmentation d'environ deux fois du taux de médicament dans le sérum)².

Innocuité et tolérance

L'essai de phase IIB de BDQ a montré une mortalité plus élevée toutes causes confondues chez les personnes qui ont reçu BDQ par rapport au placebo — cependant les données provenant d'autres études suggèrent que cette constatation n'est pas observée dans les cohortes d'observation et les conditions programmatiques. BDQ est associé à un allongement de l'intervalle QTc entre 5 à 20% chez les personnes ayant reçu le médicament. Cette prolongation de l'intervalle QTc n'a pas encore été associée à une augmentation des arythmies cardiaques mortelles, mais il convient d'exercer une surveillance attentive. BDQ peut également être associé à des niveaux élevés de transaminases, mais ceci a été rapporté lors d'utilisation avec plusieurs médicaments utilisés pour le traitement de la TB-MR/RR. Pour les patients sous BDQ BLC, il est essentiel que l'intervalle QTc de base soit évalué et accompagné d'un suivi régulier pendant la prise du médicament, et de même pour la fonction hépatique.

Chez les personnes vivant avec le VIH, le traitement antirétroviral avec Éfavirenz doit être considéré avec prudence. Sur la base d'une étude de dose unique, Éfavirenz semble réduire la quantité de BDQ en induisant CYP3A4.

Les connaissances sur l'innocuité des BDQ pendant la grossesse et l'allaitement sont rares. La FDA a donc classé BDQ en catégorie B car les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré un

² Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf#page=273)

risque pour le fœtus et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

4.1.2 Clofazimine (Cfz)

Composition chimique et dosage

La Clofazimine (Cfz) est une riminophénazine lipophile initialement synthétisée en 1954 et autorisée en 1969 pour le traitement de la lèpre. Son mécanisme d'action est peu clair, mais les preuves existantes suggèrent la production d'espèces réactives d'oxygène dans les cellules du bacille tuberculeux. On pense que l'efficacité *in vivo* est due à la combinaison d'une activité antimycobactérienne avec les propriétés anti-inflammatoires de la clofazimine. En utilisant un modèle de souris à TB chronique, Grosset *et al.* ont démontré qu'un traitement contenant de la clofazimine était significativement plus actif pour atteindre une et prévenir les rechutes comparé à un traitement sans clofazimine. Les études ont montré un temps de retard prolongé à l'absorption, une forte variabilité de la biodisponibilité et de la clairance, et une demi-vie terminale de 70 jours. Les effets de la durée du traitement sur l'efficacité et l'innocuité sont inconnus.

Efficience

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la clofazimine contre *M. tuberculosis* varie entre 0,06 et 2,0 µg/ml. Une étude a montré que la concentration minimale bactéricide contre *M. tuberculosis* variait de 0,12 à 0,48 µg/ml. L'activité puissante contre *M. tuberculosis* en phase hypoxique et non répliquante suggère que la clofazimine a du potentiel en tant que médicament stérilisant. Les mécanismes de résistance n'ont pas été signalés. Après absorption orale, la clofazimine est distribuée largement dans le corps et principalement dans les tissus adipeux et le système phagocytaire mononucléaire. L'administration orale de clofazimine à 100, 300 et 400 mg par jour chez les patients atteints de la lèpre a donné lieu à des concentrations plasmatiques moyennes de 0,7, 1,0 et 1,41 µg/ml, respectivement. Dans les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante ce médicament a été classé dans le groupe B des agents pour le traitement de la TB-MR/RR.

Innocuité et tolérance

Les patients prenant de la clofazimine peuvent avoir la peau sèche, de plus la clofazimine provoque une décoloration de la peau, lentement réversible, vers le rouge-noire chez pratiquement tous les patients traités pendant plus de quelques mois.

La clofazimine peut aussi prolonger l'intervalle QTc. Cette prolongation de l'intervalle QTc n'a pas encore été associée à une augmentation des arythmies cardiaques mortelles, mais il convient d'exercer une surveillance attentive. Les données sur l'allaitement et la grossesse sont rares (quelques études rapportant des résultats normaux, et certaines des décès néonataux). La clofazimine est recommandée pendant la grossesse seulement lorsque les avantages du traitement l'emportent sur les risques. Les nourrissons exposés *in utero* ou pendant l'allaitement peuvent être plus profondément pigmentés à la naissance.

4.1.3 Delamanid (Dlm)

Composition chimique, dosage et durée

Dlm (OPC-67683 ou Deltyba™) est un nouvel agent dérivé de la classe des composés nitrodihydroimidazooxazolen. Il inhibe la synthèse des acides mycoliques, qui est un composant exclusif de la paroi externe des mycobactéries. Les taux plasmatiques maximum sont atteints 4 à 5 heures après l'administration. La demi-vie du Dlm est de 38 heures après l'arrêt du médicament. De plus amples détails sur le dosage sont donnés en annexe 3 et 4.

Efficience

Dlm a aussi montré une activité in vitro et in vivo à la fois contre des souches susceptibles et résistantes de *M. tuberculosis*, et a reçu une approbation conditionnelle par l'EMA en 2014 sur la base des données de phase IIb qui démontraient des taux plus élevés de négativation bactériologique, une négativation bactériologique plus rapide, et une augmentation des taux de succès du traitement chez les personnes ayant reçu le Dlm pendant moins de 2 mois par rapport à ceux qui l'ont reçu 2 mois ou plus. Après ces données de phase IIb, l'OMS a immédiatement publié des lignes directrices recommandant son utilisation quand un schéma thérapeutique efficace ne peut être pas élaboré et chez les patients présentant un risque élevé de mauvais résultats. Ces lignes directrices ont ensuite été mises à jour en 2016 pour l'utilisation de Dlm dans le traitement de la TB-MR/RR chez les enfants et les adolescents. Dans les lignes directrices consolidées de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante ce médicament a été classé dans le groupe C des agents pour le traitement de la TB-MR/RR. L'absorption du Dlm est augmentée après un repas standard.

Innocuité et tolérance

Bien que les premières études aient montré un certain allongement de l'intervalle QTc, l'essai de phase III a révélé des taux similaires d'allongement de l'intervalle QTc lorsque l'on compare les traitements avec Dlm et ceux avec placebo. Dlm a un excellent profil d'innocuité et est considéré comme l'un des agents les moins toxiques utilisés dans le traitement de la TB-MR/RR. Des études d'interaction médicamenteuse chez des sujets sains n'ont montré aucune interaction cliniquement significative lorsque Dlm est co-administré avec tenofovir, éfavirenz ou lopinavir/ritonavir. Les connaissances sur l'innocuité de Dlm pendant la grossesse et l'allaitement sont rares. Dlm n'a pas été largement utilisé chez les enfants, mais le dosage recommandé pour les enfants est défini et présenté en annexe 4.

4.1.4 Lévofloxacine (Lfx)

Composition chimique et dosage

La lévofloxacine (Lfx) appartient à la deuxième génération de médicaments de la classe des fluoroquinolones. Le médicament a été réorienté pour le traitement de la TB-MR/RR et reste l'un des médicaments pivot pour le traitement de la TB-MR/RR. La lévofloxacine est un médicament dépendant de la concentration qui diffuse à travers la paroi cellulaire bactérienne et agit par inhibition de l'ADN gyrase (topoisomérase bactérienne II), une enzyme nécessaire pour la réplication de l'ADN, la transcription de l'ARN, et la réparation de l'ADN bactérien. L'inhibition de l'activité de l'ADN gyrase conduit à un blocage de la croissance cellulaire bactérienne. Des doses orales uniques de 50 à 1000 mg de lévofloxacine produisent une C_{max} moyenne allant d'environ 0,6 à 9,4 mg/l et des valeurs d'aire sous la courbe concentration-temps variant de 4,7 à 108 mg.h/l, en augmentant toutes deux de façon linéaire en fonction de la dose. La lévofloxacine est largement distribuée dans tout le corps, avec un volume de distribution moyen de 1,1 l/kg, et possède une excellente pénétration dans les lésions chroniques de la TB cavitaire.

Kemper et ses collègues (2013) ont démontré chez des patients atteints de TB-MR/RR que la concentration sérique libre de la lévofloxacine chez la majorité des patients avaient un rapport de concentration cavitaire / sérum lévofloxacine supérieur à 1. L'élimination plasmatique de demi-vie varie de 6 à 8 heures chez les personnes ayant une fonction rénale normale (80% de la lévofloxacine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire). Les effets de la durée du traitement sur l'efficience et l'innocuité sont inconnus.

Efficience

La lévofloxacine a une forte activité antituberculeuse. Il peut y avoir une résistance croisée avec d'autres fluoroquinolones, mais elle peut ne pas être complète. Les données suggèrent une activité plus grande que pour la ciprofloxacine ou l'ofloxacine. Ce médicament est classé dans le groupe A des agents pour le traitement de la TB-MR/RR dans les lignes directrices consolidées de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante.

Innocuité et tolérance

La lévofloxacine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc, mais moins fréquemment que la moxifloxacine. Cette prolongation de l'intervalle QTc est associée à une augmentation des arythmies cardiaques mortelles, et exige une surveillance attentive.

La lévofloxacine peut perturber la clairance de la lamivudine (en augmentant les niveaux de lamivudine), mais n'est pas une contre-indication pour d'autres agents antirétroviraux et aucun ajustement posologique des médicaments n'est nécessaire. La co-administration de lévofloxacine avec des composés contenant des cations divalents par voie orale (tels que des antiacides) peut nuire à son absorption et doit être évitée. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale significative.

Les fluoroquinolones ont été associés à l'arthropathie dans les modèles sur chiots. Cependant il existe des rapports de cas utilisant les fluoroquinolones de façon sûre pendant la grossesse.

4.1.5 Linézolide (Lzd)

Composition chimique et dosage

Le linézolide (Lzd) est un antibiotique oxazolidinone qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes par liaison de l'ARN ribosomique 23S, et est actif in vitro contre *M. tuberculosis*, y compris contre les souches multirésistantes (MR) et ultrarésistantes (XDR), à des concentrations de 1 µg/ml ou moins dans la plupart des études. Lzd a été utilisé en combinaison avec d'autres médicaments antituberculeux de deuxième et troisième ligne dans des schémas de polychimiothérapie pour le traitement de la TB-MR/RR et XDR avec un succès variable. Toutefois, il manque des évaluations rigoureuses de la dose la plus sûre et la plus efficace, de la dose-réponse relative aux résultats de morbidité tuberculeuse, de la contribution spécifique de Lzd lorsqu'ajouté à d'autres médicaments actifs dans un schéma thérapeutique, et de l'utilisation de Lzd en même temps que d'autres nouveaux médicaments antituberculeux.

À l'heure actuelle, il est recommandé que le médicament soit commencé à une dose de 600 mg par jour et donné pendant toute la durée de la thérapie : linézolide peut soit être réduit à 300 mg par jour soit arrêté si une toxicité limitante se développe (plus de détails sur le dosage figurent en annexe 2 et 3).

Efficience

Le linézolide est un antibiotique qui a montré, dans deux essais cliniques contrôlés randomisés (15 ; 16) et dans des études d'observation (17), augmenter la négativation bactériologique et la réussite du traitement chez les patients atteints de TB pharmaco-résistante. Il est considéré comme un agent très efficace, mais son utilisation est limitée par des problèmes d'innocuité (voir ci-dessous). Ce médicament est classé dans le groupe A des agents pour le traitement de la TB-MR/RR dans les lignes directrices consolidées de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante.

Innocuité et tolérance

Le profil de toxicité du linézolide - qui comprend myélosuppression partiellement réversible, névrite optique, neuropathie et acidose lactique - limite son utilisation (18). Des études ont montré qu'une

toxicité limitant le traitement peut se produire jusqu'à 11% des personnes qui reçoivent un traitement par linézolide. Les événements indésirables surviennent surtout lorsque le linézolide est administré à des doses de plus de 600 mg par jour mais ils peuvent généralement être identifiés rapidement avec une surveillance de routine et sont souvent réversibles avec l'arrêt du médicament ou la diminution de la dose. La pyridoxine (vitamine B6) peut être utilisée lorsque le linézolide est administré afin de réduire au minimum les effets secondaires. Les connaissances sur l'innocuité du linézolide pendant la grossesse et l'allaitement sont limitées et la prudence est donc conseillée.

4.1.6 Moxifloxacine (Mfx)

Composition chimique, dosage et durée

Les fluoroquinolones sont des inhibiteurs puissants de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV, et plusieurs quinolones ont démontré une activité contre *M. tuberculosis*. Moxifloxacine (BAY 12-8039) est une 8-méthoxyquinolone qui est très active contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et les anaérobies. Elle a une longue demi-vie de 11,5 à 15,6 heures qui lui permet d'être administrée une fois par jour. Les effets de la durée du traitement sur l'efficacité et l'innocuité sont inconnus.

Efficience

La moxifloxacine a des activités antituberculeuses et atteint des niveaux élevés dans les tissus, y compris les poumons. La moxifloxacine est disponible sous forme de comprimés de 400 mg, est rapidement absorbée et est excrétée dans l'urine et les matières fécales. La moxifloxacine a contribué au succès de traitement antituberculeux en étant utilisé hors AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le cadre des schémas thérapeutiques contre la TB-MR/RR chez l'humain. Les fluoroquinolones de dernière génération ont montré jouer un rôle important dans la prise en charge clinique de la TB-MR/RR et sont recommandées pour être incluses dans le développement de schémas thérapeutiques contre la TB-MR/RR. Ce médicament est classé dans le groupe A des agents pour le traitement de la TB-MR/RR dans les lignes directrices consolidées de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante.

Innocuité et tolérance

Dans les essais cliniques avec différentes indications de moxifloxacine à 400 mg par jour, les réactions indésirables les plus fréquentes (> 3%) étaient nausée, diarrhée, maux de tête et étourdissements. Tendinopathie, rupture de tendon et allongement de l'intervalle QTc sont quelques-uns des événements indésirables graves qui peuvent se produire avec la moxifloxacine. La surveillance avec ECG de l'intervalle QTc chez les patients recevant la moxifloxacine à long terme est recommandée et le médicament ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant des facteurs de risque prédisposant au développement de l'arythmie cardiaque.

Les fluoroquinolones sont généralement évitées pendant la grossesse et l'allaitement en raison de l'observation d'arthropathie dans les modèles sur chiots. Cependant, il existe quelques rapports de cas où les fluoroquinolones ont été utilisées de façon sûre pendant la grossesse.

4.1.7 Pretomanide

Le Pretomanide est un nitro-imidazole (même classe que le Delamanide) et c'est une « prodrug » qui est métaboliquement activée par une nitro-reductase, produisant divers métabolites qui sont responsables de son action thérapeutique. Le pretomanide inhibe la biosynthèse de la paroi cellulaire et, dans des conditions anaérobies, il provoque une intoxication respiratoire de la cellule bactérienne par la libération d'azote. Le Pretomanide a été approuvé en août 2019 par la FDA américaine en combinaison avec la bédaquiline et le linezolid dans le cadre du régime BPaL (également appelé Nix-

TB), un régime entièrement oral de 6 à 9 mois pour le traitement de la tuberculose-XDR ou pour les patients intolérants/non réactifs au traitement pour tuberculose Multi-résistante.

4.2 Preuves cliniques pour les autres médicaments proposés dans cette étude

4.2.1 Isoniazide (INH)

Composition chimique, dosage et durée

L'isoniazide est un composant de longue date du schéma thérapeutique standard de la TB pharmacosensible. C'est un médicament antituberculeux de première ligne qui peut être un agent de deuxième ligne efficace en l'absence de forte résistance à l'isoniazide.

L'isoniazide est un dérivé synthétique de l'acide nicotinique avec des propriétés antimycobactériennes. Bien que son mécanisme d'action soit encore peu clair, l'isoniazide semble bloquer la synthèse des acides mycoliques qui sont des composants majeurs de la paroi cellulaire mycobactérienne. Cet agent est actif uniquement contre les mycobactéries en croissance active parce que, comme tout pro-médicament, il nécessite une activation chez les espèces mycobactériennes sensibles. L'isoniazide perturbe également le métabolisme de la vitamine B6 des mycobactéries. La résistance est due à la diminution de sa pénétration dans la paroi bactérienne.

Innocuité et tolérance

L'isoniazide est souvent associé à des élévations transitoires mineures et asymptomatiques des niveaux d'aminotransférase dans le sérum mais, plus important encore, l'isoniazide est une cause bien connue de lésions du foie aiguës et cliniquement apparentes qui peuvent être graves et parfois mortelles.

Les effets indésirables comprennent hépatite (liée à l'âge), neuropathie périphérique et réactions d'hypersensibilité. La pyridoxine (vitamine B6) doit être utilisée lorsque l'isoniazide à haute dose est administré et chez les patients atteints de diabète, urémie, infection par le VIH, troubles convulsifs, abus d'alcool, malnutrition ou neuropathie périphérique. De plus, les femmes enceintes et post-partum et les nourrissons nourris exclusivement au sein doivent recevoir de la vitamine B6 lorsqu'ils prennent de l'isoniazide.

4.2.2 Éthambutol (E)

Composition chimique, dosage et durée

L'éthambutol est un antibiotique ayant des propriétés bactériostatiques, antimicrobiennes et antituberculeuses. L'éthambutol perturbe la biosynthèse de l'arabinogalactane, une polysaccharide majeure de la paroi cellulaire mycobactérienne. Il inhibe la polymérisation de l'arabinane de la paroi cellulaire d'arabinogalactane et lipoarabinomannane en bloquant les transférases arabinosyls et induit l'accumulation de D-arabinofuranosyl-P-decaprenol, un intermédiaire dans la biosynthèse de l'arabinane. Cela se traduit par un arrêt de la croissance bactérienne.

L'éthambutol est un médicament anti-tuberculeux de première ligne mais il est utilisé comme adjuvant et est employé uniquement en combinaison avec d'autres agents tels que l'isoniazide et la rifampicine.

Innocuité et tolérance

La thérapie à l'éthambutol a été associée à des élévations transitoires mineures et asymptomatiques des niveaux d'aminotransférase dans le sérum mais est rarement une cause de lésions du foie aiguës et cliniquement apparentes.

Les effets indésirables comprennent la névrite rétrobulbaire (liée à la dose, exacerbée lors de l'insuffisance rénale). Il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'éthambutol et d'antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium pendant au moins 4 heures après l'administration d'éthambutol. Il n'y a pas de résistance croisée rapportée. Les patients doivent être conseillés de signaler tout changement dans leur vision. La surveillance de l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs doit être effectuée à la base et de façon mensuelle. L'utilisation de l'éthambutol est sûre pendant la grossesse et pendant l'allaitement.

4.2.3 Pyrazinamide (z)

Composition chimique, dosage et durée

La pyrazinamide est un dérivé synthétique d'amide d'acide pyrazinoïque avec des propriétés bactéricides. La pyrazinamide est particulièrement active contre les bacilles intracellulaires à multiplication lente (non affectés par d'autres médicaments) grâce à un mécanisme d'action inconnu. Son action bactéricide dépend de la présence de pyrazinamidase bactérienne, qui élimine le groupe amide pour produire l'acide pyrazinoïque actif. La pyrazinamide est un médicament antituberculeux de première ligne, mais est utilisé uniquement en combinaison avec d'autres médicaments antituberculeux tels que l'isoniazide ou la rifampicine.

Innocuité et tolérance

La pyrazinamide est associée à des élévations transitoires et asymptomatiques des niveaux d'aminotransférase dans le sérum et est une cause bien connue de lésions du foie aiguës et cliniquement apparentes qui peuvent être graves et parfois mortelles. La pyrazinamide peut être utilisée contre la TB pharmaco-résistante pendant la grossesse lorsque la souche est sensible à la pyrazinamide (pas de tératogénicité connue), et elle peut être utilisée pendant l'allaitement.

5. Objectifs de l'étude

5.1 Objectif principal

Estimer l'**efficacité** du traitement (évalué par un résultat composite — le « résultat favorable » étant défini comme « guérison » ou « traitement terminé » sans récurrence dans les 12 mois après la fin du traitement) et l'**innocuité** (définie comme l'absence d'événements indésirables graves) des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) dans des conditions programmatiques en/au (*nom du pays*).

5.2 Objectifs secondaires

Déterminer la proportion de patients atteints de TB-MR/RR traités avec un schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale dans des conditions programmatiques qui :

- i. **Sont décédés** pendant le traitement
- ii. Ont eu **échec du traitement**
- iii. Ont eu un **épisode récurrent** de TB-MR/RR pendant la période de suivi de 12 mois
- iv. Ont **rechuté** au cours de la période de suivi de 12 mois
- v. Ont été **perdus** de vue pendant le traitement
- vi. Sont « **guéris sans incapacité permanente** » (jusqu'à un an après la fin du traitement)
- vii. Ont pris au moins 90% des doses (observance du traitement)
- viii. Ont fait l'expérience d'événements indésirables d'intérêt particulier (voir la liste proposée en annexe 8)

6. Schéma de l'étude

La justification de la conception de l'étude proposée doit être adaptée au contexte local. Bien qu'il soit préférable d'avoir un groupe de comparaison (par exemple une cohorte de patients traités avec le traitement standard en usage dans le pays), si cela est impossible, la conception comprendra une seule cohorte.

6.1 Schéma avec une seule cohorte

Cette section décrit le schéma d'étude avec une seule cohorte.

L'étude adoptera un schéma longitudinal avec une seule cohorte de patients atteints de TB-MR/RR recevant le nouveau schéma thérapeutique court et entièrement oral pour le traitement de la TB-MR/RR. La figure 1a résume ce schéma d'étude de base avec une seule cohorte.

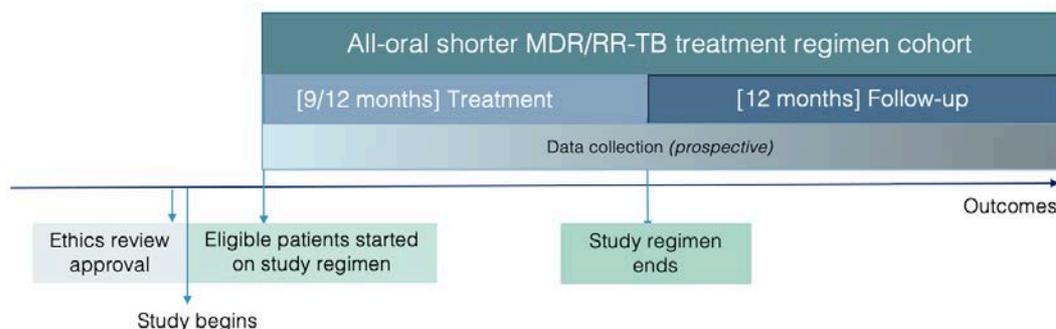


Figure 1a : Vue d'ensemble de la conception de l'étude de base avec une seule cohorte.

6.2 Schéma d'étude par étape (stepped-wedge)

La section suivante est applicable si les chercheurs choisissent de collecter des données à la fois sur les patients suivant le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, et aussi sur patients recevant le nouveau schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR. Il faut noter que ceci est une conception facultative qui peut fournir des informations supplémentaires au pays et à l'élaboration des lignes directrices mondiales.

Il peut y avoir différentes façons d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR comparé au traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays. Les essais contrôlés randomisés représentent la référence pour générer des preuves scientifiques, et les chercheurs sont encouragés à mener ce type d'étude, si les ressources sont disponibles. Ce protocole fournit un modèle pour les programmes afin de mener une recherche opérationnelle sur la mise en œuvre programmatique de schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR. Bien qu'une méthodologie simplifiée soit souhaitable étant donné la nature opérationnelle de la recherche pour cette étude, une comparaison est souhaitable pour tirer des conclusions plus solides sur l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR.

Les études de cohorte avec des groupes de comparaison historiques peuvent être biaisées parce que des modèles de traitement se sont améliorés (y compris le soutien au patient) et l'utilisation d'outils de diagnostic plus avancés et largement répandus (par exemple Xpert) permettent d'améliorer la précocité du diagnostic de TB pharmaco-résistante par rapport à ce qui a été fait avec les groupes de comparaison historiques. Cela peut, en soit, améliorer les résultats du nouveau traitement et les rendre peu comparables à ceux obtenus précédemment.

Si les chercheurs décident de commencer la mise en œuvre du nouveau schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale dans certains sites TB tout en continuant le régime de traitement déjà en usage dans le pays dans d'autres sites (le temps d'avoir suffisamment de médicaments pour tous les sites et d'avoir formé tout le personnel sur ces nouveaux traitements), un schéma d'étude par étapes est proposée, qui compare le nouveau schéma thérapeutique TB au traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays (figure 1b).

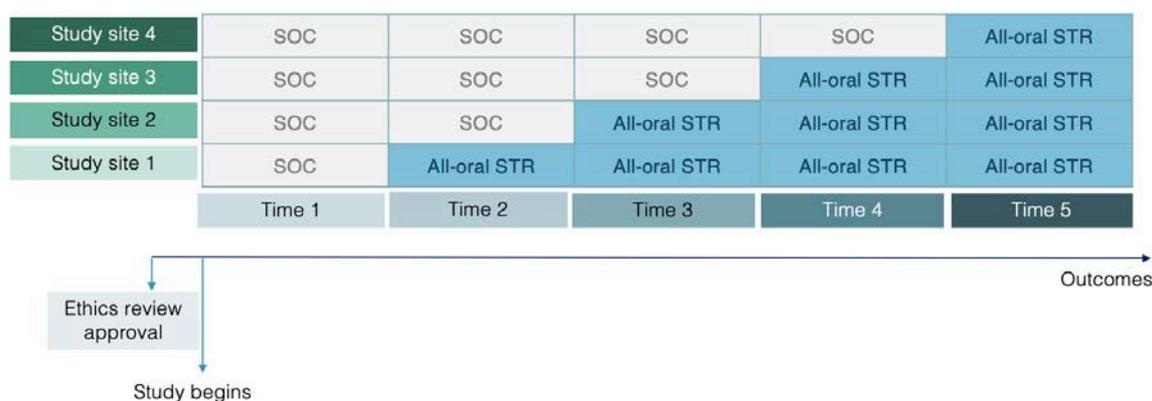


Figure 1b : Vue d'ensemble du schéma d'étude par étape comparant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR au traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays

Le schéma thérapeutique court et entièrement oral pour le traitement de la TB-MR/RR sera déployé de façon séquentielle sur tous les sites avec TB-MR. Les données sur, par exemple, les caractéristiques

de base, les résultats bactériologiques, et l'apparition d'effets indésirables pour tous les patients sous traitement de la TB-MR/RR (recevant soit le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, soit le nouveau schéma thérapeutique court et entièrement oral pour le traitement de la TB-MR/RR) seront recueillies de manière prospective dès le commencement de l'étude (Figure 1c).

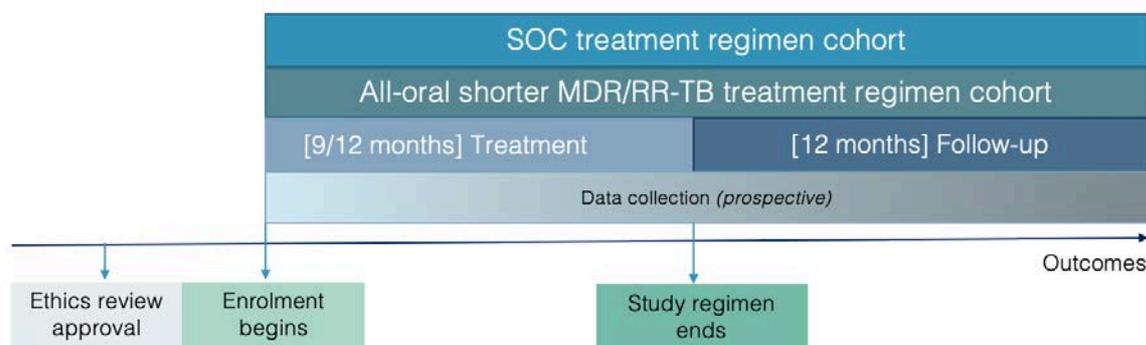


Figure 1c : Vue d'ensemble de la collecte de données dans le schéma d'étude par étapes pour tous les patients.

7. Population de l'étude

7.1 Population de l'étude

La population de l'étude comprend les patients ayant une TB avec preuve de résistance à au moins la rifampicine confirmée bactériologiquement (avec culture de souches) ou par test moléculaire rapide, et les enfants susceptibles d'être atteints d'une TB-MR/RR et dont le diagnostic est basé sur l'historique d'un contact étroit avec un cas confirmé de TB-MR/RR.

Tous les patients doivent également être testés pour la résistance aux médicaments de deuxième ligne, au moins aux fluoroquinolones et aux produits injectables. Le test doit être fait selon la pratique du laboratoire national de référence du pays.

7.2 Critères d'inclusion

Un patient sera admissible à un traitement du schéma thérapeutique court et entièrement oral pour le traitement de la TB-MR/RR, si toutes les conditions suivantes sont remplies, c'est-à-dire si le patient :

- Est prêt et en mesure de donner un consentement éclairé pour être recruté dans le projet de recherche et de suivi (consentement signé ou obtenu en présence d'un témoin si le patient est analphabète ; consentement signé, ou obtenu par le parent ou tuteur légal d'un enfant) ;
- A une TB confirmée bactériologiquement ou par voie moléculaire avec preuve de résistance à au moins la rifampicine (ou pour les enfants, susceptible d'être une TB-MR/RR basé sur l'historique d'un contact étroit avec un cas confirmé de TB-MR/RR).

7.3 Critères d'exclusion

Un patient ne sera pas admissible à suivre un schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR si l'une des conditions suivante est présente, c'est-à-dire si le patient :

1. Est incapable de prendre des médicaments par voie orale
2. Doit prendre des médicaments contre-indiqués avec traitement court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR.
3. A une allergie connue à l'un des médicaments du traitement court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR.
4. A un intervalle QTcF \geq 500 msec à la base de référence et qui n'est pas corrigé par la prise en charge médicale.

Les femmes enceintes ne sont pas exclues de l'étude ; cependant, la fiche d'information du patient doit mentionner que les données d'innocuité pendant la grossesse font défaut.

Les chercheurs peuvent envisager d'autres critères d'exclusion utilisés régulièrement dans le pays.

7.4 Taille de l'échantillon

Une taille d'échantillon peut être déterminée en se basant sur l'intervalle de confiance souhaité autour de la proportion de patients avec un résultat favorable par rapport à une référence externe (ou aux résultats du groupe de référence).

Cependant, même un petit nombre de patients inclus dans l'étude opérationnelle fournira des informations pour le pays et dans le monde. En outre, pour le pays, la conduite de cette étude de recherche opérationnelle facilitera la traduction des résultats de recherche de l'étude en politiques de santé parce que le personnel médical aura été formé pour la mise en œuvre de l'utilisation de nouveaux médicaments et pour l'administration des médicaments du schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale choisi.

Tous les patients qui répondent aux critères d'admissibilité seront invités à participer à cette étude de recherche opérationnelle. Le nombre de patients à traiter dans cette étude a été estimée à partir des données de surveillance du Programme national de lutte contre la tuberculose (PNT), en particulier le nombre de patients atteints de TB-MR/RR bactériologiquement confirmées et le nombre de patients présentant une résistance aux fluoroquinolones. *Le nombre de patients à traiter selon le présent protocole doit être spécifié ici.*

En fonction du nombre de patients atteint de TB-MR/RR mentionné ci-dessus qui auront à suivre le nouveau schéma thérapeutique, les sites d'étude ont été sélectionnés en fonction de leur capacité de recrutement (*Une annexe avec la liste des sites d'étude doit être incluse*). Tous les patients admissibles répondant aux critères d'inclusion seront pris en compte pour l'inclusion dans l'étude.

8. Schéma thérapeutiques

8.1 Schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR proposés

Dans cette section, les chercheurs doivent indiquer le (s) schéma (s) de traitement qu'ils choisissent de mettre en œuvre, ou inclure différents schémas de traitement de leur choix.

Dans cette étude, deux schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR pour les adultes et les enfants sont proposés, en fonction des connaissances sur leur innocuité et efficacité en 2019 : un schéma thérapeutique pour les patients atteints de TB sensible aux fluoroquinolones, et un régime pour les patients atteints de TB résistantes aux fluoroquinolones.

Le schéma thérapeutique pour les patients atteints de TB sensible aux fluoroquinolones duplique le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR utilisé en Afrique du Sud. Il est recommandé de mettre en œuvre le schéma thérapeutique des patients atteints de tuberculose résistante aux fluoroquinolones dans des conditions de recherche opérationnelle dans les lignes directrices de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante de juin 2020.

Les chercheurs doivent choisir le schéma thérapeutique le plus approprié en fonction des conditions épidémiologiques et programmatiques des pays. De plus, une liste de tous les schémas thérapeutiques actuellement en cours d'essai ou mis en œuvre dans des contextes spécifiques est disponible à l'annexe 1 de ce protocole au cas où les enquêteurs souhaiteraient envisager d'autres schémas thérapeutiques que les deux proposés dans ce protocole.

Pour les patients sensibles au FQ :

Schéma thérapeutique : 2 mois de linézolide + bédaquiline + lévofloxacine + clofazimine + pyrazinamide, suivi de 4 mois de bédaquiline + lévofloxacine + clofazimine + pyrazinamide, suivi de 3 mois de lévofloxacine + clofazimine + pyrazinamide

Remarque : dans le schéma thérapeutique 2, la pyrazinamide est incluse parce que c'est un médicament standard des traitements contenant des produits injectables. Si nécessaire, elle peut être remplacée par la cyclosérine, cela dépendra de son efficacité et sa tolérance attendue.

Pour les patients résistants au FQ :

Schéma thérapeutique : 9 mois de bédaquiline + Pretomanid + Linezolid (BPaL)

Remarque : pour les patients pédiatriques atteints de tuberculose résistante aux fluoroquinolones, les investigateurs sont encouragés à consulter l'annexe 1 pour des schémas alternatifs appropriés.

8.2 Dosage

Les annexes 2 et 3 décrivent les médicaments inclus dans les schémas proposés, ainsi que la durée et le dosage de chaque médicament sur la base des lignes directrices consolidées de 2020 de l'OMS. L'annexe 4 présente les doses provisoires proposées de Delamanid et bédaquiline pour la recherche opérationnelle (sous réserve de révision) pour les patients pédiatriques. Les doses proposées provisoires de Delamanid et bédaquiline sont basés sur l'essai de IMPAACT Network (pour l'étude bédaquiline P1108). Les doses recommandées pour BPaL pour les enfants ne sont à ce jour pas disponibles.

Les tables avec dosage doivent être adaptés pour tenir compte du schéma thérapeutique choisi.

8.3 Accès à la formulation pédiatrique de Delamanid pour les patients pédiatriques

L'annexe 5 fournit des informations sur la façon d'accéder à la formulation pédiatrique de Delamanid dans un objectif de recherche opérationnelle. Il est à noter que cette annexe ne doit pas être incluse dans la version finale du protocole.

8.4 Procédure à suivre lors d'un manquement au traitement

Tous les jours manqués seront rattrapés par l'extension du traitement par le nombre de jours d'absence, mais cela ne devra pas dépasser 10% de la durée prévue de traitement. Les patients avec une interruption de traitement pendant deux mois consécutifs ou plus seront classés comme « perdus de vue », dans ce cas le patient sera retiré de l'étude et géré conformément aux directives nationales).

Dans le cas où des directives nationales ne sont pas fournies, des conseils sur la gestion des cas qui sont perdus de vue doivent être inclus dans les procédures d'étude. Les raisons pour lesquelles les patients manquent le traitement doivent être enregistrées (et les patients doivent être pris en compte pour l'analyse qualitative sur l'acceptabilité - voir la partie B, section 4). Une formation doit être dispensée au personnel clinique de façon à demander l'enregistrement des raisons de manquement au traitement de manière systématique.

8.5 Procédure en cas d'échec du traitement

Dans le cas où le traitement échoue suivant la définition du tableau 1, le statut de ces patients sera classé comme « échec du traitement » dans les dossiers d'étude. Ces patients seront gérés selon les directives nationales pour le traitement des patients atteints de TB-MR/RR.

9. Critères de jugement

9.1 Critères de jugement principaux

Voici les deux principaux critères de jugement de cette étude :

1. *Efficience* du traitement : la proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont un **résultat de traitement favorable**. Ceci est défini comme « guéri » ou « traitement terminé » sans récurrence pendant 12 mois après un traitement réussi (voir le tableau 1).
2. *Innocuité* du traitement : la proportion de patients atteints de TB-MR/RR inclus dans l'étude ayant des **événements indésirables graves** survenant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

Note : Six mois est le temps de suivi proposé en raison du temps de demi-vie de la bédaquiline.

9.2 Critères de jugement secondaires

Les résultats secondaires d'intérêt de cette étude sont les suivants :

1. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui sont **décédés** pendant le traitement.
2. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont eu un **échec du traitement**.
3. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont eu un **épisode récurrent** de TBTB-MR au cours de la période de suivi de 12 mois.
4. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont **rechuté** au cours de la période de suivi de 12 mois. *Il faut noter que pour évaluer ce résultat, le génotypage doit être disponible pour permettre la comparaison entre les souches de référence et les souches récurrentes.*
5. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui sont « **guéris sans incapacité permanente** » (jusqu'à un an après la fin du traitement).
6. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui complète au moins 90% des doses (observance du traitement).
7. Le nombre moyen d'événements indésirables d'intérêt particulier rencontrés par les patients atteints de TB-MR/RR (voir la liste des effets indésirables d'intérêt en annexe 8).
8. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont fait l'expérience d'événements indésirables d'intérêt (voir la liste des événements indésirables d'intérêt en annexe 8).
9. La proportion de patients atteints de TB-MR/RR qui ont fait l'expérience d'effets indésirables graves.

10. Définitions clés

Le tableau 1 donne les définitions de clés utilisées dans l'étude. *Ces définitions sont spécifiques à cette étude et peuvent différer légèrement des définitions utilisées par les programmes dans la pratique courante (cela s'applique spécifiquement à la définition d'« échec », où dans la pratique les patients peuvent être considérés comme « guéri » même si le schéma thérapeutique a été changé en cours de traitement. Dans cette étude, comme l'efficacité de schémas thérapeutiques spécifiques est évaluée, on notera comme résultat « échec du traitement » pour un schéma thérapeutique devant être modifié ou interrompu, même si, à la fin, le patient qui a suivi plusieurs schémas thérapeutiques successifs différents est guéri).*

Tableau 1 : Définitions clés

| ÉVÉNEMENT | DÉFINITION |
|--------------------|--|
| Résultat favorable | Résultat composite correspondant à la combinaison de « guéri » + « traitement terminé » (= réussite du traitement) sans récurrence au cours de la période de suivi de 12 mois. Remarque : ce résultat peut aussi être défini comme « guérison sans récurrence » |
| Guéri | Un patient atteint de TB-MR/RR bactériologiquement confirmée, qui a suivi 9-12 mois de traitement par le schéma thérapeutique de 9/12 mois, sans preuve d'échec du traitement ET au moins deux cultures bactériologiques consécutives prises au moins à 30 jours d'écart qui sont négatives à la fin du traitement et au moins un mois plus tôt. |
| Traitement terminé | Un patient qui a fini 9 à 12 mois de traitement avec le schéma thérapeutique de 9/12 mois sans preuve d'échec du traitement, MAIS sans preuve bactériologique (pas de résultat bactériologique prouvant la négativité à la fin de la phase de traitement et au moins un mois plus tôt). |

| | |
|---|---|
| Échec du traitement | <p>Le traitement est interrompu ou il est nécessaire de modifier <u>d'au moins deux médicaments antituberculeux</u> le schéma thérapeutique <u>de façon définitive</u> en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'un manque de négativation bactériologique des expectorations après 4 mois de traitement, ou • d'une réversion de la culture bactériologique des expectorations après 5 mois de traitement chez un patient avec une culture précédemment négative, ou • de la preuve d'une résistance aux médicaments supplémentaire acquise au cours de l'étude, ou • d'évènements indésirables médicamenteux (EIM) (conduisant à la modification d'au moins deux médicaments antituberculeux dans le schéma thérapeutique) |
| Décédé | Un patient qui est mort au cours du traitement quelle qu'en soit la cause |
| Perdu de vue | Un patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus. |
| Non évalué | Un patient pour lequel aucun résultat du traitement n'est attribué (ce qui comprend les cas « transférés en dehors de la zone d'étude » à une autre unité de traitement et dont le résultat du traitement est inconnu ou ne peut pas être évalué) |
| Retiré | Un patient est retiré du schéma thérapeutique de 9/12 mois pour une raison autre que l'échec du traitement (par exemple, la résistance aux médicaments de base de deuxième ligne, le consentement éclairé du patient est retiré ou d'autres raisons) et il renvoyé au programme de traitement standard pour les soins de routine. |
| Succès du traitement | Somme des « guéris » et de « traitements terminés ». |
| Récurrence | Guérison ou « traitement terminé » succédé par deux cultures bactériologiques positives consécutives au cours du suivi post-traitement (sans information sur le génotypage sur la souche de référence ou de récurrence), ou une culture bactériologique positive avec signes cliniques et des symptômes ou une détérioration de l'examen radiographique. |
| Rechute | Récurrence où les souches de l'épisode récurrent ont le même modèle de génotype que les souches du premier épisode de TB-MR. |
| Réinfection | Récurrence où les souches de l'épisode récurrent et les souches du premier épisode de TB-MR ont des modèles de génotype différents |
| Négativation Conversion (en négatif) | <p>La culture bactériologique est considérée comme négative lorsque deux cultures bactériologiques consécutives prises au moins à 30 jours d'écart sont trouvées négatives. Dans ce cas, la date de prélèvement de l'échantillons de la première culture bactériologique négative est utilisée comme la date de négativation bactériologique.</p> <p>Dans le cas où les patients avaient une culture bactériologique négative à la base, un résultat négatif de culture bactériologique au mois 4 peut être considéré comme une « négativation initiale ».</p> |

| | |
|--|---|
| Réversion (en positif) | <p>La culture bactériologique est considérée comme redevenue positive quand, après une négativation initiale, deux cultures bactériologiques consécutives prises au moins à 30 jours d'écart sont trouvées positives.</p> <p>Dans le cas où les patients avaient une culture bactériologique négative à la base, un résultat négatif de culture bactériologique après 4 mois de traitement peut être considéré comme « négativation initiale ».</p> |
| Observance du traitement | <p>90% des doses de traitement sur la base des informations contenues sur les cartes de traitement, mesurée sur la période totale de traitement.</p> |
| Handicap permanent | <p>Un résultat combiné utilisant l'échelle modifiée de dyspnée du <i>Medical Research Council (modified Medical Research Council Dyspnoea scale)</i> (annexe 9), où les patients ayant un score supérieur à 2 sont considérés comme handicapés de façon permanente au vu de leur fonction pneumologique.</p> <p>En outre, tous les événements indésirables graves, par classe de système d'organes, qui ne sont pas résolus à la fin du traitement doivent être récapitulés par schéma thérapeutique.</p> <p>Ceci est une mesure de la capacité d'un programme à commencer le traitement rapidement et à traiter efficacement les patients.</p> |
| Événement indésirable grave (EIG) | <p>Tout événement indésirable qui peut se produire chez un patient atteint de TB pendant le traitement avec un produit pharmaceutique, mais qui n'a pas nécessairement une relation de cause à effet avec ce traitement, qui conduit à l'une des issues suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un décès ; • une expérience qui met la vie en danger ; • une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation ; • une incapacité persistante ou importante ; • une anomalie congénitale. |

11. Plan d'investigation

11.1 Recrutement des patients et calendrier

Le recrutement des patients se poursuivra pendant au moins six mois pour recueillir une quantité d'informations suffisante pour en tirer des conclusions (cela peut varier d'un pays à l'autre en fonction du taux de recrutement). Compte tenu d'une durée maximale de traitement de 9 à 12 mois et de la clôture du recrutement après 6 mois, il est prévu que la collecte complète des données et l'analyse des données primaires puissent être terminées 30 mois après le début de l'étude. Ceci est simplement une durée d'étude indicative qui pourra varier en fonction du taux de recrutement, de la conception de l'étude et des objectifs fixés par les chercheurs.

Les patients qui répondent aux critères d'inclusion et donnent leur consentement seront recrutés pour l'étude lorsqu'ils se présentent au centre de santé pour le traitement au cours de la période d'étude.

Les patients atteints de TB-MR se présentant aux sites de traitement participants seront désignés pour le processus de dépistage. Un consentement écrit sera obtenu du patient avant que toute procédure de dépistage spécifique au protocole d'étude ne soient effectuées.

Les chercheurs doivent inclure et adapter la section ci-dessous pour qu'elle corresponde à la conception d'études qu'ils ont choisi.

Une fois que le patient a été trouvé admissible, on lui proposera de participer à l'étude, et il pourra commencer le schéma thérapeutique de l'étude. Chaque participant recevra 9 à 12 mois de traitement, ou le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays (si une conception en gradins est choisie), et tous seront suivis pendant 12 mois après la fin du traitement

Les patients qui refusent de participer à l'étude ou ne sont pas admissibles seront redirigés vers le traitement et les soins standard sans conséquences négatives pour eux. Pour tous les patients, il faudra faire toutes les procédures standard consistant à tracer les contacts parmi les membres du ménage.

Le calendrier d'étude en début de ce protocole (section 2.1) détaille les enquêtes et observations à la faire à chaque visite.

11.2 Dépistage et examens à la base de référence

Le consentement du patient (ou du tuteur pour les enfants) sera demandé pour tous les patients répondant aux critères d'inclusion. Une évaluation clinique, des tests de laboratoire bactériologiques et autres, une radiographie du thorax (ou deux si la radiographie pulmonaire est répétée au cours du suivi en cas de suspicion de récurrence), et un ECG à 12 dérivations (ou par moniteurs portables avec canal unique) seront réalisés. Les détails sont donnés ci-dessous.

- a. **Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux** à enregistrer.
- b. **Évaluation clinique.** Cela comprendra :
 - Taille et poids
 - Signes vitaux (pression artérielle, température)
 - Examen clinique (en particulier, test court de neuropathie périphérique — BPNS = *Brief peripheral neuropathy screen*)
- c. **Tests bactériologiques**, comprenant :
 - Frottis des expectorations (x 2)
 - Culture bactériologique des expectorations
 - Congélation de la culture bactériologique de base (si possible, au moins à -20 ° C)
 - Tests de sensibilité aux médicaments (Xpert MTB/RIF, LPA, tests phénotypiques pour les médicaments de première et deuxième lignes)
- d. **Tests de laboratoire**, comprenant :
 - Numération sanguine (numération de l'hémoglobine / numération plaquettaire / nombre des globules blancs) ;
 - Créatinine sérique
 - Valeurs biochimiques (potassium sérique)
 - Enzymes hépatiques sériques (ASAT, ALAT)
 - TSH (si Pto / Eto est inclus dans le schéma thérapeutique)
 - Test du VIH (et le taux de CD4 et la charge virale, si ces résultats ne sont pas récents)
 - Test de l'hépatite (Ag HBs et HepC Ab)
 - Test de grossesse
- e. **Autres tests exploratoires** :
 - Radiographie pulmonaire

- ECG
- Acuité visuelle et dépistage du daltonisme
- Audiométrie (si les agents injectables font partie du schéma thérapeutique)

Il faut noter que noter que les examens complémentaires ou tests qui ne font pas partie de la pratique courante ne doivent pas être effectués sans le consentement éclairé du patient.

11.3 Examens pendant le traitement

Dans cette section, les chercheurs doivent décrire le calendrier de suivi de tests de dépistage en fonction de la composition du schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR qui a été choisi.

Tous les patients recrutés dans l'étude feront l'objet d'une évaluation régulière des paramètres cliniques et para-cliniques comme décrit dans le calendrier d'étude (Section 2.1). Ce programme de surveillance varie en fonction du choix du schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale choisi (par exemple, surveillance étroite de l'hémoglobine pour les patients prenant du linézolide).

Le contrôle bactériologique doit être le même pour tous les patients, quel que soit leur schéma thérapeutique. Chaque mois pendant tout le traitement, des échantillons d'expectorations recueillis tôt le matin seront collectés. Pour assurer la disponibilité des résultats de culture bactériologique aux moments clés du traitement, un deuxième échantillon sera recueilli sur place à la fin du mois 4 et à la fin du traitement. Des frottis et la culture bactériologique des expectorations seront effectués chaque mois. Des tests TSM bactériologiques conventionnels ou moléculaires seront effectués à la base pour les médicaments de première et de deuxième ligne. En cas de non-négativisation des expectorations ou de réversion, le TSM sera effectué pour les mêmes médicaments plus la bédaquiline.

Si le pays a la capacité de stocker la culture bactériologique initiale et de faire le génotypage, le texte suivant est suggéré.

Pour chaque patient, la souche de culture bactériologique initiale sera conservée à -20 ° C (ou si possible -80 ° C) dans le laboratoire national de référence de la TB pendant au moins 21 mois à compter du recrutement des patients dans l'étude. En cas de récurrence pendant les 12 mois après la fin du traitement anti-tuberculeux, le génotypage sur les souches initiales et récurrentes sera effectué pour permettre la distinction entre rechute et réinfection. Les procédures de microbiologie sont détaillées dans le kit d'étude des procédures clés.

A chaque visite, les patients seront interrogés sur les événements indésirables (EI) et toutes les réponses seront enregistrées sur le dossier du patient (formulaire ad hoc si un fichier patient n'est pas utilisé régulièrement). Les patients doivent être encouragés à venir en consultation auprès du personnel de l'étude au cas où des événements indésirables se produisent entre les visites programmées. Si les patients se présentent avec des effets indésirables ou rencontrent d'autres problèmes nécessitant des examens spécifiques entre les intervalles programmés, la fréquence de surveillance et de supervision sera adaptée, et les examens requis seront répétés aussi souvent que nécessaire. Toutes les observations d'EI et les décisions prises lors de la surveillance et de la supervision seront rapportées et ajoutées aux dossiers individuels des patients.

Il faut noter que ce qui précède peut ne pas s'appliquer en cas d'urgence par exemple. Les chercheurs peuvent vouloir préciser comment les données seront capturées dans ces circonstances.

11.4 Interruption du schéma thérapeutique de l'étude

Le schéma thérapeutique de l'étude sera interrompu chez certains patients. Dans ces cas-là, les

patients seront évalués par un comité clinique et transférés vers un régime individualisé, sur la base des directives de l'OMS pour cette conception de traitement et des lignes directrices nationales. Les situations les plus courantes pour lesquelles le régime peut être interrompu comprennent :

- **Résistance aux médicaments dans le schéma thérapeutique court contre la TB-MR/RR.** Pour les patients qui donnent un échantillon d'expectorations pour un TSM bactériologique de deuxième ligne en début du traitement, les résultats peuvent ne pas être disponibles avant le commencement du traitement. Si la résistance aux médicaments dans le nouveau schéma thérapeutique court contre la TB-MR/RR est découverte après le début du traitement, il peut être nécessaire de modifier, de prolonger ou d'interrompre le traitement.
- **Toxicité Intolérable sévère.** Il peut être nécessaire de suspendre de façon permanente un ou plusieurs médicaments en raison d'une toxicité sévère. Dans de tels cas, le comité clinique doit examiner les antécédents médicaux attentivement afin de déterminer comment le schéma thérapeutique doit être modifié.
- **Échec du traitement.** Si les réponses cliniques et bactériologiques au traitement sont médiocres (renseignées par les résultats de culture bactériologique de M4 ou en raison d'une réversion de culture bactériologique), un changement du schéma thérapeutique peut être envisagé. Le TSM doit être répété, que le schéma thérapeutique soit modifié ou non, afin de renseigner les futures décisions de prise en charge.

11.5 Suivi après traitement

Après la fin du traitement, les patients seront informés du risque de récurrence tuberculeuse et conseillés de revenir pour l'évaluation clinique et la collecte des expectorations au moins à 6 et à 12 mois suivant la fin du traitement ou à tout moment après la fin du traitement s'ils ressentent des symptômes cliniques de TB.

Au cours des visites de suivi, les procédures suivantes seront effectuées sur tous les patients (indépendamment des symptômes) :

1. Évaluation clinique, y compris l'évaluation de tous les événements indésirables qui ont pu se produire après la dernière visite du patient et des médicaments concomitants qui ont été consommés ;
2. Collection des expectorations pour frottis et culture bactériologique. Un échantillon unique d'expectorations pour frottis et culture bactériologique sera recueilli lors de chaque visite de suivi. Un test TSM (bactériologique conventionnel et/ou moléculaire) et LPA seront effectués si la culture bactériologique est positive. Les souches seront conservées à -20 ° C pour le génotypage.
3. Radiographie pulmonaire en cas de suspicion de récurrence tuberculeuse.

Il faut noter que l'engagement communautaire dès le début de l'étude est essentiel. Les patients doivent être invités à fournir des informations de contact des membres de leur famille ou d'amis qui peuvent aider à joindre le patient au cas où les prestataires ne parviennent pas à le joindre directement. Les patients doivent être contactés directement par téléphone une semaine avant leur visite prévue. Au cas où les patients manquent leur rendez-vous, ils doivent être contactés par téléphone pour vérifier les symptômes cliniques de TB. En cas de symptômes compatibles avec la TB, les expectorations doivent être recueillies et envoyées au centre de diagnostic de la TB le plus proche pour frottis, culture bactériologique, et autres examens si une récurrence est suspectée.

12. Innocuité des traitements : surveillance, gestion, notification et enregistrement des événements indésirables

Dans cette section, les chercheurs doivent décrire les procédures de surveillance, de gestion et de notification des événements indésirables pour évaluer l'innocuité du traitement.

L'évaluation de l'innocuité des traitements par la surveillance, la gestion et la notification des événements indésirables s'aligne sur les procédures aDSM recommandées par l'OMS³. L'enregistrement des dossiers d'événements indésirables sera adapté aux besoins de l'étude.

12.1 Surveillance des événements indésirables

Les patients seront examinés chaque mois par une personne formée dans le diagnostic et la gestion des événements indésirables (EI). Un EI est un problème médical inattendu qui n'était pas présent à la base et se produit (ou augmente en termes d'intensité) pendant la période de traitement ou jusqu'à 6 mois après la fin du traitement (ce qui permet de prendre en compte la demi-vie de la bédaquiline). Les événements indésirables peuvent être légers, modérés ou sévères, et peuvent être causés par autre chose que le médicament ou la thérapie qui sont reçus.

12.2 Gestion des événements indésirables

La gestion des événements indésirables doit prendre en considération la sécurité des patients et les exigences du traitement. Il peut être nécessaire de suspendre un ou plusieurs médicaments ou d'en réduire la dose. Le remplacement des médicaments incriminés doit prendre en compte l'état clinique et le statut bactériologique du patient et une décision doit être prise après un examen minutieux du cas. *La gestion des événements indésirables communément attribué à l'utilisation des médicaments contre la TBTB-MR classique est détaillée dans le « Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis », le « aDSM framework. For management of AEs likely attributable to new or repurposed MDR-TB drugs » ; « endTB clinical and programmatic guide for patient management with new TB drugs » (<http://endtb.org/resources>) est une ressource utile. Une liste des principaux effets indésirables attendus et des suggestions sur la façon dont ils doivent être gérés est fourni dans les procédures d'étude clés qui l'accompagnent.* Tous les événements indésirables seront gérés jusqu'à leur résolution, qui peut avoir lieu après la fin du traitement.

12.3 Notification des événements indésirables

Tous les événements indésirables graves (EIG) seront immédiatement signalés à l'autorité nationale de pharmacovigilance concernée conformément aux directives nationales. Lorsqu'un EI se produit, le chercheur responsable de la prise en charge du patient doit d'abord déterminer si l'événement est grave ou non. S'il est grave, un formulaire d'EIG (ou un formulaire jaune utilisé dans la pratique courante) sera rempli et envoyé au chercheur principal et à l'autorité de pharmacovigilance concernée.

12.4 Enregistrement des événements indésirables

Tous les EIG et EI d'intérêt (voir la liste en annexe 8) doivent être gradés selon un tableau standardisé d'intensité des toxicités, comme le Tableau de la Division du VIH/SIDA (DAIDS) (*DAIDS AE Grading Table*) pour évaluer l'intensité des effets indésirables observés chez l'adulte et chez l'enfant (voir la terminologie commune utilisée en annexe 9).

³ Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation – WHO 2015
<https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>

Le chercheur principal doit grader l'intensité et analyser les EIG et EI pour chercher une relation de cause à effet entre l'événement indésirable et un ou plusieurs médicaments, mais il doit envisager d'autres causes possibles pour l'EI observé avant de conclure qu'il est dû à un médicament antituberculeux particulier. La détermination de la catégorie de relation (catégories de causalité) comprend « certaine », « probable », « possible », « improbable », « non liée », « inclassable ». Elle figure en annexe 9. Les définitions pour les réactions indésirables aux médicaments prévues ou non prévues sont également données en annexe 9.

Toutes les informations relatives aux EIG et au EI d'intérêt seront enregistrées dans la base de données de l'étude. *Cela peut également être utilisé pour le suivi actif et la gestion de l'innocuité des médicaments.*

Il faut noter que l'évaluation de la causalité ci-dessus doit être faite en collaboration avec la personne ou l'autorité respectivement responsable de cette activité dans le pays. Les outils de travail pour faciliter le classement et l'enregistrement des EIG et des EI d'intérêt est disponible dans le document d'accompagnement sur les procédures d'étude clés.

13. Collecte et gestion des données

Dans cette section, les chercheurs doivent décrire la collecte et la gestion des données, y compris l'utilisation de formulaires papier ou la saisie des données par voie électronique (les paragraphes correspondants ci-dessous doivent être supprimés et adaptés selon le cas). Il est souhaitable que, autant que possible, la collecte de données pour l'étude suive le système de collecte de données existant déjà en place dans le pays. Dans le cas d'une conception de l'étude en gradins, le système de collecte de données sur schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale doit également être utilisé comme groupe de comparaison.

Les données socio-démographiques, cliniques et de laboratoire seront recueillies pour tous les patients à la fois sur les formulaires et registres utilisés régulièrement, et sur des formulaires spécifiques à l'étude. Les données cliniques, y compris les événements indésirables seront enregistrés sur le dossier médical du patient et sur les formulaires de suivi actif de l'innocuité des médicaments antituberculeux à chaque visite du patient. Les données de laboratoire sont généralement enregistrées dans les rapports écrits du dossier médical du patient, ainsi que sur les cartes de traitement. Ces formulaires resteront dans le dossier médical et seront considérés comme des documents sources du patient. Les données seront extraites individuellement pour chaque patient sur les cahiers de recueil des données (aussi appelés, « CRF » = *case report forms*) de l'étude au moins tous les mois.

Un formulaire de saisie de données par voie électronique (par exemple ODK) qui peut être utilisé sur les tablettes et les ordinateurs portables sera fourni dans le cadre de cette étude, et peut être utilisé pour la collecte des données. L'utilisation d'un cahier de recueil des données électronique (e-CRF) facilitera la gestion rapide des données. Les données recueillies par le formulaire électronique seront directement exportées pour être analysées avec Stata (ou R ou d'autres logiciels statistiques), et on pourra vérifier en temps réel qu'elles sont complètes et exactes.

Malgré la disponibilité de ce formulaire électronique, un pays peut préférer utiliser les formulaires papier pour recueillir les données d'étude. Elles seront saisies dans une base de données MS Access (ou Epi-Info, ou tout autre logiciel approprié). Ces données seront ensuite importées dans Stata (ou R) pour l'analyse. Un dictionnaire de données est disponible dans la boîte à outils de collecte des données.

Dans cette section, les chercheurs doivent également décrire le contrôle de la qualité et les mécanismes

de garantie, y compris la formation du personnel impliqué dans l'étude.

14. Analyse des données

14.1 Caractéristiques de base de la population de l'étude

Les lignes directrices sur le nettoyage et l'analyse des données seront disponibles dans la boîte à outils de collecte des données. Les données peuvent être présentées pour la population générale de l'étude, et pour les patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TBTB-MR/RR et pour le groupe de comparaison, le cas échéant.

Une fois les données nettoyées, des statistiques descriptives de base et des tableaux croisés seront produits pour présenter la population de patients, les modèles de soin antituberculeux (lieu de traitement, nombre de visites, etc.), les paramètres démographiques (âge, sexe) et socio-économiques, et les informations sur le traitement antituberculeux (par exemple retard de diagnostic).

14.2 Estimation des critères de jugement

Les critères de jugement sur l'efficacité et l'innocuité seront décrits.

Selon la conception de l'étude et la taille de l'échantillon d'étude, les chercheurs peuvent comparer les résultats entre les patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR et le groupe de comparaison en utilisant le test du chi carré ou le test exact de Fisher, selon le cas.

L'analyse de données désagrégées (par exemple le statut socio-économique) peut être effectuée, selon le cas. De plus amples détails sur l'estimation de la proportion des critères de jugement sont fournis dans la boîte à outils de collecte des données.

14.3 Contrôle des facteurs de confusion

En fonction de la taille de l'échantillon et de la conception de l'étude, les chercheurs doivent effectuer une analyse multivariée pour contrôler les facteurs potentiels de confusion dans l'analyse comparative entre les groupes d'étude (par exemple, traitement standard et schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale). Cela comprendra les caractéristiques du traitement en cours (résultats de culture bactériologique, EI) qui pourraient conduire à changement ou à une interruption du schéma thérapeutique. Les résultats doivent être interprétés prudemment parce les facteurs de confusion ne peuvent jamais être totalement contrôlés dans les études observationnelles.

15. Considérations éthiques

15.1 Approbation éthique

Dans cette section, les chercheurs doivent expliquer le processus d'approbation éthique local (et international, le cas échéant) et l'approbation elle-même. Cela peut inclure des conseils consultatifs communautaires et l'avis de la société civile et des membres de la communauté concernée. On peut se référer à l'approbation du protocole de référence par le comité éthique de l'OMS.

15.2 Protection de la confidentialité et protection des participants

La protection de la confidentialité du patient est essentielle, et l'étude suivra les principes de la Déclaration de Helsinki de 2018. Aucun patient ne pourra être recruté dans cette étude avant d'avoir donné son consentement éclairé par écrit.

Le dossier patient qui sera utilisé pour saisir les données dans le cahier de recueil des données sera conservé sur le site d'étude dans un endroit sûr. L'instrument de collecte de données (ou cahier de recueil des données) ne comprendra aucun nom ou autres données à partir desquelles une personne peut être identifiée. À la place, un numéro d'identification du patient sera généré sur la base, par exemple, du numéro de registre de la TB, du code d'identification du site d'étude, de l'année de diagnostic, etc. Ce code sera utilisé pour permettre de faire le lien avec le registre et les dossiers médicaux au cas où il serait nécessaire pour le contrôle de la qualité, la validation des données ou une collecte de données sur les résultats du traitement pour les patients recrutés.

Un exemple numéro d'identification du patient est fourni dans les procédures d'étude.

15.3 Consentement éclairé

Les patients qui sont admissibles pour la participation à l'étude recevront des informations sur la TB-MR et le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR. Les patients recevront des informations dans un langage qui leur est compréhensible. Le consentement au recrutement sera basé sur la fiche d'information du patient.

Les patients doivent avoir la possibilité de discuter la fiche d'information du patient avec le médecin ou le prestataire du traitement. Les patients seront assurés que leur décision de participer ou non à l'étude n'aura aucune incidence sur la qualité des soins qu'ils recevront. Après que le patient accepte de participer à l'étude, il est invité à signer le formulaire de consentement (ou s'il est analphabète, à apposer l'empreinte digitale de son pouce en présence d'un témoin). Pour les enfants, le consentement du tuteur sera demandé ainsi que l'accord (assentiment) des enfants. La personne qui demande son consentement au patient sera une personne dédiée (p. ex. collecteur de données) employée par l'étude et qui sera formée pour être en mesure d'expliquer l'étude (telle qu'elle est écrite dans la fiche d'information du patient) et de documenter le consentement du patient (dans le formulaire de consentement éclairé). Cette personne ne sera pas impliquée dans le traitement du patient.

Tous les patients qui ne sont pas admissibles à l'étude, refusent d'être recrutés, ou se retirent après le recrutement, seront gérés selon les directives nationales sans conséquences négatives pour eux.

16. Considérations administratives

16.1 Gouvernance de l'étude

Dans cette section, les chercheurs doivent décrire la gouvernance pour la conduite de l'étude, (y compris le Programme national de lutte antituberculeuse (PNT), le Ministère de la Santé, les établissements universitaires, les bailleurs de fonds, les représentants de la communauté), et le comité de pilotage qui est chargé de lancer l'étude et de suivre ses progrès, de diffuser les résultats de l'étude et de promouvoir la traduction éventuelle des résultats dans la politique nationale.

16.2 Équipe de l'étude

Dans cette section, les chercheurs doivent décrire l'équipe impliquée dans la conduite de l'étude. Un organigramme ou un tableau peut être inclus pour décrire la composition de l'équipe et les rôles de chaque personne. Un modèle de tableau est fourni ci-dessous.

| Nom du chercheur | Rôle au sein de l'étude | Groupe/ Nom de l'institution | Pays |
|------------------|--|---------------------------------|------|
| | PI / chercheur principal <i>(Description du rôle)</i> | | |
| | Co-PI | | |
| | Co-PI | | |

17. Propriété et partage des données

Dans cette section, les chercheurs doivent décrire la façon dont les résultats de l'étude seront diffusés (par exemple, au moyen de rapports techniques, de publications scientifiques, de présentations), transmis aux communautés participantes, et partagés avec les autorités sanitaires nationales, la communauté scientifique dans son ensemble et la communauté affectée en général, dans le but d'influencer et d'améliorer le traitement de la TBTB-MR au niveau national et dans le monde.

18. Budgétisation de l'étude

Dans cette section, les chercheurs doivent fournir un budget global pour l'étude et indiquer la source de financement. Un budget plus détaillé doit également être fourni. Un exemple de modèle pour établir un budget d'étude détaillée est disponible dans la boîte à outils de l'étude, et il est accompagné d'une note explicative avec les composants typiques du budget et la structure du budget. Les chercheurs peuvent envisager d'apporter un soutien social supplémentaire aux patients recrutés dans l'étude au cours du suivi après-traitement.

PROTOCOLE - PARTIE B

Évaluation de l'acceptabilité, de la faisabilité, du coût-efficacité et de l'impact sur la qualité de vie des patients sous schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) en/au (*nom du pays*)

- Sous-étude pour évaluer l'impact sur qualité de vie liée à la santé (QVLS) : **Section 2**
- Sous-étude pour mesurer la stigmatisation : **Section 3**
- Sous-étude pour évaluer la faisabilité et l'acceptabilité : **Section 4 et Section 5**
- Sous-étude pour évaluer le coût-efficacité : **Section 6**

1. Avant-propos

Bien que l'utilisation programmatique de schémas thérapeutiques courts et entièrement oraux pour le traitement de la TB-MR/RR dans des conditions de recherche opérationnelle puisse fournir des données sur leur efficacité et leur innocuité, ces études peuvent aussi fournir des informations sur d'autres aspects importants, comme l'impact sur qualité de vie liée à la santé et l'impact socio-économique pour les patients et les ménages, ainsi que pour la mise en œuvre des programmes.

Des approches de recherche quantitatives, qualitatives et mixtes peuvent être utilisées pour acquérir une meilleure compréhension des implications que les schémas thérapeutiques courts et entièrement oraux peuvent avoir sur la qualité de vie des patients atteints de TB-MR (Section 2), y compris la stigmatisation et la discrimination dont ils peuvent faire l'objet en raison de leur condition (Section 3).

Afin d'avoir un impact, l'intervention doit non seulement être efficace et sûre, mais elle doit aussi être réalisable et acceptable pour la population locale et le personnel de soins de santé impliqué dans sa prestation. Les sections 4 et 5 décrivent la recherche opérationnelle qualitative de faisabilité et d'acceptabilité de la mise en œuvre des nouveaux schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale à la fois pour les patients et les membres de leur famille, et pour les prestataires de santé et de services sociaux.

Une recherche opérationnelle complémentaire peut également comprendre une analyse coût-efficacité, à la fois du point de vue du patient et du prestataire (section 6).

L'adoption d'études longitudinales additionnelles en parallèle de la mise en œuvre des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale offre la possibilité de faire des mesures répétées et des comparaisons au fil du temps, et même de décrire des changements qui se prolongent au-delà de la fin du traitement.

Au cours de l'adaptation du document pour un pays spécifique, les chercheurs peuvent intégrer dans leur protocole les sections pertinentes des sous-études décrites dans les sections 2 à 6.

Partie B - Section 2

2. Qualité de vie liée à la santé (QVLS)

2.1 Contexte

Cette section peut être intégrée à la section « Contexte » du protocole principal (section 3)

La qualité de vie fait référence à une évaluation subjective des effets des maladies et des interventions de santé, qui sont inscrits dans un contexte culturel, social et environnemental. La qualité liée à la santé (QVLS) mesure l'état physique et fonctionnel, et le bien-être social et émotionnel d'un individu.

Bien que limitée, des études antérieures ont montré que la QVLS varie chez les patients tuberculeux à différents stades de traitement et est significativement plus mauvaise à tous les stades du traitement que la QVLS parmi la population générale. Après le commencement du traitement et à la fin, la QVLS chez les patients tuberculeux s'améliore significativement par rapport aux valeurs initiales de pré-traitement ; cependant, la QVLS reste inférieure à celle de la population générale dans de nombreux domaines, même dans l'année après la fin du traitement. Les recherches ont également montré que chez les patients atteints de TB-MR est la QVLS est plus mauvaise que chez ceux atteints d'une TB pharmaco-sensible.

Il est raisonnable de supposer que les personnes traitées pour la TB-MR avec schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale auront une meilleure qualité de vie par rapport aux patients sous traitement standard (court ou long) contre la TB-MR, grâce à deux mécanismes principaux. Premièrement, un traitement sans injection peut en lui-même améliorer l'observance du traitement par les patients et faciliter la mise en œuvre des modèles communautaires de soins. Cela réduira les coûts directs supportés par les patients et associés aux déplacements vers l'établissement de santé pour des injections quotidiennes, et / ou les coûts de manque-à-gagner liés à la perte de productivité et de revenus en raison d'une hospitalisation dans la phase intensive de traitement.

Deuxièmement, les schémas thérapeutiques sans injections qui peuvent réduire la survenue d'effets indésirables vont probablement améliorer l'observance au traitement et limiter la diminution de la QVLS. Il est donc probable que globalement pour les patients la qualité de vie liée à la santé va s'améliorer.

La recherche de mise en œuvre sur la QVLS fournit donc des informations complémentaires importantes liées à la mise en œuvre et à l'adoption de nouveaux schémas thérapeutiques contre la TB-MR.

2.2 Objectif de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 5 du protocole principal.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la QVLS des patients atteints de TB-MR recevant le schéma thérapeutique court et oral pour le traitement de la TB-MR/RR (*si les chercheurs choisissent un schéma d'étude par étape ou tout autre schéma avec un comparateur, ils doivent préciser « par rapport aux patients traités par le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays »*).

2.3 Conception de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 6 du protocole principal. Si les chercheurs décident d'inclure une étude sur la QVLS, ils peuvent remplacer la figure 1 par la figure 3 ci-dessous qui comprend la QVLS dans la conception principale de l'étude.

Cette étude porte sur la QVLS chez les patients recevant un schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (par rapport aux patients suivant le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays) (figure 3).

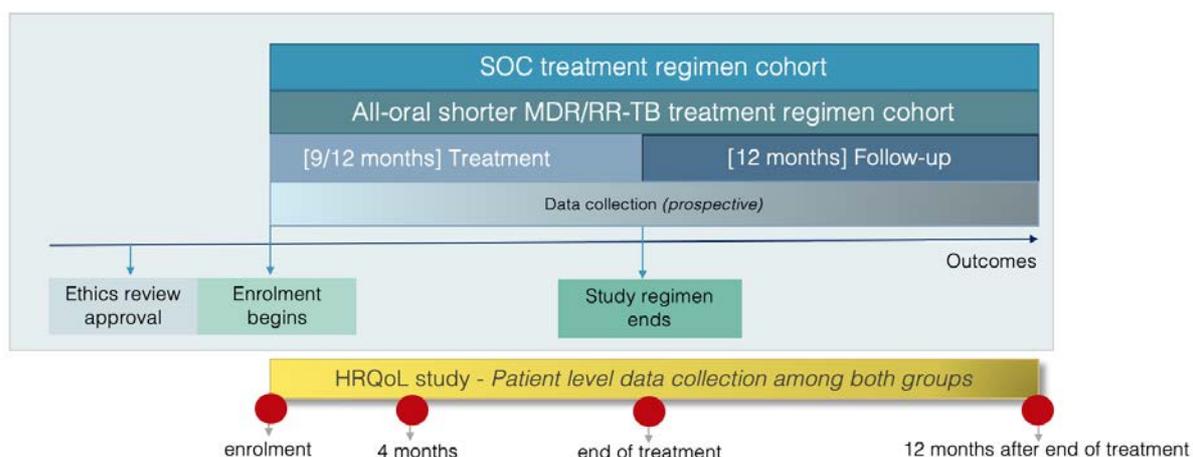


Figure 3 : conception proposée pour la réalisation d'études sur la QVLS

Cette évaluation adopte une conception longitudinale avec la collecte de données au moment du recrutement, à 4 mois, à la fin du traitement, et douze mois après la fin du traitement, ces points dans le temps sont destinés à décrire la qualité de vie liée à la santé au moment du diagnostic, pendant le traitement, à la fin du traitement et pendant le suivi à long terme une fois le traitement terminé.

Cette étude adopte une approche semi-qualitative, en utilisant des échelles de valeur pour attribuer un score aux réponses des patients et des techniques d'entretien pour obtenir des réponses libres.

2.4 Population de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 7 du protocole principal. Dans cette section, les chercheurs doivent décrire la population de l'étude, y compris la sélection des participants. Les chercheurs sont invités à recruter le plus grand nombre de patients possible, en fonction des ressources disponibles.

L'étude sera menée sur des patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR. *(Si un pays utilise déjà le schéma standardisé plus court contre la TB-MR, et que les chercheurs souhaitent collecter des données également sur les patients recevant le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans leur pays, ils doivent préciser : « et les patients recevant le schéma thérapeutique standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays »).*

2.5 Procédures d'étude

Cette section peut être intégrée à la section 7 du protocole principal.

L'échantillonnage aléatoire simple sera utilisé pour sélectionner les patients. *Il faut noter que l'échantillonnage aléatoire stratifié peut également être utilisé pour sélectionner les patients sur une gamme de caractéristiques socio-démographiques (ou autre) afin de maximiser la représentativité de l'échantillon.*

2.6 Instruments de mesure

Cette section peut être intégrée à la section 13 du protocole principal. À ce jour, il n'y a pas d'outil validé pour mesurer la QVLS chez les patients atteints de TB. L'outil proposé dans ce protocole est le EQ-5D-5L. C'est un outil de mesure de la qualité de vie qui est générique, disponible dans 130 langues. Ceci pourra être revu si des outils spécifiques de mesure de la qualité de vie des patients TB est développé.

2.7 Analyse des données

Cette section peut être intégrée à la section 14 du protocole principal.

Les caractéristiques démographiques et initiales des deux cohortes seront résumées et comparées. La distribution des variables ordinales sera résumée par des pourcentages. Les variables quantitatives seront résumées en utilisant la moyenne et l'écart-type, et / ou la médiane et l'écart interquartile, et les valeurs minimales et maximales. Le pourcentage de patients avec des données manquantes sera donné pour chaque variable démographique et clinique.

Les scores de QVLS à 4 mois, à la fin du traitement, et à 12 mois après la fin du traitement, et la variation en pourcentage du score au cours de la période de traitement seront comparés en utilisant les moyennes, les différences de moyennes et le t-test, avec une valeur p bilatérale. Les QALY seront calculés pour être éventuellement utilisés pour l'analyse coût-efficacité (voir section 6).

L'analyse qualitative comportera la création de thèmes et l'utilisation d'une méthode de réseau thématique. Les résultats seront présentés en utilisant des critères consolidés pour la recherche qualitative (*Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research*). (Les chercheurs doivent adapter la description de l'analyse qualitative qu'ils exécuteront en fonction de la technique spécifique employée)

3. Mesure de stigmatisation

3.1 Contexte

Cette section peut être intégrée à la section 3 du protocole principal. Dans cette section, les chercheurs doivent inclure des données locales pertinentes sur la stigmatisation vécue par les patients atteints de TB.

La stigmatisation liée à la TB est un important déterminant social de la santé qui peut avoir un impact considérable sur les individus et les communautés, y compris des retards dans la recherche de soins de santé et la capacité à gérer la maladie et à finir le traitement.

Les personnes atteintes de TB pharmaco-résistante peuvent être exposés de façon spéciale à la stigmatisation et défavorisées à cause d'elle, et leurs expériences de stigmatisation diffèrent souvent nettement de celle des patients atteints de TB pharmaco-sensible. Cela est dû aux raisons suivantes :

1. Le traitement de la TB pharmaco-résistante prend plus de temps que le traitement de la TB pharmaco-sensible, et donc l'exposition à la stigmatisation peut être plus longue car l'identification comme « patient tuberculeux » est moins transitoire.
2. Le traitement de la TB pharmaco-résistante est généralement plus toxique, avec plus d'effets secondaires. Les personnes atteintes de TB pharmaco-résistante sont plus susceptibles d'éprouver des effets secondaires neuropsychiatriques ou qui modifient la perception à cause de leur schéma thérapeutique exhaustif et de subir des coûts catastrophiques en raison de la durée de leur traitement ; ces deux facteurs peuvent accroître leur vulnérabilité à la stigmatisation. La perte auditive, les effets secondaires psychologiques, et l'appauvrissement peuvent renforcer la construction sociale qui dépeint les patients atteints de TB pharmaco-résistante comme déviants, imprévisibles et dangereux.
3. La TB pharmaco-résistante est souvent supposée être causée par un mauvais comportement. Contrairement aux cas de TB pharmaco-sensible, dans le cas de la TB pharmaco-résistante, il peut y avoir des comportements d'observance du traitement qui peuvent contribuer au développement d'une TB pharmaco-résistante acquise. Cela peut inciter le personnel de soin à tenir les patients pour responsables de leur maladie. Les patients atteints de TB pharmaco-résistante peuvent courir un plus grand risque d'auto-stigmatisation s'ils se sentent coupables à cause de la résistance aux médicaments causée par la non-observance d'un traitement.
4. La TB pharmaco-résistante peut faire plus peur. L'une des principales facettes de toutes les constructions de la stigmatisation est la construction sociale que les personnes atteintes de TB sont dangereuses pour l'ensemble de la communauté. La perception de curabilité est associée à des niveaux inférieurs de la stigmatisation associée à la TB. Quand une personne a une TB pharmaco-résistante, des doutes sur curabilité peuvent alimenter l'idée que ces patients représentent un risque mortel pour les autres. Par conséquent, la TB-MR peut laisser une plus grande « marque » que la TB pharmaco-sensible.

La stigmatisation liée à la TB va au-delà du dénigrement des personnes atteintes mais peut également nuire à ceux qui n'ont pas forcément la TB eux-mêmes (par exemple, membres de la famille, amis, soignants bénévoles, personnel de soins de santé, militants contre la TB, et mineurs) mais qui sont associés à la maladie par leur travail ou leurs relations (ce qu'on appelle « la stigmatisation secondaire liée à la TB »). Par exemple, les membres du personnel de soins peuvent faire face à la stigmatisation et la discrimination en raison de leur contact étroit avec les patients atteints de TB (ce qu'on appelle

« la stigmatisation de ‘sale travail’ »). Le traitement de la TB-MR/RR en lui-même peut provoquer une stigmatisation à cause des signes visibles tels que les changements de pigmentation de la peau dus à la clofazimine.

3.2 Objectif de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 5 du protocole principal.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la stigmatisation liée à la TB chez les patients recevant un schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (par rapport à ceux recevant le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, *si les chercheurs choisissent d'adopter un schéma d'étude par étape ou un autre schéma avec un comparateur*).

3.3 Conception de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 6 du protocole principal.

S'ils décident d'inclure une étude sur la stigmatisation, les chercheurs peuvent remplacer la figure 1 par la figure 4 ci-dessous, qui comprend le diagramme de conception pour la réalisation d'études de stigmatisation dans la conception principale de l'étude.

Cette étude utilisera une méthode de recherche mixte. La prévalence de la stigmatisation sera mesurée par une approche quantitative (enquête auprès des patients) en utilisant des échelles de valeurs. Les approches qualitatives, visant à évaluer les connaissances, les attitudes et les croyances au sujet de la TB seront utilisées pour aider à situer la gravité de la stigmatisation par rapport à la TB dans le contexte plus large de la perception de la qualité des soins par les patients.

Les chercheurs doivent décrire les techniques qualitatives que l'étude utilisera (par exemple, entretiens semi-structurés, questions ouvertes et de sondage, groupes de discussion, techniques participatives — par exemple, théâtre, journal personnel, photographie, groupes communautaires orienté vers l'activisme, utilisation d'aides visuelles, représentation graphique, classement), et si des survivants à TB seront engagés dans le processus d'étude et de planification de la recherche.

Dans le cadre de cette étude, la stigmatisation sera étudiée parmi les patients recevant un schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (par rapport à ceux recevant le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, *si les chercheurs choisissent d'adopter une conception en gradins*) (figure 4). De même, on impliquera le personnel prodiguant des soins aux patients atteints de TB-MR/RR (*soit par le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR, soit par le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays*).

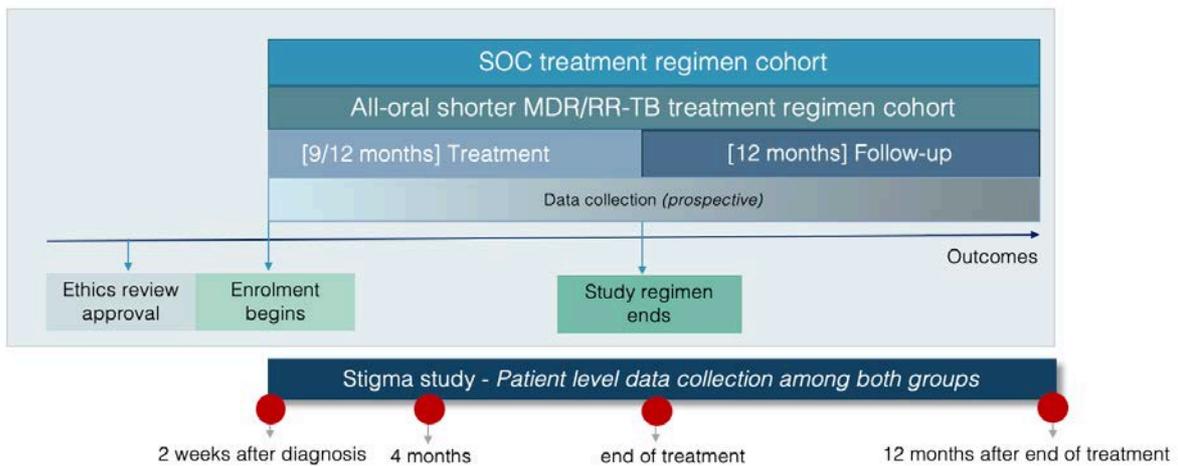


Figure 4 : conception proposée pour la conduite des études de stigmatisation

3.4 Population d'étude

Cette section peut être intégrée à la section 7 du protocole principal.

La population de l'étude comprendra les patients atteints de TB-MR et le personnel de soins. Un échantillonnage raisonné sera utilisé dans les études qualitatives pour mieux comprendre les perspectives et expériences des patients atteints de TB-MR et/ou des agents de santé. L'échantillonnage aléatoire simple sera utilisé pour sélectionner les patients dans le but de mesurer la prévalence de la stigmatisation.

Les chercheurs doivent effectuer et inclure les calculs de taille de l'échantillon pour obtenir un échantillon représentatif de patients atteints de TB-MR pour mesurer la prévalence de la stigmatisation (dans les deux groupes d'étude, si un schéma d'étude par étape ou un autre schéma ayant un comparateur est choisi).

Cette évaluation adopte une conception longitudinale avec la collecte de données à deux semaines après le diagnostic de TB, à 4 mois, à la fin du traitement, et douze mois après la fin du traitement, ces points dans le temps sont destinés à décrire la stigmatisation peu après le diagnostic, pendant le traitement, à la fin du traitement et pendant le suivi à long terme une fois le traitement terminé.

3.5 Outils de mesure

Cette section peut être intégrée à la section 13 du protocole principal.

Cette étude utilisera l'échelle du cancer du poumon Cataldo, qui a été adaptée pour mesurer la stigmatisation des personnes atteintes de TB-MR.

Les chercheurs doivent préciser quelles échelles de valeurs pour la stigmatisation de « sale travail » ils prévoient d'adapter pour inclure la TB pharmaco-résistante. Wouters et al. ont validé un outil pour mesurer les différents niveaux de stigmatisation liée à la TB et au VIH parmi les agents de santé en Afrique du Sud, ceci peut être pertinent pour les pays ayant un taux élevé de co-infections TB-VIH. D'autres outils peuvent être proposés.

3.6 Analyse des données

Cette section peut être intégrée à la section 14 du protocole principal.

Les scores de stigmatisation à 4 mois, à la fin du traitement, et à 12 mois après la fin du traitement, et la variation en pourcentage du score au cours de la période de traitement seront comparés en utilisant les moyennes, les différences de moyennes et le t-test, avec une valeur p bilatérale.

L'analyse qualitative comportera la création de thèmes et l'utilisation d'une méthode de réseau thématique. Les résultats seront présentés en utilisant des critères consolidés pour la recherche qualitative (*Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research*). (Les chercheurs doivent adapter la description de l'analyse qualitative qu'ils exécuteront en fonction de la technique spécifique employée)

4. Indicateurs de faisabilité et de processus pour la mise en œuvre des schémas thérapeutiques courts et entièrement oraux pour le traitement de la TB-MR/RR

4.1 Contexte

Cette section peut être intégrée à la section 3 du protocole principal.

La faisabilité fait référence à des contraintes au niveau du système de santé qui peuvent entraver la mise en œuvre de schémas thérapeutiques courts et oraux pour le traitement de la TB-MR/RR. Afin de déterminer les besoins du système de santé pour la mise en œuvre, l'adoption et l'application de schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale, une étude de faisabilité sera menée en parallèle du déploiement du/des nouveau(x) schéma(s) thérapeutique(s).

Les chercheurs doivent préciser quels documents pertinents seront inclus dans l'examen de dossiers, et quelles parties prenantes et quels partenaires techniques seront impliqués dans l'évaluation.

Dans le cadre de cette évaluation, le travail de formation comprendra un examen des procédures d'approvisionnement et des entretiens avec des parties prenantes du Programme national de lutte contre la TB (PNT), du Ministère de la santé, et autres dans le pays (par exemple, les partenaires techniques) sélectionnés par échantillonnage raisonné pour guider l'élaboration de la mise en œuvre nationale. *(Il faut noter qu'il est recommandé de continuer un suivi de ces activités après la mise en œuvre).*

Un ensemble complémentaire d'indicateurs de processus sera également utilisé pour évaluer la faisabilité de l'intervention tant au niveau des établissements de santé et qu'au niveau du PNT. Ces indicateurs, identifiés le long du continuum de soins et du cycle d'étude sont illustrés sur la figure 5, et ils comprennent :

- Le délai cumulé entre la collecte des échantillons et le diagnostic de TB-MR.
- Le nombre de patients avec un diagnostic du laboratoire de TB-MR par rapport au nombre de patients atteints de TB-MR étant démarrés le traitement.
- Les retards de diagnostic définis comme le temps écoulé entre le dépistage des symptômes et le diagnostic de TB-MR.
- Le nombre de patients ayant une résistance à la Rifampicine (RIF) testés pour résistance au Fluoroquinolones (FQ).
- Taux de recrutement défini comme le nombre de patients éligibles par rapport au nombre de patients recrutés pour recevoir le schéma thérapeutique court et oral pour le traitement de la TB-MR/RR.
- Les retards de traitement définis comme le temps entre l'évaluation de l'admissibilité et le début du traitement.

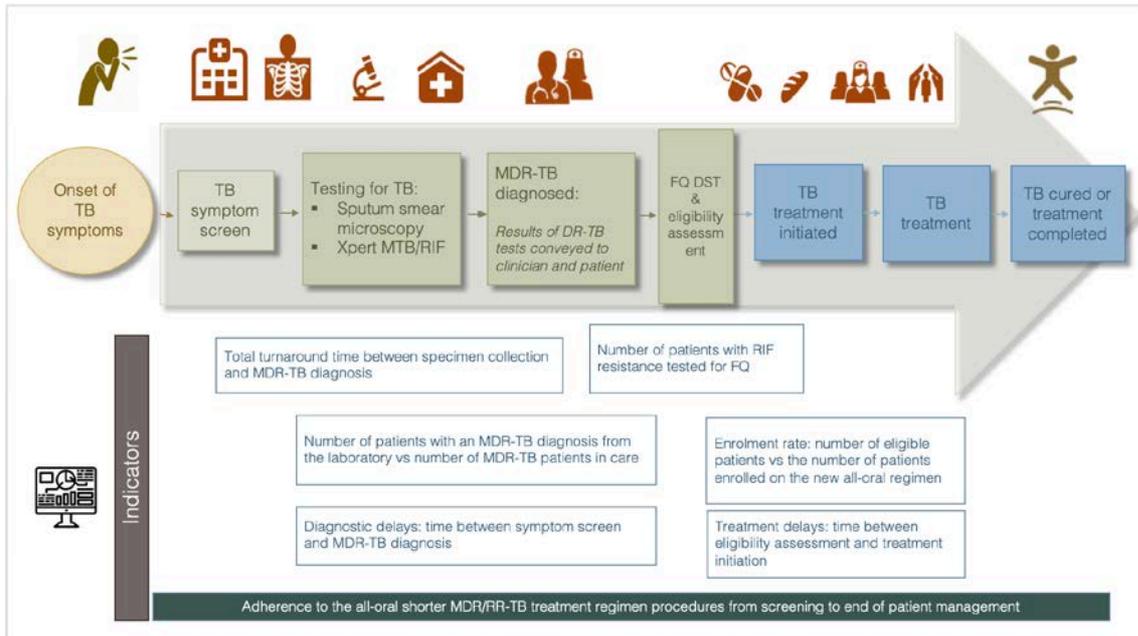


Figure 5 : Indicateurs de faisabilité du continuum de soins pour les patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TBTB-MR/RR

Deux indicateurs supplémentaires seront pris en considération :

- L'adhésion des agents de santé aux nouvelles procédures de traitement du schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (fidélité), par exemple procédures de dépistage, administration de la dose correcte, prestation des tests de dépistage et de laboratoire appropriés, à la fois au niveau de base et pendant le suivi, suivi actif de l'innocuité des médicaments antituberculeux et gestion de la TB (ADSM). Une liste de contrôle (*checklist*) sera utilisée pour aider le suivi de cet indicateur.

De plus, les chercheurs peuvent vouloir documenter si :

- Le personnel de soins de santé impliqué dans la mise en œuvre de l'étude a reçu une formation dans les procédures relatives au nouveau traitement entièrement oral ;
- La surveillance des activités de l'étude est réalisée de la façon décrite dans le protocole ;
- Approvisionnement en médicaments : la disponibilité des médicaments pendant la période d'étude et la durée du cycle d'approvisionnement doivent également être surveillées car cela peut renseigner sur l'application et la mise à l'échelle de la planification dans différents contextes.

Un indicateur global de faisabilité sera également inclus pour évaluer le nombre de patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR parmi tous les patients admissibles, par rapport au nombre de patients sous schéma thérapeutique standard de traitement de la TB-MR/RR en usage dans le pays.

5. Acceptabilité des services de soutien aux patients et du modèle de soins pour les patients et les prestataires de soins de santé

5.1 Contexte

Cette section peut être intégrée à la section 3 du protocole principal.

Mieux comprendre les attitudes, préoccupations et perceptions des patients en ce qui concerne la santé, les soins de santé, et en particulier la TB et le traitement antituberculeux peut améliorer l'accès aux soins de santé et augmenter le nombre de résultats sanitaires positifs. Il est également important de déterminer les attitudes et perception du personnel de soins de santé et des services sociaux qui sont impliqués dans les soins aux patients car cela peut renseigner sur la façon d'améliorer les services de soutien aux patients et le modèle de soins liés à l'adoption de nouveaux schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR.

Si les chercheurs étudient également les différents modèles d'utilisation des nouveaux schémas thérapeutiques courts et oraux pour le traitement de la TB-MR/RR, notamment l'adoption de différentes technologies d'observance, ils doivent aussi les évaluer dans le cadre de cette recherche opérationnelle.

5.2 Objectif de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 5 du protocole principal.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer si la mise en œuvre des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR et les mécanismes associés de soutien aux patients sont acceptables pour les patients et adaptés à leurs besoins de santé, ainsi que pour le personnel de soins de santé et des services sociaux, en mettant l'accent sur les services de soutien aux patients et sur le modèle de soins associés à l'exécution de cette intervention.

5.3 Population de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 7 du protocole principal.

Des patients et les membres de leur ménage, ainsi que des membres du personnel de soins de santé et des services sociaux seront sélectionnés par échantillonnage raisonné. Un échantillonnage raisonné sera également utilisé pour identifier les décideurs politiques au niveau local et national qui pourront être inclus dans l'étude.

5.4 Conception de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 6 du protocole principal.

Les chercheurs doivent préciser quelles techniques de recherche qualitative ils prévoient d'utiliser (par exemple, des entretiens de patients individuels approfondis, des groupes de discussion (focus group), des ateliers ou des visites à domicile).

Les patients recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (et les patients sous traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, *si un schéma d'étude par étape ou un autre schéma ayant un comparateur est choisi*) seront inclus, ainsi que le personnel de santé leur prodiguant les soins. Cette évaluation adopte une conception

longitudinale avec la collecte de données deux mois après le diagnostic de TB et à la fin du traitement (figure 6).

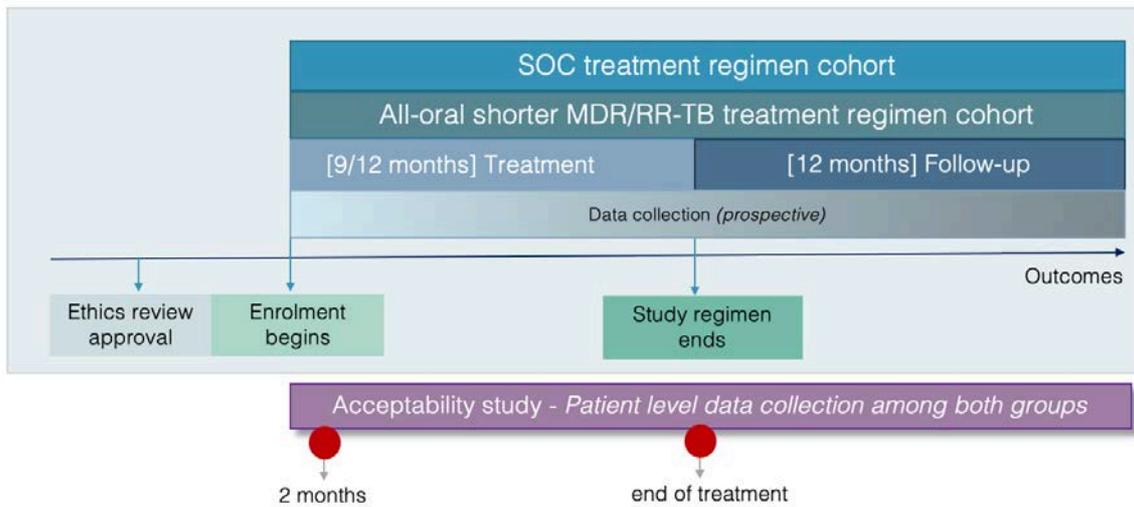


Figure 6 : Conception proposée pour la conduite d'études d'acceptabilité

5.5 Outil de collecte de données

Cette section peut être intégrée à la section 13 du protocole principal.

Un guide thématique d'entretien illustratif est fourni dans la boîte à outils de collecte de données. Il doit être adapté par l'équipe d'étude et testé en phase pilote dans le pays.

6. Analyse des coûts et du coût-efficacité

6.1 Contexte

Cette section peut être intégrée à la section 3 du protocole principal. Si les chercheurs décident d'effectuer une ou l'autre de l'analyse des coûts plutôt que les deux études sur les patients et les prestataires, ils doivent adapter les sections pertinentes ci-dessous.

Des enquêtes représentatives à l'échelle nationale des coûts supportés par les patients atteints de TB et par leurs ménages ont montré que les patients atteints de TB-MR encourent des coûts toujours plus élevés que les patients atteints de TB pharmaco-sensible et que les membres de la société en général. Étant donné que ces coûts plus élevés sont principalement dus à la durée allongée du traitement, à plus de réactions indésirables aux médicaments et au nombre associé de visites dans les établissements de santé, il est raisonnable de penser qu'un schéma thérapeutique de traitement plus court va réduire le nombre de visites au centre de soin, ce qui va donc entraîner une économie nette des coûts à la fois pour le système de santé et pour les patients.

Les analyses dans le cadre de l'économie de la santé peuvent adopter soit une perspective du système de santé en incluant seulement les coûts liés au système de santé, soit une perspective sociétale en incluant également les coûts des patients, toutes deux faisant parties des contributions aux coûts et comme résultat à part entière. En outre, le coût-efficacité (avec un traitement favorable comme résultat) et l'analyse coût-utilité (avec QALY comme résultat complémentaire à un traitement favorable) permettra la comparaison entre les schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR et le traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, ainsi que des investissements non liés à la TB.

6.2 Objectif de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 5 du protocole principal.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer :

- Les coûts associés à la TB pour les patients (et leur famille) recevant le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (*par rapport au schéma thérapeutique de traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, si une conception en gradins est choisie*)
- Le coût pour le système de santé des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR / (*par rapport au schéma thérapeutique de traitement standard de la TB-MR/RR en usage dans le pays, si une conception en gradins est choisie*).
- Le coût-efficacité (avec un traitement favorable comme résultat) des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR par rapport au schéma thérapeutique standard de traitement de la TB-MR/RR en usage dans le pays (*si un schéma d'étude par étape ou un autre schéma ayant un comparateur est choisi*).
- Le coût-utilité (QALY comme résultat) des schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR par rapport au schéma thérapeutique standard de traitement de la TB-MR/RR en usage dans le pays (*si un schéma d'étude par étape ou un autre schéma ayant un comparateur est choisi*).

6.3 Conception de l'étude

Cette section peut être intégrée à la section 6 du protocole principal.

Cette analyse adoptera une conception longitudinale avec des données recueillies auprès de patients recevant un schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR (*et comparée entre les deux groupes de schéma thérapeutique de traitement, si un schéma d'étude par étape ou un autre schéma ayant un comparateur est choisi*). Les données sur les coûts des patients et des ménages seront recueillies à deux points dans le temps pendant le traitement, après un minimum de deux semaines après le début du traitement, et vers la fin du traitement. Des questions spécifiques liées à l'impact socio-économique (par exemple déscolarisation, perte d'emploi, stratégies d'adaptation), ainsi qu'aux revenus et aux frais médicaux et non médicaux supplémentaires (par exemple à cause de séquelles) seront également répétés douze mois après la fin du traitement. Les coûts concernant le système de santé seront recueillis tout au long de la période d'étude (figure 7).

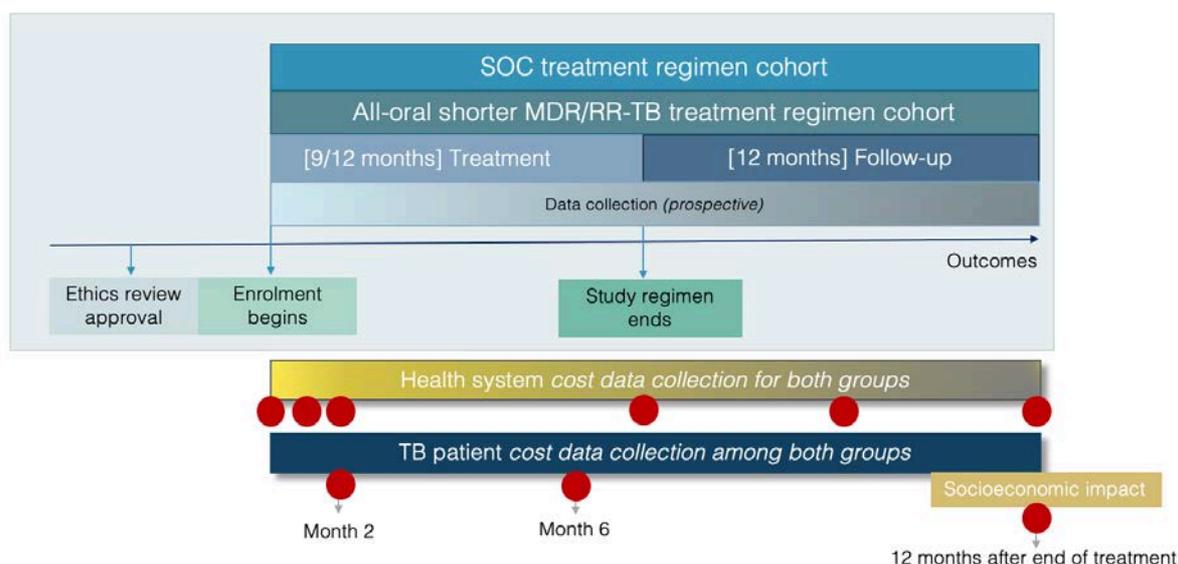


Figure 7 : Conception proposée pour la conduite de l'analyse coût-efficacité

6.4 Collecte des données

Cette section peut être intégrée à la section 13 du protocole principal.

Les données sur les coûts encourus par les patients et les ménages seront recueillies au moyen d'entretiens avec les patients, en utilisant une version adaptée de l'instrument mis au point par l'OMS. *Un modèle d'outil de collecte de données à adapter dans chaque pays est disponible dans la boîte à outils de collecte de données. Ceci est basé sur des études en cours utilisant une conception longitudinale (bien que, jusqu'à présent, principalement pour les patients atteints de TB/TB pharmacosensible). Les étapes préparatoires de cette étude doivent inclure une cartographie de l'assurance maladie et les mécanismes de protection sociale.*

Les entretiens comprennent des questions sur les frais payés au système de santé, sur les coûts des médicaments et des tests de laboratoire, de transport, de nourriture et de frais d'hébergement engagés à la suite du processus de traitement, ainsi que le temps perdu pour les activités économiques (manque-à-gagner) en raison de la maladie ou de recours aux soins. Ils incluent également des questions sur le patient et la situation socio-économique du ménage (par exemple, propriété de biens et caractéristiques du logement), sur l'éducation et l'occupation du patient, sur des réceptions de paiements pour des prestations d'aide sociale et sur l'adhésion à des régimes d'assurance-maladie.

Les coûts de système de santé (prestataires) seront obtenus « selon le protocole » en considérant :

- Une analyse du temps des agents de santé impliqués dans la prescription, le suivi et la supervision du schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale et du traitement standard.
- Les salaires des agents de santé et des données sur les prestations du ministère de la Santé sur la base du grade du personnel plutôt que pour de personnes nommées.
- Une analyse du temps supplémentaire alloué pour une assistance technique à court terme pour mettre en œuvre le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale.
- Les dossiers d'approvisionnement de médicaments, de produits de consommation et d'équipement.
- Les coûts standard d'approvisionnements en provenance des unités d'achat du gouvernement ou d'autres sources appropriées.
- Les dossiers financiers de la mise en œuvre de l'utilisation du régime court et oral.

Les coûts seront évalués comme coûts en capital nécessaires à l'établissement du schéma thérapeutique de l'étude et comme coûts pour les frais récurrents pour le maintenir en place.

Une sélection aléatoire de dix patients sera effectuée pour examiner leurs cartes d'utilisation des soins de santé (nombre de visites, tests de diagnostic et de suivi effectués, etc.) pour valider que les coûts calculés « selon le protocole » sont représentatifs. *Un modèle de MS Excel pour recueillir ces informations est disponible dans la boîte à outils de collecte de données, assurant que toutes les informations nécessaires puissent être facilement extraites des dossiers médicaux ou des graphes.*

6.5 Analyse des données

Cette section peut être intégrée à la section 14 du protocole principal.

Une analyse descriptive du niveau (médiane et interquartile) et de la composition des frais engagés par les patients au cours de la période d'étude sera réalisée pour les deux périodes. Les comparaisons entre les coûts pour les patients recevant le schéma thérapeutique courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la TB-MR/RR et les patients du groupe de traitement standard seront effectuées à l'aide du test du chi carré et du test de Wilcoxon (somme des rangs), selon le cas. Les mesures d'accessibilité financière (par exemple, la proportion de patients devant faire face à des coûts catastrophiques liés à la TB) et d'appauvrissement (par exemple, la proportion de patients qui tombent sous le seuil de pauvreté) seront calculées.

Les coûts totaux et désagrégés des prestataires pour la période d'étude seront calculés et l'analyse différentielle coût-efficacité (avec une analyse de sensibilité) sera effectuée pour comparer le coût et l'impact de schéma thérapeutique court et oral pour le traitement de la TB-MR/RR et ceux du schéma thérapeutique standard en usage dans le pays.

Il faut noter que l'inclusion des revenus et autres variables socio-économiques et sociales permettra à la fois l'analyse de l'équité dans l'accès au traitement, et l'analyse de l'équité dans la réalisation des résultats de traitement, et en évitant des coûts élevés.

Annexe 1. Sélection de schémas thérapeutiques testés dans des essais cliniques en cours

| Essai clinique | Schéma thérapeutique | En cours / terminé | Tous les médicaments sont disponibles dans le commerce | FQ-S / FQ-R |
|-------------------------------------|--|---------------------|--|-------------|
| STREAM 1 schéma B | Cfz, E, Z, Mfx, H, Km (16 semaines) ; suivi par Cfz, E, Z, Mfx (24 semaines) | Recrutement terminé | Oui | FQ-S |
| Nix TB | BDQ, Pa, lzd (24-36 semaines) | Recrutement terminé | Non | XDR |
| MDR END | Dlm, lzd, Lfx, Z (36-52 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S |
| STREAM 2 schéma C | BDQ, Cfz, E, Z, Lfx, H, Pto (16 semaines) ; suivi par BDQ, Cfz, E, Z, Lfx (24 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S |
| STREAM 2 schéma D | BDQ, Cfz, Z, Lfx, H, Km (8 semaines) ; suivi par BDQ, Cfz, Z, Lfx (20 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S |
| PRACTECAL schéma 1 | BDQ, Pa, lzd (24 semaines) | Recrutement | Non | FQ-S et R |
| PRACTECAL schéma 2 | BDQ, Pa, lzd, Cfz (24- semaines) | Recrutement | Non | FQ-S et R |
| PRACTECAL schéma 3 | BDQ, Pa, lzd, Mfx (24 semaines) | Recrutement | Non | FQ-S et R |
| endTB schéma 1 | BDQ, lzd, Mfx, Z (39 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S et R |
| endTB schéma 2 | BDQ, Cfz, lzd, Lfx, Z (39 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S et R |
| endTB schéma 3 | BDQ, Dlm, lzd, Lfx, Z (39 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S et R |
| endTB schéma 4 | Dlm, Cfz, lzd, Lfx, Z (39 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S et R |
| endTB schéma 5 | Dlm, Cfz, Mfx, Z (39 semaines) | Recrutement | Oui | FQ-S et R |
| Recherche observationnelle | | | | |
| Schéma STREAM adapté avec Linezolid | 4-6 mois de linézolide + moxifloxacine + Prothionamide + clofazimine + pyrazinamide + haute dose Isoniazide + éthambutol, suivi de 5 mois de moxifloxacine + clofazimine + pyrazinamide + éthambutol | Recrutement | Oui | FQ-S |

Annexe 2. Dosage par tranche de poids des médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques de deuxième ligne pour le traitement de la TB-MR/RR chez les patients âgés de plus de 14 ans

Source : Les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante

| Groupe | Médicament | Dose quotidienne basée sur le poids | Formulation | Tranches de poids pour les patients âgés de plus de 14 ans ^a | | | | | Dose ^b habituelle quotidienne supérieure | Commentaires |
|-----------------|---------------|---|---|--|-----------|----------|----------|---------|---|---|
| | | | | 30-35 kg | 36-45 kg | 46-55 kg | 56-70 kg | > 70 kg | | |
| A | lévofloxacine | -c | comprimé 250 mg | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 1,5 g | |
| | | | comprimé 500 mg | 1.5 | 1.5 | 2 | 2 | 2 | | |
| | | | comprimé 750 mg | 1 | 1 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | | |
| | moxifloxacine | dose standard ^{c,d} Dose forte ^{c,d} | comprimé 400 mg | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 400 mg | Tel qu'il est utilisé dans le schéma thérapeutique le standardisé plus court pour le traitement de la TB-MR |
| comprimé 400 mg | | | 1 ou 1,5 | 1.5 | 1,5 ou 2, | 2 | 2 | 800 mg | | |
| | bédaquiline | -c | comprimé 100 mg | 4 comprimés (1 fois par jour) pour les premières 2 semaines ; puis deux comprimés (1 fois par jour) L / Me / V pendant 22 semaines | | | | | 400 mg | |
| | linézolide | -c | comprimé 600 mg | (<15 ans) | (<15 ans) | 1 | 1 | 1 | 1,2 g | |
| B | clofazimine | -c | comprimé ou capsule 50 mg ^h | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 100 mg | |
| | | | comprimé ou capsule 100 mg ^h | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 100 mg | |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|--------|----------|--------------|--------|--------|--|
| | Cyclosérine ou térizidone | 10-15 mg / kg | Capsule 250 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 g | |
| C | éthambutol | 15-25 mg / kg | comprimé 400 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | - | |
| | Delamanid | - ^c | comprimé 50 mg | 2 2fpj | 2 2fpj | 2 2fpj | 2 2fpj | 2 2fpj | 200 mg | |
| | pyrazinamide | 20-30 mg / kg | comprimé 400 mg | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | - | |
| | | | comprimé 500 mg | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | | |
| | Imipénème-cilastatine | - ^c | 500 mg + 500 mg, poudre pour injection, ampoule (10 ml) | 2 ampoule (1 g + 1 g) 2fpj | | | | | - | A utiliser avec l'acide clavulanique |
| | méropenem | - ^c | 1 g de poudre pour injection, ampoule (20 ml) | 1 ampoule 3fpj ou 2 ampoule 2fpj | | | | | - | A utiliser avec l'acide clavulanique |
| | amikacine | 15-20 mg / kg | 500 mg / 2 ml, solution injectable, ampoule ^g | 2,5 ml | 3 ml | 3 à 4 ml | 4 ml | 4 ml | 1 g | |
| | Streptomycine | 12-18 mg / kg | 1 g de poudre pour injection, ampoule ^g | Calculer en fonction de la dilution utilisée | | | | | 1 g | |
| | Éthionamide ou protionamide | 15-20 mg / kg | comprimé 250 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 1 g | Une dose quotidienne recommandée, mais on peut commencer par 2 doses fractionnées jusqu'à ce que la tolérance s'améliore |
| <i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS) | 8-12 g / jour en 2-3 doses divisées | sel de sodium PAS (équivalent à 4 g d'acide PAS) sachet | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 à 1,5 2fpj | 12 g | | |
| | | sachet acide PAS (4 g) | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 à 1,5 2fpj | | | |
| Autres médicaments ^f | isoniazide | 4-6 mg / kg (dose standard) ^d | comprimé 300 mg | 2/3 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | comprimé de 100 mg d'isoniazide peut faciliter l'administration de |

| | | | | | | | | | |
|--------------------|--|--|------------------|------------------|----------|-----------|--------|--------|--|
| | 10-15 mg / kg (dose forte) ^d | comprimé 300 mg | 1.5 | 1.5 | 2 | 2 | 2 | | certaines dosages ; Pyridoxine donnée avec l'isoniazide chez les patients à risque (tels que ceux avec le VIH, la malnutrition) |
| clavulanique acidg | -c | comprimé ^g 125 mg d'acide clavulanique sous forme d'amoxicilline / clavulanate, 500 mg / 125 mg | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | 1 2fpj | - | A utiliser uniquement avec carbapénèmes |
| kanamycine | 15-20 mg / kg | 500 mg ou 1 g de poudre pour injection, ampoules (2 ml), ^e 1 g / 4 ml de solution pour injection, ampoules ^e | 2 à 2,5 ml | 2,5 à 3 ml | 3 à 4 ml | 4 ml | 4 ml | 1 g | L / Me / V dosage des aminoglycosides à 25 mg / kg / jour peut limiter la toxicité et les inconvenients lorsque les agents injectables sont utilisés dans les schémas de traitement plus longs de la TBTB-MR |
| capréomycine | 15-20 mg / kg | 500 mg ou 1 g de poudre pour injection, ampoules (2 ml) ^e | 2,5 ml | 3ml | 3 à 4 ml | 4 ml | 4 ml | 1 g | |
| gatifloxacine | -c | 400 mg comprimé | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 800 mg | À l'heure actuelle il n'y a pas de disponibilité de gatifloxacine sur le marché. Gatifloxacine n'est pas utilisé chez les personnes <18 ans. |
| thioacétazone | -c | 150 mg comprimé | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | À l'heure actuelle il n'y a pas de disponibilité de thioacétazone sur le marché. Thioacétazone n'est pas utilisé chez les personnes <18 ans. |

(<15 ans) = suivre le schéma posologique séparé pour les patients de moins de 15 ans ; fpj = fois par jour (par exemple, 2fpj = 2 fois par jour) ; g = gramme ; im = intramusculaire ; iv = voie intraveineuse ; kg = kilogramme ; ml = millilitre ; mg = milligramme ; L / Me / V = lundi, mercredi, vendredi ; soln = solution ; susp = suspension

Notes

Les dosages ont été établis par le groupe : Guideline Development Group for the *WHO treatment guidelines for rifampicin- and multidrug-resistant tuberculosis, 2018 update* et le groupe de travail mondiale de l'OMS sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie (PK / PD) de médicaments antituberculeux et d'autres experts. Ils sont basés sur les plus récents et les meilleures pratiques dans le traitement de la TBTB-MR/RR. Pour certains agents les dosages ont été renseignés par les résultats de la modélisation pharmacocinétique basée sur le principe de mise à l'échelle allométrique (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32).

En fonction des propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments, les doses proposées peuvent dépasser les plages indiquées ici en mg / kg / jour afin d'obtenir des concentrations sanguines similaires à des niveaux cibles chez un patient adulte moyen. Chez les patients <30 kg suivre les directives de <15 ans, sauf indication contraire. Si plusieurs options de dose sont données pour une tranche de poids sélectionner l'option inférieure ou supérieure selon que le patient est à la limite inférieure ou supérieure de la tranche de poids corporel. Il faut viser le dosage au plus près de la cible en mg / kg / jour, et cela est plus facilement réalisable avec des fluides par voie orale ou parentérale et lorsque des formes solides de différents dosages sont disponibles. Le fractionnement des comprimés en deux ou moins doit, si possible, être évité. Le suivi thérapeutique est conseillé lorsque la dose est au niveau des limites supérieure et inférieure de la plage afin de minimiser les conséquences néfastes de sur- ou sous-exposition thérapeutique, respectivement (en particulier pour les agents injectables, le linézolide et les fluoroquinolones).

- a Les cliniciens peuvent décider de dépasser ces valeurs dans des cas particuliers pour améliorer l'effet thérapeutique.
- b Aucune dose en fonction du poids n'est proposée.
- c Sauf s'il y a un risque de toxicité, la dose élevée peut être utilisée si les niveaux antimicrobiens peuvent être abaissés en raison d'interactions pharmacocinétiques, de malabsorption ou d'autres raisons métaboliques ou si la souche a une résistance aux médicaments de faible niveau.
- d La dose quotidienne en fonction du poids est pour une administration de 6 ou 7 jours / semaine (Un calendrier sur L / Me / V peut permettre un dosage plus élevé). Les volumes indiqués peuvent varier selon la préparation. La streptomycine peut être diluée de trois façons différentes. Pour une utilisation intraveineuse, on peut augmenter le volume.
- e Dans les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS, ces agents ne sont plus recommandés (kanamycine, capréomycine), seulement recommandés comme agent d'accompagnement (amoxicilline / acide clavulanique) ou non inclus en raison de l'absence de données dans l'analyse la plus récente sur les schémas de traitement de la TBTB-MR plus chez les adultes (gatifloxacine, isoniazide et thioacétazone).
- f Uniquement disponible en association avec l'amoxicilline comme co-amoxyclov (par exemple, combinaison 500 mg d'amoxicilline / acide clavulanique 125 mg à dose fixe). Il est donné avec chaque dose de carbapénème, soit 125 mg 2fpj soit 125 mg 3fpj.
- g Les comprimés devraient être disponibles dans un proche avenir.
- h

Voir le texte [des lignes directrices](#) pour plus de détails sur l'utilisation des médicaments.

Annexe 3. Dosage par tranche de poids des médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques de deuxième ligne pour le traitement de la TB-MR chez les patients âgés de moins de 15 ans

Source : Les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS pour le traitement de la TB pharmaco-résistante

| Groupe | Médicament | Dose quotidienne basée sur le poids ^b | Formulation | Tranches de poids chez les patients n'ayant pas encore 15 ans ^a | | | | | | | Dose ^b habituelle quotidienne supérieure | Commentaires |
|--------|---------------|--|--------------------------------|--|-------------------|-------------------|--|--|--------------|---|---|--|
| | | | | 5-6 kg | 7-9 kg | 10-15 kg | 16-23 kg | 24-30 kg | 31-34 kg | > 34 kg | | |
| A | lévofloxacine | 15-20 mg / kg | 100 mg tablettes dispersible | 1 | 1.5 | 2 ou 3, | 3 ou 4 | (> 14 ans) | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 1,5 g | |
| | | | comprimé 250 mg | 0,5 | 0,5 | 1 ou 1,5 | 1,5 ou 2, | 2 | 3 | (> 14 ans) | 1,5 g | |
| | moxifloxacine | 10-15 mg / kg | 100 mg tablettes dispersible | 0,8 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 400 mg | |
| | | | 400 mg TABC | 2 ml ^c | 3 ml ^c | 5 ml ^c | 0,5 ou 0,75 | 1 | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 400 mg | Utiliser 10 mg / kg pour les <6 mois |
| | bédaquiline | - | comprimé 100 mg | - | - | - | 2 comprimés par jour pendant deux semaines ; puis 1 comprimé od L / Me / V pendant 22 semaines | 4 comprimés par jour pendant 2 semaines ; puis 2 comprimés od L / Me / V pendant 22 semaines | - | - | Seulement chez les patients > 5 ans (abaisser la dose pour les 15-29 kg, élever la dose pour les > 29 kg) | |
| | linézolide | 15 mg / kg en od <16 kg 10-12 mg / kg en od > 15 kg | 20 mg / ml susp 600 mg TABC | 4 ml 0,25 | 6 ml 0,25 | 8 ml 0,25 | 11 ml 0,5 | 14 ml 0,5 | 15 ml 0,5 | 20 ml ^d 0,75 ^d | 600 mg | |
| B | clofazimine | 2-5 mg / kg | Capsule ou comprimé 50 mg | 1 jours alt | 1 jours alt | 1 jours alt | 1 | 2 | 2 | (> 14 ans) | 100 mg | Donnez tous les deux jours (jours alternés) si |

| | | | Capsule ou comprimé 100 mg | L / Me / V | L / Me / V | 1 jours alt | 1 jours alt | 1 | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 100 mg | la dose en mg / kg / jour est trop élevée |
|---|---------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|---------------------|----------------------|--------------|---------------------|---------------------|------------|--------|--|
| | Cyclosérine ou térizidone | 15-20 mg / kg | 125 mg mini-capsule (cyclosérine) c | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 1 g | |
| | | | 250 mg CAPC | 4-5 ml ^c | 5-6 ml ^c | 7-10 ml ^c | 2 | 2 | 2 | (> 14 ans) | 1 g | |
| C | éthambutol | 15-25 mg / kg | 100 mg tablettes dispersible | 1 | 2 | 3 | 4 | - | - | (> 14 ans) | - | |
| | | | 400 mg TABC | 3 ml ^c | 4 ml ^c | 6 ml ^c | 1 | 1 ou 1,5 | 2 | (> 14 ans) | | |
| | Delamanid | - | comprimé 50 mg | .i | .m,i | .em,i | .m,i | 1 2fpj ^h | 1 2fpj ^h | 2 2fpj | 200 mg | Seulement chez les patients > 2 ans (25 mg 2fpj 3-5 ans ; 50 mg 2fpj 6-11 ans ; 100 mg 2fpj 12-17 ans) |
| | pyrazinamide | 30-40 mg / kg | 150 mg tablettes dispersible | 1 | 2 | 3 | 4 ou 5, | - | - | (> 14 ans) | | |
| | | | comprimé 400 mg | 0,5 | 0,75 | 1 | 1,5 ou 2, | 2,5 | 3 | (> 14 ans) | - | |
| | | | comprimé 500 mg | 0,5 | 0,5 | 0,75 ou 1 | 1.5 | 2 | 2,5 | (> 14 ans) | | |
| | Imipénème-cilastatine | - | 500 mg + 500 mg, poudre pour injection, ampoule (10 ml) | - | - | - | - | - | - | - | - | Non utilisé chez les patients <15 ans (utiliser méropenem) |
| | méropenem | 20-40 mg / kg iv toutes les 8 heures | 1 g de poudre pour injection, ampoule (20 ml) | 2 ml | 4 ml | 6 ml | 8-9 ml | 11 ml | (> 14 ans) | (> 14 ans) | - | A utiliser avec l'acide clavulanique |
| | amikacine | 15-20 mg / kg | 500 mg / 2 ml, solution | 0,4 ml | 0,6 ml | 0,8 - 1,0 ml | 1,2 - 1,5 ml | 2,0 ml | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 1 g | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------------|---|--|--|-----------------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|--|--|--|
| | | | injectable, ampoules | | | | | | | | | | | |
| | Streptomycine | 20-40 mg / kg | 1 g de poudre pour injection, ampoule | Calculer en fonction de la dilution utilisée | | | | | | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 1 g | | |
| | Éthionamide ou protionamide | 15-20 mg / kg | 125 mg tablettes dispersible (éthionamide) | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | (> 14 ans) | 1 g | | | |
| | | | comprimé 250 mg | 0,5 | 0,5 | 1 | 2 | 2 | 2 | (> 14 ans) | 1 g | | | |
| | p-aminosalicylic acid (PAS) | 2-300 mg / kg en 2 doses fractionnées | sachet acide PAS (4 g) | 0,5 à 0,75 g 2fpj | 0,75 à 1 g 2fpj | 1-2 g 2fpj | 2-3 g 2fpj | 3-3,5 g 2fpj | (> 14 ans) | (> 14 ans) | - | Une dose complète peut être administré une fois par jour si elle est tolérée | | |
| | | | sel de sodium PAS (équivalent à l'acide 4g PAS) sachet | 0,5 à 0,75 g 2fpj | 0,75 à 1 g 2fpj | 1-2 g 2fpj | 2-3 g 2fpj | 3-3,5 g 2fpj | (> 14 ans) | (> 14 ans) | - | | | |
| | | | sel de sodium PAS à 60% p / p (9,2 g, équivalent à l'acide 4g PAS) | 1,5 g 2fpj | 2-3 g 2fpj | 3-4 g 2fpj | 4 ou 6 g 2fpj | 6 ou 8 g 2fpj | 12.08 g 2fpj | 12.08 g 2fpj | - | | | |
| autres médicaments | isoniazide | 15 à 20 mg / kg (dose forte) | 50 mg / 5 ml soln | 8-10 ml | 15 ml | 20 ml | - | - | - | - | - | Le comprimé de 300 mg d'isoniazide peut être utilisé chez les patients > 20 kg. Pyridoxine est toujours donnée avec haute dose d'isoniazide chez les enfants (12,5 mg od pour <5 ans et 25 mg od in > 4 ans) | | |
| | | | comprimé 100 mg | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 4 | (> 14 ans) | - | | | |
| | clavulanique acid ⁶ | - | 62,5 mg d'acide clavulanique sous forme d'amoxicilline / clavulanate, 250 mg / 62,5 | 2 ml 2fpjg | 3 ml 2fpjg | 5 ml 2fpjg | 8 ml 2fpjg | 10 ml 2fpjg | (> 14 ans) | (> 14 ans) | - | A utiliser uniquement avec carbapénèmes | | |

| | | mg, poudre pour solution buvable, 5 ml | | | | | | | | | |
|---------------|---------------|---|--------|--------|------------|------------|--------|------------|------------|-----|--|
| kanamycine | 15-20 mg / kg | 500 mg ou 1 g de poudre pour injection, flacon (2 ml), e 1g / 4 ml, solution injectable, ampoule ^e | 0,4 ml | 0,6 ml | 0,8-1,0 ml | 1,2-1,5 ml | 2,0 ml | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 1 g | ampoule 1 g (3 ml) également disponible |
| capréomycine | 15-20 mg / kg | 500 mg ou 1 g de poudre pour injection, ampoule (2 ml) ^e | 0,4 ml | 0,6 ml | 0,8-1,0 ml | 1,2-1,5 ml | 2,0 ml | (> 14 ans) | (> 14 ans) | 1 g | |
| gatifloxacine | - | comprimé 400 mg | - | - | - | - | - | - | - | - | À l'heure actuelle il n'y a pas de disponibilité de gatifloxacine sur le marché. Gatifloxacine n'est pas utilisé chez les personnes <18 ans. |
| thioacétazone | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | À l'heure actuelle il n'y a pas de disponibilité de thioacétazone sur le marché. Thioacétazone n'est pas utilisé chez les personnes <18 ans. |

(> 14 ans) = suivre le schéma posologique séparé pour les patients de plus de 14 ans ; alt = alterné ; fpj = fois par jour (par exemple, 2fpj =2 fois par jour) ; g = gramme ; im = intramusculaire ; iv = voie intraveineuse ; kg = kilogramme ; ml = millilitre ; mg = milligramme ; L / Me / V = lundi, mercredi, vendredi ; soln = solution ; susp = suspension

notes

- Les dosages ont été établis par le groupe : Guideline Development Group for the WHO treatment guidelines for rifampicin- and multidrug-resistant tuberculosis, 2018 update et le groupe de travail mondiale de l'OMS sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie (PK / PD) de médicaments antituberculeux et d'autres experts. Ils sont basés sur les plus récents et les meilleures pratiques dans le traitement de la TB-MR/RR. Pour certains agents les dosages ont été renseignés par les résultats de la modélisation pharmacocinétique basée sur le principe de mise à l'échelle allométrique (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:303–32). En fonction des propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments, les doses proposées peuvent dépasser les plages indiquées ici en mg / kg / jour afin
- a d'obtenir des concentrations sanguines similaires à des niveaux cibles chez un patient adulte moyen. Chez les patients <30 kg suivre les directives de <15 ans, sauf indication contraire. Si plusieurs options de dose sont données pour une tranche de poids sélectionner l'option inférieure ou supérieure selon que le patient est à la limite inférieure ou supérieure de la tranche de poids corporel. Il faut viser le dosage au plus près de la cible en mg / kg / jour, et cela est plus facilement réalisable avec des fluides par voie orale ou parentérale et lorsque des formes solides de différents dosages sont disponibles. Le fractionnement des comprimés en deux ou moins doit, si possible, être évité. Le suivi thérapeutique est conseillé lorsque la dose est au niveau des limites supérieure et inférieure de la plage afin de minimiser les conséquences néfastes de sur- ou sous-exposition thérapeutique, respectivement (en particulier pour les agents injectables, le linézolide et les fluoroquinolones).
 - b Les cliniciens peuvent décider de dépasser ces valeurs dans des cas particuliers pour améliorer l'effet thérapeutique.
 - c Aucune dose en fonction du poids n'est proposée.
 - d Sauf s'il y a un risque de toxicité, la dose élevée peut être utilisée si les niveaux antimicrobiens peuvent être abaissés en raison d'interactions pharmacocinétiques, de malabsorption ou d'autres raisons métaboliques ou si la souche a une résistance aux médicaments de faible niveau.
 - e La dose quotidienne en fonction du poids est pour une administration de 6 ou 7 jours / semaine (Un calendrier sur L / Me / V peut permettre un dosage plus élevé). Les volumes indiqués peuvent varier selon la préparation. La streptomycine peut être diluée de trois façons différentes. Pour une utilisation intraveineuse, on peut augmenter le volume.
 - f Dans les lignes directrices consolidées de 2019 de l'OMS, ces agents ne sont plus recommandés (kanamycine, capréomycine), seulement recommandés comme agent d'accompagnement (amoxicilline / acide clavulanique) ou non inclus en raison de l'absence de données dans l'analyse la plus récente sur les schémas de traitement de la TB-MR plus chez les adultes (gatifloxacine, isoniazide et thioacétazone).
 - g Uniquement disponible en association avec l'amoxicilline comme co-amoxyclav (par exemple, combinaison 500 mg d'amoxicilline / acide clavulanique 125 mg à dose fixe).
Il est donné avec chaque dose de carbapénème, soit 125 mg 2fpj soit 125 mg 3fpj.
 - h *Si des comprimés dispersibles de 25mg sont utilisés, le dosage doit être deux comprimés deux fois par jour*
 - i *Voir l'annexe 4 des lignes directrices*
 - J *Les comprimés devraient être disponibles dans un avenir proche*
Peut être utilisé chez les enfants de 3 à 5 ans. Donner la moitié du comprimé adulte de 50 mg chez ces enfants ne se traduit pas par
les mêmes taux sanguins observés dans les essais qu'en utilisant le comprimé pédiatrique spécial 25 mg. La biodisponibilité peut en
outre être modifiée lorsque le comprimé de 50 mg est divisé, écrasé ou dissous
 - k *Voir le texte [les lignes directrices](#) pour plus de détails sur l'utilisation des médicaments*

Annexe 4. Médicaments et posologie chez les patients pédiatriques

Doses provisoires, suggérées de Delamanid et de bédaquiline pour la recherche opérationnelle (sous réserve de révision) pour les patients pédiatriques :

1) bédaquiline

| Tranche de poids (kg) | Dose de charge / jour (mg) (les deux premières semaines) | Dose de maintenance mg / semaine (L / Me / V) |
|-----------------------|---|---|
| 3-7 | 100 | 150 (50-50 à 50) - |
| > 7-15 | 200 | 300 (100 -100 à 100) |

kg = kilogramme ; mg = milligramme ; L / Me / V = lundi, mercredi, vendredi

L' étude appelé « étude d'écrasement » des comprimés de bédaquiline chez des volontaires adultes* a montré que la biodisponibilité de bédaquiline obtenue à partir des comprimés de 100 mg en suspension dans l'eau est équivalente à celle des comprimés avalés entiers. La suspension a été bien tolérée. Ces résultats suggèrent que la formulation de bédaquiline actuellement disponibles (en suspension dans l'eau) pourrait être utilisée pour traiter la TB pharmaco-résistante chez les enfants, pour faire la transition jusqu'à ce que la formulation dispersible pédiatrique devienne couramment disponible.

* Svensson et al ; Br J Clin Pharmacol (2018) 84 2384-2392

2) Delamanid

Il faut noter que le dosage suivant s'applique pour l'utilisation du comprimé dispersible de 25mg.

| <12 kg | | > 12-23 kg |
|--|-------------------------|--|
| Dissoudre 1 comprimé de 25mg dans 10 ml d'eau*, puis administrer : | | |
| 5,5 à 8 kg | 2 ml une fois par jour | 25 mg deux fois par jour (en utilisant un comprimé dispersible de 25 mg : 1 comprimé deux fois par jour) |
| > 8 à 10 kg | 2 ml deux fois par jour | |
| > 10 à 12 kg | 4 ml deux fois par jour | |

* le comprimé a besoin d'être complètement dissous avant d'administrer la suspension, la solution non utilisée ne doit pas être conservée.

Formulations adaptées aux les enfants disponibles par GDF (Global Drug Facility) :

Pyrazinamide 150 mg *

Ethionamide 125 mg *

Lévofoxacine 100 mg *

Moxifloxacine 100 mg *

Cycloserine 125mg minicapsule

Éthambutol 100 mg *

Isoniazide 100 mg *

* Comprimé dispersible : à dissoudre dans l'eau et administré à l'enfant en solution

Annexe 5. Accès à la formulation pédiatrique de Delamanid

Il faut noter que cette annexe ne doit pas être incluse dans la version finale du protocole

Une demande peut être faite à Otsuka pour accéder au comprimé dispersible de 25 mg à des fins de recherche. Ceci s'applique pour les enfants pesant moins de 24 kg ou pour les enfants pesant plus de 24 kg mais qui ont des difficultés à avaler les comprimés pour adultes.

Les étapes suivantes doivent être entreprises :

1. Contacter Otsuka par email : partnership@otsuka.ch (CC Marc Destito : mdestito@otsuka-onpg.com), en indiquant que le pays souhaite demander l'utilisation de la formulation pédiatrique (comprimé dispersible de 25 mg) de Delamanid
2. Joindre un synopsis du protocole de la recherche opérationnelle approuvé par un comité d'éthique. Dans le synopsis, les renseignements suivants doivent être inclus :
 - a. Âge des enfants à recruter
 - b. Détails sur la surveillance des événements indésirables
 - c. Emplacement d'une pharmacie à température contrôlée où l'entreprise peut inspecter le médicament si elle le désire
3. Après l'approbation du protocole, l'entreprise envoie le document suivant* :
Un accord d'étude commanditée (ISS = Investigator Sponsored Study agreement) ; des détails sur la confidentialité, le partage des données, et autres sont décrits dans cet accord.
4. Les équipes doivent suivre une formation de pharmacovigilance (PV) et aussi notifier tous les événements indésirables (EI) (ceci est similaire à ce qui est nécessaire pour avoir accès à Delamanid pour usage compassionnel)

* Il est important d'examiner ces documents très soigneusement afin d'assurer que vous êtes entièrement d'accord avec tous les aspects présentés ; il faut ajuster au besoin. Les chercheurs sont invités à partager les propositions d'accord avec l'OMS / TDR (ShORRT@who.int) pour examen avant de les signer.

Annexe 6. Sites d'étude : critères de sélection

Les sites d'étude sont les établissements de santé qui notifient et traitent les patients atteints de TB-MR/RR au sein du réseau du PNT, conformément aux directives du programme national de lutte antituberculeuse (PNT).

De plus, les sites d'étude doivent répondre aux critères suivants :

- Le personnel de site d'étude est formé et capable d'effectuer une surveillance étroite des patients dans le traitement et le suivi (en particulier dans la phase initiale de l'étude) pour l'évaluation de l'efficacité et de la pharmacovigilance.
- Le personnel du site d'étude est prêt à recruter tous les patients admissibles à l'étude. Idéalement le site doit fonctionner à la fois comme un centre de coordination et de recrutement qui travaille avec des sites satellites pour le traitement et le suivi.
- Avoir accès à un réseau de laboratoires en bon fonctionnement pour la microscopie des frottis et pour les cultures bactériologiques, et avec un système d'assurance de la qualité.
- Avoir accès aux tests de sensibilité aux médicaments (TSM) et aux tests LPA génotypiques rapides (*rapid genotypic line-probe assay*), de qualité requise, pour l'isoniazide, la rifampicine, les produits injectables de deuxième ligne (SLI) et les fluoroquinolones (ou la possibilité de mettre en place rapidement la capacité d'effectuer ces tests), ainsi que l'accès aux tests GeneXpert.
- Avoir accès aux tests de routine pour le dépistage dans les échantillons de sang et de sérum (y compris une numération globulaire complète et les valeurs biochimiques), pouvoir effectuer les évaluations psychiatriques, les tests de la vision (acuité et vision des couleurs) et l'audiométrie.
- Avoir la capacité d'effectuer les électrocardiogrammes (ECG)

Annexe 7. Traitement par hospitalisation ou en ambulatoire

Le traitement des patients par hospitalisation n'est pas obligatoire, mais les patients peuvent nécessiter une hospitalisation en début de traitement de la TB-MR pour des raisons cliniques ou pour s'assurer que les patients peuvent tolérer le schéma thérapeutique. L'hospitalisation peut également être souhaitable pour des groupes spécifiques et pour les personnes très malades, par exemple lors au commencement du traitement ou lorsque des événements indésirables surviennent au cours du traitement. Les chercheurs peuvent garder le modèle de soins utilisé pour les standards de soins (SDS), ou peuvent l'adapter en fonction de la nature du nouveau schéma thérapeutique entièrement par voie orale.

Le traitement ambulatoire dès le commencement et sans hospitalisation initiale peut être possible dans un contexte où la gestion de la TB-MR dans la communauté est robuste. La stratégie DOT (= *Directly Observed Therapy* = thérapie avec observation directe, ou VOT = thérapie observée par vidéo) doit être suivie tout au long du traitement complet et le schéma thérapeutique court doit être administré sept jours par semaine. Les services DOT ambulatoires peuvent être soit « en établissement » où dans ce cas les patients se rendent quotidiennement dans un centre de soin pour le traitement, soit « communautaire » où dans ce cas une personne de soutien formée au traitement rend visite aux patients tous les jours pour l'administration de médicaments (ou vice versa) et accompagne le patient aux visites de suivi et assure la liaison avec le personnel clinique.

Dans le cas du DOT communautaire, une personne soutien indépendante formée au traitement et qui n'est pas directement liée au patient doit être identifiée. La personne de soutien au traitement a les responsabilités suivantes :

- Administrer la thérapie DOT quotidiennement.
- Prendre en charge le patient pour aller consulter pour les visites et les examens de suivi programmés.
- Surveiller étroitement les événements indésirables et traiter les événements indésirables rapidement en informant le personnel clinique.
- Mettre à jour la carte de traitement du patient quotidiennement.
- Chercher activement le patient si celui-ci manque de se présenter pour poursuivre le traitement selon le programme prévu.
- Assurer qu'il y a un stock de réserve de médicaments suffisant pour les patients qui sont actuellement sous traitement.

Annexe 8. Effets indésirables présentant un intérêt particulier

Source : World Health Organization, *Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM)*, 2015

Tous les événements indésirables d'intérêt particulier (liste proposée) :

- Neuropathie périphérique (paresthésies),
- Troubles psychiatriques et la toxicité au niveau du système nerveux central (par exemple dépression, psychose, intention suicidaire, convulsions)
- trouble du nerf optique (névrite optique) ou rétinopathie,
- Ototoxicité (déficience auditive, perte d'audition).
- Myélosuppression (se manifestant par une anémie, une thrombopénie, une leucopénie ou une neutropénie),
- Intervalle QT prolongé (correction de Fridericia)
- Acidose lactique
- Hépatite (définie comme l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) $\geq 5x$ la limite supérieure de la normale (LSN), ou augmentation des ALT ou AST $\geq 3x$ LSN avec les manifestations cliniques, ou une augmentation de l'ALT ou AST $\geq 3x$ LSN avec une augmentation concomitante de la bilirubine $\geq 1.5x$ LSN)
- Hypothyroïdisme
- Hypokaliémie
- Pancréatite
- Phospholipidosis
- Lésions rénales aiguës (insuffisance rénale aiguë)

Annexe 9. Effets secondaires : évaluation, attribution, définitions

Tableau 1 : classement des effets indésirables

Source : DAIDS table for grading severity of adult and paediatric adverse events – corrected version 2.1 July 2017

| | | |
|----------|---------------------------|---|
| Niveau 1 | Léger | Inconfort transitoire ou léger qui ne limite pas l'activité quotidienne normale. Pas besoin d'une intervention médicale ou de traitement correctif. |
| Niveau 2 | Modéré | Limitation partielle de l'activité quotidienne normale. Dans certains cas, mais pas tous, une intervention médicale ou un traitement correctif est nécessaire. Pas besoin d'interrompre le traitement. |
| Niveau 3 | Sévère | Limitation de l'activité quotidienne normale. Une intervention médicale et un traitement correctif, qui nécessitent souvent une hospitalisation, sont nécessaires. Il peut être nécessaire d'arrêter le médicament responsable temporairement jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. |
| Niveau 4 | Engage le pronostic vital | Limitation sévère de l'activité quotidienne normale. Une intervention médicale et un traitement correctif, nécessitant une hospitalisation, sont nécessaires. Il peut être nécessaire d'arrêter le médicament responsable définitivement. |
| Niveau 5 | Décès | |

Le tableau complet DAIDS se trouve à ce lien :

<https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>

Tableau 2 : échelle d'attribution pour évaluer la relation entre le médicament et l'apparition de l'EI

Source : WHO TDR Workbook for investigators, 2012

<https://www.who.int/tdr/publications/documents/investigator.pdf>

| Catégorie | Définition |
|-----------------------|---|
| Certain | Événements survenant rapidement après l'administration du/des médicament(s) ; qui sont des séquelles connues de l'administration du/des médicament(s) et qui suit un modèle précédemment documenté de réaction, mais pour lesquels on ne connaît pas d'autre explication. Cette catégorie s'applique aux événements indésirables médicamenteux (EIM) que le PI estime être irréfutablement liés au traitement. |
| Probable | Tout événement survenant rapidement après l'administration du/des médicament(s) ; qui suit un modèle connu de réaction au(x) médicament(s) ; et pour lequel on ne connaît pas d'autre explication. Cette catégorie s'applique aux EIM qui, après une analyse médicale approfondie au moment où ils sont évalués, sont déterminés avec un degré élevé de certitude comme étant liée au(x) médicament(s). |
| Possible | Tout événement survenant rapidement après l'administration du/des médicament(s), qui ne suit pas un modèle connu de réaction au(x) médicament(s) et pour lequel on ne connaît pas d'autre explication. Cette catégorie s'applique aux EIM qui, après une analyse médicale approfondie au moment où ils sont évalués, ont peu de chance d'être liés au(x) médicament(s), mais qui ne peuvent être exclus avec certitude. |
| Peu probable | En général, cette catégorie peut être considérée comme applicable aux EIM qui, après une analyse médicale approfondie au moment où ils sont évalués, sont considérés comme non liés à l'administration du/des médicament(s). |
| Pas de lien | Tout EIM pour lequel il y a des preuves qu'une autre étiologie existe ou pour lequel il n'y a pas de relation temporelle avec l'administration du/des médicament(s) et qui ne suit aucun modèle documenté précédemment. Cette catégorie s'applique aux EIM qui, après une analyse médicale approfondie au moment où ils sont évalués, sont clairement et irréfutablement dus à des causes autres que le(s) médicament(s). |
| Données insuffisantes | Il n'y a pas suffisamment d'informations sur les EIM pour permettre une évaluation de la causalité. |

Tableau 3 : Définitions des événements indésirables anticipés et non anticipés*Source : ICH E2*

| Catégorie | Définition |
|--------------|--|
| Anticipé | <p>Événement indésirable (EI) qui répond à l'une ou l'autre (ou les deux) des propositions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cohérent avec la liste incluse dans la description du protocole actuel de l'étude, du formulaire de consentement, ou des informations pharmaceutiques des boîtes de médicaments pour le(s) traitement(s) de l'étude, en termes de nature, intensité et fréquence.2. Selon le jugement clinique par le chercheur principal ou le médecin traitant responsable, l'EI pouvait se produire en fonction de la condition médicale sous-jacente du participant à l'étude, de troubles concomitants, du processus de la maladie, ou d'un traitement non lié à l'étude. |
| Non-anticipé | <p>Événement indésirables (EI) qui ne satisfait AUCUNE des deux propositions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ne correspond pas à la liste incluse dans la description du protocole actuel de l'étude, du formulaire de consentement, ou des informations pharmaceutiques des boîtes de médicaments pour le(s) traitement(s) de l'étude, en termes de nature, intensité et fréquence. <p>ET</p> <ol style="list-style-type: none">2. Selon le jugement clinique par le chercheur principal ou le médecin traitant responsable, il n'était PAS attendu que l'EI se produise en considérant les conditions médicales sous-jacentes du participant à l'étude, les troubles concomitants, le processus de la maladie, ou les traitements non liés à l'étude. |

Annexe 10. Échelle modifiée de dyspnée du *Medical Research Council (modified Medical Research Council Dyspnoea scale)*

Source : Doherty DE et al. BPCO : Doherty DE et al. COPD: Consensus Recommendations for early diagnosis and treatment. *Journal of Family Practice*, Nov 2006

| | |
|---|---|
| 0 | « Je ne suis essoufflé(e) que lors d'un exercice intense » |
| 1 | « Je suis essoufflé(e) en marchant vite sur du plat ou bien en montée » |
| 2 | « Je marche plus lentement sur du plat que les gens du même âge à cause de difficultés respiratoires ou bien je dois m'arrêter pour reprendre mon souffle lorsque je marche à mon propre rythme sur du plat » |
| 3 | « Je m'arrête pour respirer après avoir marché environ 100 m ou après quelques minutes sur du plat » |
| 4 | « Je suis trop essoufflé(e) pour quitter la maison » ou « Je suis essoufflé(e) quand je m'habille » |

Annexe 11. Formulaire de consentement

Partie I : Fiche d'information

Titre de l'étude : Schémas thérapeutiques courts et entièrement oral pour le traitement de la TB multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) : évaluation de leur efficacité, innocuité, faisabilité, coût-efficacité et de leur impact sur la qualité de vie des patients en/au (*nom du pays*)

Co-chercheurs principaux (PI) : *[Compléter comme nécessaire]*

Adresse du site : *[Compléter comme nécessaire]*

Numéro de contact : *[Compléter comme nécessaire]*

Madame / Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une étude de recherche parce que vous avez reçu le diagnostic d'une tuberculose résistante aux médicaments, une maladie grave avec des options de traitement difficiles. Prenez le temps de lire les toutes informations présentées ici, elles vous expliquent les détails de cette étude. N'hésitez pas à nous poser des questions sur toutes les parties de l'étude que vous ne comprenez pas. Il est très important que vous soyez pleinement satisfait(e), que vous compreniez bien ce que cette recherche implique et comment vous pouvez en faire partie. Votre participation est **entièrement volontaire** et vous êtes **libre de refuser de participer**. Si vous dites non, il n'y aura aucun effet négatif pour vous ou pour la qualité des soins que vous recevrez, y compris les soins de santé maintenant ou à l'avenir. Si vous dites oui, vous serez aussi **libre de vous retirer de l'étude à tout moment** sans avoir à justifier votre retrait.

L'approbation éthique de cette étude a été obtenue de *[Compléter comme nécessaire]* et de *[Compléter comme nécessaire]*. Cette étude sera menée conformément aux lignes directrices et aux principes éthiques de la Déclaration internationale d'Helsinki, ainsi que des directives éthiques locales.

De quoi s'agit-il dans cette étude ?

La tuberculose résistante aux médicaments est une maladie difficile à traiter. Le traitement dure généralement 20 à 24 mois, et il comprend une injection quotidienne pendant 8 mois qui a des taux élevés d'effets indésirables et n'a pas une bonne proportion de résultats favorables. Un traitement plus court (9 à 11 mois), sans injection et utilisant des médicaments nouveaux ou réorientés comme la bédaquiline peut fournir de meilleurs résultats de traitement et un taux plus faible d'événements indésirables.

Pourquoi ai-je été invité(e) à participer ?

Vous avez été sélectionné(e) pour participer à cette étude parce que vous êtes un adulte qui a reçu un diagnostic de tuberculose résistante ou multirésistante et que vous êtes admissible pour être soigné(e) par le traitement de courte durée sans injection.

Que m'arrivera-t-il si je participe ?

Si vous acceptez de faire partie de l'étude, vous signerez un formulaire de consentement et un numéro d'identification vous sera attribué. Différentes informations recueillies par l'équipe médicale dans le cadre des soins courants seront enregistrées dans une base de données qui sera analysée tout au long de l'étude et à la fin de la période d'étude. Ces informations incluent des données démographiques

telles que votre âge et sexe, et des informations cliniques sur la maladie, l'examen clinique, le traitement et ses effets, ainsi que les résultats de laboratoire et autres résultats d'examens associés. Aucune des informations contenues dans la base de données ne sera identifiée avec votre nom, mais seulement avec le code qui vous sera attribué si vous acceptez de participer, ceci afin de préserver la confidentialité. Si fournir certaines informations de nature sensible vous gêne, n'hésitez pas à en parler avec l'équipe médicale.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez affecté(e) à un régime de traitement court et avec des médicaments à prendre uniquement par voie orale. Le traitement durera 9 à 12 mois. Le traitement sera mis à votre disposition avec observation directe et vous serez accompagné(e) tout au long de votre traitement par une personne de soutien au traitement qui vous aidera à prendre vos médicaments. Votre traitement de la tuberculose consistera *en 7 médicaments dispensés pendant 4 à 6 mois, puis avec 5 médicaments dispensés pendant 5 mois [compléter et adapter selon le cas]*.

Comme il y a une possibilité que votre maladie réapparaisse après le traitement, il vous sera aussi demandé de venir consulter pour des *visites médicales de suivi à 6 et à 12 mois après la fin du traitement [compléter et adapter selon le cas]*. Cela permettra de dépister une éventuelle récurrence de la maladie et des mesures cliniques appropriées seront prises par l'équipe médicale en fonction des résultats.

Que dois-je faire ?

Il n'y a pas de différence pour vous en ce qui concerne les soins cliniques que vous recevrez. Vous devez venir à la clinique pour des consultations médicales et pour recevoir les médicaments selon le protocole du traitement. Vos visites à la clinique et les tests que vous ferez dans le cadre de cette étude sont des formalités que vous auriez à faire de toute façon dans le cadre du suivi régulier qui est normalement nécessaire pour les patients atteints de tuberculose multi-résistante. Des tests supplémentaires pourront être faits dans le cadre de cette étude lors de vos visites médicales nécessitant quelques échantillons additionnels d'expectorations de votre part.

Comment les données que nous collectons vont-elles être traitées ?

Aucun nom ne sera écrit sur les formulaires de collecte de données de l'étude. De même, votre nom ne sera pas utilisé lorsque les informations seront saisies sur ordinateur dans la base de données électronique de l'étude. Un chiffre (code) sera utilisé à la place. Lorsqu'une information issue de votre dossier médical sera requise, le dossier médical ne sera consulté que par l'équipe médicale et l'équipe de recherche, sinon il sera conservé en toute sécurité dans un espace verrouillé. Votre nom ne sera jamais utilisé dans aucun des rapports ou communications relatifs à l'étude (y compris la publication des résultats). Les échantillons de sang et d'expectorations recueillis pour le suivi de routine et le traitement de votre maladie ne seront pas utilisés à d'autres fins. Votre formulaire de consentement sera conservé séparément et en toute sécurité.

Quel avantage ai-je à prendre part à cette recherche ?

Cette recherche nous aidera à développer à l'avenir de meilleurs régimes et algorithmes de traitement pour les patients atteints de tuberculose résistante aux médicaments et pourrait également vous aider au cours de votre traitement, cependant ce n'est pas une garantie. En/au *[nom du pays]* elle pourrait aider la communauté au sens large à avoir accès à un meilleur régime de traitement, mais encore une fois ce n'est pas une garantie.

Quels sont les effets secondaires possibles du régime de traitement de l'étude ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires, et chaque patient est différent. Vous serez contrôlé(e) par votre médecin à chaque visite pour dépister des effets secondaires éventuels, et traité(e) en conséquence. L'une des raisons pour lesquelles il vous sera demandé de faire des prises

de sang et d'effectuer d'autres tests comme un électrocardiogramme (test pour le cœur) lors de vos visites est de permettre à votre médecin traitant de dépister tout effet secondaire possible lié au traitement. Vous pourrez ressentir des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et reflux gastrique. Vous pourrez aussi ressentir une faiblesse musculaire ou d'autres effets secondaires neurologiques, et avoir, entre autres, une éruption cutanée, une sécheresse des yeux, et une décoloration des expectorations ou de l'urine. Il est possible que le traitement court de la tuberculose multirésistante puisse aussi causer des problèmes que nous ne connaissons pas. Cependant, vous serez étroitement suivi(e) afin de détecter tout effet indésirable ou problème. Pour cela il est important de toujours parler à votre docteur des effets secondaires ou des problèmes que vous pourrez rencontrer.

Quels tests de suivi dois-je faire en prenant le traitement court de la tuberculose multirésistante ?

Vous aurez besoin des mêmes tests de suivi que tous les patients sous traitement de la tuberculose multirésistante ; il faut faire une première visite puis une visite après 2 semaines, ensuite il y a une visite tous les mois. Quelques tests supplémentaires vous seront demandés tels que prises de sang, tests de vision, tests du cœur (électrocardiogramme) afin d'assurer la surveillance d'effets défavorables possibles que le traitement pourrait causer. On vous apprendra à reconnaître les signes qui vous permettront de prendre la décision de consulter votre médecin si vous les observez.

Y a-t-il des risques liés à cette recherche ?

Toutes les différentes procédures seront exécutées dans le cadre du protocole médical recommandé. Il pourrait y avoir des risques liés à votre participation, mais toutes les mesures nécessaires seront prises et un suivi étroit sera effectué en conséquence par l'équipe médicale et l'équipe de recherche. Si vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte pendant votre traitement ou dans les six mois suivant la fin de votre traitement, vous devez savoir qu'il n'y a que peu d'informations sur l'innocuité pendant la grossesse des médicaments qui vous seront donnés. Il n'y a pas non plus de preuves qu'ils soient nocifs. Il y a aussi peu d'informations sur l'innocuité pendant la grossesse des médicaments utilisés comme standard de soins dans votre pays.

Il y a un risque qu'avec ce traitement vous ne bénéficierez pas autant qu'avec le traitement standard utilisé dans votre pays, et il y a aussi un risque que votre traitement échoue. Dans ce cas, votre traitement sera ajusté en conséquence. Le risque d'échec du traitement existe également avec le traitement standard. Vous pourriez aussi subir, comme mentionné plus haut, des effets secondaires qui parfois peuvent être graves. Une surveillance étroite de vos effets secondaires sera faite régulièrement et à chaque visite pour être sûr que les signes soient détectés tôt et traités en conséquence. Nous veillerons à ce que vos données restent confidentielles sans identification avec votre nom. Toutes les données sur papier liées à l'étude seront gardées dans un espace verrouillé et toutes les données saisies sur ordinateur seront protégées par un mot de passe. Dans tous les cas, toutes les informations relatives à l'étude ne seront accessibles qu'à l'équipe de l'étude.

Est-ce que j'ai le droit de refuser ou de me retirer ?

Vous n'avez pas à accepter de prendre part au traitement court si vous ne souhaitez pas le faire. À la place, vous pouvez prendre le traitement standard de la tuberculose résistante aux médicaments. Votre participation est entièrement volontaire et vous êtes libre de refuser de participer. Si vous dites non, il n'y aura aucun effet négatif pour vous, y compris pour les soins de santé maintenant ou à l'avenir. Vous êtes également libre de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, même si vous acceptez de prendre part maintenant. Le médecin traitant pourra également vous retirer de l'étude s'il juge que c'est nécessaire cliniquement ou à votre avantage. Si vous décidez de vous retirer de l'étude, les données vous concernant qui ont été recueillies jusqu'à votre retrait seront toujours utilisées pour l'analyse, sans identification de votre nom et uniquement aux fins de l'étude, si vous êtes d'accord. Après votre retrait, aucune autre analyse ne sera effectuée sur les échantillons que vous nous aurez fournis dans le cadre de l'étude.

Y a-t-il des coûts associés et est-ce que je serai payé(e) pour prendre part à cette étude ?

Les chercheurs doivent décider si un remboursement est donné aux patients

Vous serez remboursé(e) pour les coûts liés au transport que vous allez payer à chaque visite à l'unité médicale de la tuberculose à *[Insérer le nom de la clinique]* où vous devrez vous présenter au début du traitement et pour les autres visites médicales pour le contrôle et la collecte des médicaments.

Que faire si j'ai d'autres questions à propos de cette recherche à l'avenir ?

Si vous avez des questions de quelque nature que ce soit, vous pouvez contacter l'une des personnes suivantes : *[Compléter comme nécessaire]*

Vous recevrez une copie de cette fiche d'information et du formulaire de consentement signé à garder dans vos dossiers.

Partie II : Certificat de consentement

J'ai lu les informations ci-dessus, ou bien elles ont été lues pour moi. J'ai eu l'occasion de poser des questions à ce sujet, et on a répondu à ma satisfaction aux questions que j'ai posées. Je consens volontairement à être un participant à cette étude.

Imprimer le nom du participant

Signature / empreinte du pouce du participant

Date

jour / mois / année

Témoin

J'ai été témoin de la lecture exacte du formulaire de consentement au participant potentiel, et la personne a eu l'occasion de poser des questions. Je confirme que la personne a donné son consentement librement.

Imprimer le nom du témoin

Signature

Date

jour / mois / année

Déclaration du chercheur / de la personne enregistrant le consentement

J'ai lu avec exactitude la feuille d'information au participant potentiel, et j'ai fait de mon mieux pour que le participant comprenne le but, les procédures (par exemple, l'entretien devant durer 60 à 90 minutes, la mesure de taille et de poids), les risques potentiels et les avantages de l'étude.

Je confirme que le participant a eu l'occasion de poser des questions à propos de l'étude, et que j'ai répondu correctement et au mieux de mes capacités à toutes les questions posées par le participant. Je confirme que la personne n'a pas été contrainte à donner son consentement, et que le consentement a été donné librement et volontairement. Une copie de cette fiche d'information a été fournie au participant.

**Imprimer le nom du chercheur / de la personne
enregistrant le consentement**

**Signature du chercheur / de la personne
enregistrant le consentement**

Date

jour / mois / année

Annexe 12. Formulaire d'assentiment éclairé

Ce formulaire d'assentiment est pour les enfants âgés de 6 à 18 ans et qui ont été sélectionnés pour participer à cette étude et sont capables de lire.

Partie I : Fiche d'information

Titre de l'étude : Schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) : évaluation de leur efficacité, innocuité, faisabilité, coût-efficacité et de leur impact sur la qualité de vie des patients en/au (*nom du pays*)

Co-chercheurs principaux (PI) : *[Compléter comme nécessaire]*

Adresse du site : *[Compléter comme nécessaire]*

Numéro de contact : *[Compléter comme nécessaire]*

Madame / Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une étude de recherche parce que vous avez reçu le diagnostic d'une tuberculose résistante aux médicaments, une maladie grave avec des options de traitement difficiles. Prenez le temps de lire les toutes informations présentées ici, elles vous expliquent les détails de cette étude. N'hésitez pas à nous poser des questions sur toutes les parties de l'étude que vous ne comprenez pas. Il est très important que vous soyez pleinement satisfait(e), que vous compreniez bien ce que cette recherche implique et comment vous pouvez en faire partie. Votre participation est **entièrement volontaire** et vous êtes **libre de refuser de participer**. Si vous dites non, il n'y aura aucun effet négatif pour vous ou pour la qualité des soins que vous recevrez, y compris les soins de santé maintenant ou à l'avenir. Si vous dites oui, vous serez aussi **libre de vous retirer de l'étude à tout moment** sans avoir à justifier votre retrait.

L'approbation éthique de cette étude a été obtenue de *[Compléter comme nécessaire]* et de *[Compléter comme nécessaire]*. Cette étude sera menée conformément aux lignes directrices et aux principes éthiques de la Déclaration internationale d'Helsinki, ainsi que des directives éthiques locales.

De quoi s'agit-il dans cette étude ?

La tuberculose résistante aux médicaments est une maladie difficile à traiter. Le traitement dure généralement 20 à 24 mois, et il comprend une injection quotidienne pendant 8 mois qui a des taux élevés d'effets indésirables et n'a pas une bonne proportion de résultats favorables. Un traitement plus court (9 à 11 mois), sans injection et utilisant des médicaments nouveaux ou réorientés comme la bédaquiline peut fournir de meilleurs résultats de traitement et un taux plus faible d'événements indésirables.

Pourquoi ai-je été invité(e) à participer ?

Vous avez été sélectionné(e) pour participer à cette étude parce que vous avez été diagnostiqué(e) comme souffrant de tuberculose résistante ou multirésistante et que vous êtes admissible pour être soigné(e) par le traitement de courte durée sans injection.

Que m'arrivera-t-il si je participe ?

Si vous acceptez de faire partie de l'étude, vous signerez un formulaire de consentement et un numéro d'identification vous sera attribué. Différentes informations recueillies par l'équipe médicale dans le

cadre des soins courants seront enregistrées dans une base de données qui sera analysée tout au long de l'étude et à la fin de la période d'étude. Ces informations incluent des données démographiques telles que votre âge et sexe, et des informations cliniques sur la maladie, l'examen clinique, le traitement et ses effets, ainsi que les résultats de laboratoire et autres résultats d'examens associés. Aucune des informations contenues dans la base de données ne sera identifiée avec votre nom, mais seulement avec le code qui vous sera attribué si vous acceptez de participer, ceci afin de préserver la confidentialité. Si fournir certaines informations de nature sensible vous gêne, n'hésitez pas à en parler avec l'équipe médicale.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez affecté(e) à un régime de traitement court et avec des médicaments à prendre uniquement par voie orale. Le traitement durera 9 à 12 mois. Le traitement sera mis à votre disposition avec observation directe et vous serez accompagné(e) tout au long de votre traitement par une personne de soutien au traitement qui vous aidera à prendre vos médicaments. Votre traitement de la tuberculose consistera *en 7 médicaments dispensés pendant 4 à 6 mois, puis avec 5 médicaments dispensés pendant 5 mois [compléter et adapter selon le cas]*.

Comme il y a une possibilité que votre maladie réapparaisse après le traitement, il vous sera aussi demandé de venir consulter pour des *visites médicales de suivi à 6 et à 12 mois après la fin du traitement [compléter et adapter selon le cas]*. Cela permettra de dépister une éventuelle récurrence de la maladie et des mesures cliniques appropriées seront prises par l'équipe médicale en fonction des résultats.

Que dois-je faire ?

Il n'y a pas de différence pour vous en ce qui concerne les soins cliniques que vous recevrez. Vous devez venir à la clinique pour des consultations médicales et pour recevoir les médicaments selon le protocole du traitement. Vos visites à la clinique et les tests que vous ferez dans le cadre de cette étude seront des formalités que vous auriez à faire de toute façon dans le cadre du suivi régulier qui est normalement nécessaire pour les patients atteints de tuberculose multi-résistante. Des tests supplémentaires pourront être faits dans le cadre de cette étude lors de vos visites médicales nécessitant quelques échantillons additionnels d'expectorations de votre part.

Comment les données que nous collectons vont-elles être traitées ?

Aucun nom ne sera écrit sur les formulaires de collecte de données de l'étude. De même, votre nom ne sera pas utilisé lorsque les informations seront saisies sur ordinateur dans la base de données électronique de l'étude. Un chiffre (code) sera utilisé à la place. Lorsqu'une information issue de votre dossier médical sera requise, le dossier médical ne sera consulté que par l'équipe médicale et l'équipe de recherche, sinon il sera conservé en toute sécurité dans un espace verrouillé. Votre nom ne sera jamais utilisé dans aucun des rapports ou communications relatifs à l'étude (y compris la publication des résultats). Les échantillons de sang et d'expectorations recueillis pour le suivi de routine et le traitement de votre maladie ne seront pas utilisés à d'autres fins. Votre formulaire de consentement sera conservé séparément et en toute sécurité.

Quel avantage ai-je à prendre part à cette recherche ?

Cette recherche nous aidera à développer à l'avenir de meilleurs régimes et algorithmes de traitement pour les patients atteints de tuberculose résistante aux médicaments et pourrait également vous aider au cours de votre traitement, cependant ce n'est pas une garantie. En/au *[nom du pays]* elle pourrait aider la communauté au sens large à avoir accès à un meilleur régime de traitement, mais encore une fois ce n'est pas une garantie.

Quels sont les effets secondaires possibles du régime de traitement de l'étude ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires, et chaque patient est différent. Vous serez contrôlé(e) par votre médecin à chaque visite pour dépister des effets secondaires éventuels, et traité(e) en conséquence. L'une des raisons pour lesquelles il vous sera demandé de faire des prises de sang et d'effectuer d'autres tests comme un électrocardiogramme (test pour le cœur) lors de vos visites est de permettre à votre médecin traitant de dépister tout effet secondaire possible lié au traitement. Vous pourrez ressentir des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et reflux gastrique. Vous pourrez aussi ressentir une faiblesse musculaire ou d'autres effets secondaires neurologiques, et avoir, entre autres, une éruption cutanée, une sécheresse des yeux, et une décoloration des expectorations ou de l'urine. Il est possible que le traitement court de la tuberculose multirésistante puisse aussi causer des problèmes que nous ne connaissons pas. Cependant, vous serez étroitement suivi(e) afin de détecter tout effet indésirable ou problème. Pour cela il est important de toujours parler à votre médecin des effets secondaires ou des problèmes que vous pourrez rencontrer.

Quels tests de suivi dois-je faire en prenant le traitement court de la tuberculose multirésistante ?

Vous aurez besoin des mêmes tests de suivi que tous les patients sous traitement de la tuberculose multirésistante ; il faut faire une première visite puis une visite après 2 semaines, ensuite il y a une visite tous les mois. Quelques tests supplémentaires vous seront demandés tels que prises de sang, tests de vision, tests du cœur (électrocardiogramme) afin d'assurer la surveillance d'effets défavorables possibles que le traitement pourrait causer. On vous apprendra à reconnaître les signes qui vous permettront de prendre la décision de consulter votre médecin si vous les observez.

Y a-t-il des risques liés à cette recherche ?

Toutes les différentes procédures seront exécutées dans le cadre du protocole médical recommandé. Il pourrait y avoir des risques liés à votre participation, mais toutes les mesures nécessaires seront prises et un suivi étroit sera effectué en conséquence par l'équipe médicale et l'équipe de recherche. Il y a un risque qu'avec ce traitement vous ne bénéficierez pas autant qu'avec le traitement standard utilisé dans votre pays, et il y a aussi un risque que votre traitement échoue. Dans ce cas, votre traitement sera ajusté en conséquence. Le risque d'échec du traitement existe également avec le traitement standard. Vous pourriez aussi subir, comme mentionné plus haut, des effets secondaires qui parfois peuvent être graves. Une surveillance étroite de vos effets secondaires sera faite régulièrement et à chaque visite pour être sûr que les signes soient détectés tôt et traités en conséquence.

Nous veillerons à ce que vos données restent confidentielles sans identification avec votre nom. Toutes les données sur papier liées à l'étude seront gardées dans un espace verrouillé et toutes les données saisies sur ordinateur seront protégées par un mot de passe. Dans tous les cas, toutes les informations relatives à l'étude ne seront accessibles qu'à l'équipe de l'étude.

Est-ce que j'ai le droit de refuser ou de me retirer ?

Vous n'avez pas à accepter de prendre part au traitement court si vous ne souhaitez pas le faire. À la place, vous pouvez prendre le traitement standard de la tuberculose résistante aux médicaments. Votre participation est entièrement volontaire et vous êtes libre de refuser de participer. Si vous dites non, il n'y aura aucun effet négatif pour vous, y compris pour les soins de santé maintenant ou à l'avenir. Vous êtes également libre de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, même si vous acceptez de prendre part maintenant. Le médecin traitant pourra également vous retirer de l'étude s'il juge que c'est nécessaire cliniquement ou à votre avantage. Si vous décidez de vous retirer de l'étude, les données vous concernant qui ont été recueillies jusqu'à votre retrait seront toujours utilisées pour l'analyse, sans identification de votre nom et uniquement aux fins de l'étude, si vous êtes d'accord. Après votre retrait, aucune autre analyse ne sera effectuée sur les échantillons que vous nous aurez fournis dans le cadre de l'étude.

Y a-t-il des coûts associés et est-ce que je serai payé(e) pour prendre part à cette étude ?

Les chercheurs doivent décider si un remboursement est donné aux patients

Vous serez remboursé(e) pour les coûts liés au transport que vous allez payer à chaque visite à l'unité médicale de la tuberculose à *[Insérer le nom de la clinique]* où vous devrez vous présenter au début du traitement et pour les autres visites médicales pour le contrôle et la collecte des médicaments.

Que faire si j'ai d'autres questions à propos de cette recherche à l'avenir ?

Si vous avez des questions de quelque nature que ce soit, vous pouvez contacter l'une des personnes suivantes : *[Compléter comme nécessaire]*

Vous recevrez une copie de cette fiche d'information et du formulaire de consentement signé à garder dans vos dossiers.

Partie II : Certificat d'assentiment

J'ai lu ces informations (ou les informations ont été lues pour moi). On a répondu à mes questions et je sais que je peux poser des questions plus tard.

J'accepte de prendre part à la recherche.

Seulement si l'enfant donne son assentiment :

Imprimer le nom de l'enfant : _____

Signature de l'enfant : _____

Date : _____
jour / mois / année

Déclaration du chercheur / de la personne enregistrant le consentement

J'ai lu avec exactitude la feuille d'information au participant potentiel, et j'ai fait de mon mieux pour que le participant comprenne le but, les procédures, les risques potentiels et les avantages de l'étude.

Je confirme que le participant a eu l'occasion de poser des questions à propos de l'étude, et que j'ai répondu correctement et au mieux de mes capacités à toutes les questions posées par le participant. Je confirme que la personne n'a pas été contrainte à donner son consentement, et que le consentement a été donné librement et volontairement.

Une copie de ce formulaire d'assentiment a été fournie au participant.

Imprimer le nom du chercheur / de la personne

enregistrant le consentement _____

Signature du chercheur / de la personne

enregistrant le consentement _____

Date _____

jour / mois / année

Copie fournie au participant _____ (paraphé par le chercheur)

Le parent ou tuteur a signé un consentement éclairé ___Oui ___Non _____ (paraphé par le chercheur)

Annexe 13. Formulaire de consentement pour le parent ou tuteur légal

Partie I : Fiche d'information

Titre de l'étude : Schémas thérapeutiques courts et entièrement par voie orale pour le traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) : évaluation de leur efficacité, innocuité, faisabilité, coût-efficacité et de leur impact sur la qualité de vie des patients en/au (*nom du pays*)

Co-chercheurs principaux (PI) : *[Compléter comme nécessaire]*

Adresse du site : *[Compléter comme nécessaire]*

Numéro de contact : *[Compléter comme nécessaire]*

Madame / Monsieur,

Votre enfant a été invité(e) à participer à une étude de recherche parce qu'il / elle a reçu le diagnostic d'une tuberculose résistante aux médicaments, une maladie grave avec des options de traitement difficiles. Prenez le temps de lire les toutes informations présentées ici, elles vous expliquent les détails de cette étude. N'hésitez pas à nous poser des questions sur toutes les parties de l'étude que vous ne comprenez pas. Il est très important que vous soyez pleinement satisfait(e), que vous compreniez bien ce que cette recherche implique et comment vous et votre enfant pouvez en faire partie. Votre participation est **entièrement volontaire** et vous êtes **libre de refuser de participer**. Si vous dites non, il n'y aura aucun effet négatif pour votre enfant ou pour la qualité des soins qu'il / elle recevra, y compris les soins de santé maintenant ou à l'avenir. Si vous dites oui, vous serez aussi **libre de retirer votre enfant de l'étude à tout moment** sans avoir à donner de raisons.

L'approbation éthique de cette étude a été obtenue de *[Compléter comme nécessaire]* et de *[Compléter comme nécessaire]*. Cette étude sera menée conformément aux lignes directrices et aux principes éthiques de la Déclaration internationale d'Helsinki, ainsi que des directives éthiques locales.

De quoi s'agit-il dans cette étude ?

La tuberculose résistante aux médicaments est une maladie difficile à traiter. Le traitement dure généralement 20 à 24 mois, et il comprend une injection quotidienne pendant 8 mois qui a des taux élevés d'effets indésirables et n'a pas une bonne proportion de résultats favorables. Un traitement plus court (9 à 11 mois), sans injection et utilisant des médicaments nouveaux ou réorientés comme la bédaquiline peut fournir de meilleurs résultats de traitement et un taux plus faible d'événements indésirables.

Pourquoi mon enfant est-il / elle invité(e) à participer ?

Votre enfant a été sélectionné(e) pour participer à cette étude parce qu'il / elle a reçu un diagnostic de tuberculose résistante ou multirésistante et qu'il / elle est admissible pour être soigné(e) par le traitement de courte durée sans injection.

Qu'arrivera-t-il à mon enfant s'il / elle participe à cette étude ?

Si vous acceptez que votre enfant fasse partie de l'étude, vous signerez un formulaire de consentement et un numéro d'identification sera attribué à votre enfant. Différentes informations recueillies par l'équipe médicale dans le cadre des soins courants seront enregistrées dans une base

de données qui sera analysée tout au long de l'étude et à la fin de la période d'étude. Ces informations incluent des données démographiques telles que l'âge et le sexe de votre enfant, et des informations cliniques sur la maladie, l'examen clinique, le traitement et ses effets, ainsi que les résultats de laboratoire et autres résultats d'examens associés. Aucune des informations contenues dans la base de données ne sera identifiée avec le nom de votre enfant, mais seulement avec le code qui lui sera attribué si vous acceptez qu'il / elle participe, ceci afin de préserver la confidentialité. Si fournir certaines informations de nature sensible sur votre enfant vous gêne, n'hésitez pas à en parler avec l'équipe médicale.

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, il / elle sera affecté(e) à un régime de traitement court et avec des médicaments à prendre uniquement par voie orale. Le traitement durera 9 à 12 mois. Le traitement sera mis à la disposition de votre enfant avec observation directe et il / elle sera accompagné(e) tout au long de son traitement par une personne de soutien au traitement qui l'aidera à prendre ses médicaments. Le traitement de la tuberculose de votre enfant consistera *en 7 médicaments dispensés pendant 4 à 6 mois, puis avec 5 médicaments dispensés pendant 5 mois [compléter et adapter selon le cas]*.

Comme il y a une possibilité que la maladie réapparaisse après le traitement, il sera aussi demandé à votre enfant de venir consulter pour des *visites médicales de suivi à 6 et à 12 mois après la fin du traitement [compléter et adapter selon le cas]*. Cela permettra de dépister une éventuelle récurrence de la maladie et des mesures cliniques appropriées seront prises par l'équipe médicale en fonction des résultats.

Que doit faire mon enfant ?

Il n'y a pas de différence pour votre enfant en ce qui concerne les soins cliniques qu'il / elle recevra. Votre enfant doit venir à la clinique pour des consultations médicales et pour recevoir les médicaments selon le protocole du traitement. Les visites à la clinique et les tests que votre enfant fera dans le cadre de cette étude seront des formalités qu'il / elle aurait à faire de toute façon dans le cadre du suivi régulier qui est normalement nécessaire pour les patients atteints de tuberculose multi-résistante. Des tests supplémentaires pourront être faits dans le cadre de cette étude lors des visites médicales nécessitant quelques échantillons additionnels d'expectorations de la part de votre enfant.

Comment les données que nous collectons vont-elles être traitées ?

Aucun nom ne sera écrit sur les formulaires de collecte de données de l'étude. De même, le nom de votre enfant ne sera pas utilisé lorsque les informations seront saisies sur ordinateur dans la base de données électronique de l'étude. Un chiffre (code) sera utilisé à la place. Lorsqu'une information issue de du dossier médical de votre enfant sera requise, le dossier médical ne sera consulté que par l'équipe médicale et l'équipe de recherche, sinon il sera conservé en toute sécurité dans un espace verrouillé. Le nom de votre enfant ne sera jamais utilisé dans aucun des rapports ou communications relatifs à l'étude (y compris la publication des résultats). Les échantillons de sang et d'expectorations recueillis pour le suivi de routine et le traitement de votre maladie ne seront pas utilisés à d'autres fins. Le formulaire de consentement sera conservé séparément et en toute sécurité.

Quel avantage aura mon enfant à prendre part à cette recherche ?

Cette recherche nous aidera à développer à l'avenir de meilleurs régimes et algorithmes de traitement pour les patients atteints de tuberculose résistante aux médicaments et pourrait également aider votre enfant au cours de son traitement, cependant ce n'est pas une garantie. En/au *[nom du pays]* elle pourrait aider la communauté au sens large à avoir accès à un meilleur régime de traitement, mais encore une fois ce n'est pas une garantie.

Quels sont les effets secondaires possibles du régime de traitement de l'étude ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires, et chaque patient est différent. Votre enfant sera contrôlé(e) par son médecin à chaque visite pour dépister des effets secondaires éventuels, et traité(e) en conséquence. L'une des raisons pour lesquelles il sera demandé à votre enfant de faire des prises de sang et d'effectuer d'autres tests comme un électrocardiogramme (test pour le cœur) lors de ses visites est de permettre à son médecin traitant de dépister tout effet secondaire possible lié au traitement. Votre enfant pourrait ressentir des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et reflux gastrique. Il / elle pourrait aussi ressentir une faiblesse musculaire ou d'autres effets secondaires neurologiques, et avoir, entre autres, une éruption cutanée, une sécheresse des yeux, et une décoloration des expectorations ou de l'urine. Il est possible que le traitement court de la tuberculose multirésistante puisse aussi causer des problèmes que nous ne connaissons pas. Cependant, votre enfant sera étroitement suivi(e) afin de détecter tout effet indésirable ou problème. Pour cela il sera important de toujours parler à son prestataire de soins (ou docteur) des effets secondaires ou des problèmes que votre enfant pourra rencontrer.

Quels tests de suivi mon enfant a-t-il / elle besoin de faire en prenant le traitement court de la tuberculose multirésistante ?

Votre enfant aura besoin des mêmes tests de suivi que tous les patients sous traitement de la tuberculose multirésistante ; il faut faire une première visite puis une visite après 2 semaines, ensuite il y a une visite tous les mois. Quelques tests supplémentaires seront demandés tels que prises de sang, tests de vision, tests du cœur (électrocardiogramme) afin d'assurer la surveillance d'effets défavorables possibles que le traitement pourrait causer. On vous apprendra à reconnaître les signes qui vous permettront de prendre la décision de consulter le médecin si vous les observez chez votre enfant.

Y a-t-il des risques liés à cette recherche ?

Toutes les différentes procédures seront exécutées dans le cadre du protocole médical recommandé. Il pourrait y avoir des risques liés à la participation de votre enfant, mais toutes les mesures nécessaires seront prises et un suivi étroit sera effectué en conséquence par l'équipe médicale et l'équipe de recherche.

Vous devez savoir qu'il n'y a que peu d'informations sur l'innocuité des médicaments qui seront donnés à votre enfant pour leur utilisation chez les enfants. Il n'y a pas non plus de preuves qu'ils soient nocifs. Il y a aussi peu d'informations sur l'innocuité des médicaments utilisés comme standard de soins dans votre pays pour leur utilisation chez les enfants.

Il y a un risque qu'avec ce traitement votre enfant ne bénéficiera pas autant qu'avec le traitement standard utilisé dans votre pays, et il y a aussi un risque que votre traitement échoue. Dans ce cas, le traitement de votre enfant sera ajusté en conséquence. Le risque d'échec du traitement existe également avec le traitement standard. Votre enfant pourra aussi subir, comme mentionné plus haut, des effets secondaires qui parfois peuvent être graves. Une surveillance étroite des effets secondaires sera faite régulièrement et à chaque visite pour être sûr que les signes soient détectés tôt et traités en conséquence. Nous veillerons à ce que les données concernant votre enfant restent confidentielles sans identification du nom de votre enfant. Toutes les données sur papier liées à l'étude seront gardées dans un espace verrouillé et toutes les données saisies sur ordinateur seront protégées par un mot de passe. Dans tous les cas, toutes les informations relatives à l'étude ne seront accessibles qu'à l'équipe de l'étude.

Est-ce que j'ai le droit de refuser ou de retirer la participation de mon enfant à cette étude ?

Vous n'avez pas à accepter que votre enfant prenne part au traitement court si vous ne souhaitez pas le faire. À la place, votre enfant peut prendre le traitement standard de la tuberculose résistante aux médicaments. La participation de votre enfant est entièrement volontaire. Si vous dites non, il n'y aura aucun effet négatif pour votre enfant. Vous êtes également libre de retirer votre enfant de l'étude à

n'importe quel moment, même si vous acceptez qu'il / elle prenne part maintenant. Le médecin traitant pourra également retirer votre enfant de l'étude s'il juge que c'est nécessaire cliniquement. Si vous décidez de retirer votre enfant de l'étude, les données qui ont été recueillies jusqu'au retrait seront toujours utilisées pour l'analyse, sans identification du nom de votre enfant et uniquement aux fins de l'étude, si vous êtes d'accord. Après le retrait de votre enfant, aucune autre analyse ne sera effectuée sur les échantillons qui auront été fournis dans le cadre de l'étude.

Y a-t-il des coûts associés et est-ce que mon enfant sera payé(e) pour prendre part à cette étude ?

Les chercheurs doivent décider si un remboursement est donné aux patients

Vous serez remboursé(e) pour les coûts de transport pour amener votre enfant à l'unité médicale de la tuberculose à *[Insérer le nom de la clinique]* où vous devrez vous présenter au début du traitement et pour les autres visites médicales pour le contrôle et la collecte des médicaments.

Que faire si j'ai d'autres questions à propos de cette recherche à l'avenir ?

Si vous avez des questions de quelque nature que ce soit, vous pouvez contacter l'une des personnes suivantes : *[Compléter comme nécessaire]*

Vous recevrez une copie de cette fiche d'information et du formulaire de consentement signé à garder dans vos dossiers.

Partie II : Certificat de consentement

On m'a demandé de donner mon consentement pour que ma fille / mon fils participe à cette étude de recherche. Je m'engage à effectuer un entretien en son nom. J'ai lu les informations ci-dessus, ou bien elles ont été lues pour moi. J'ai eu l'occasion de poser des questions à ce sujet, et on a répondu à ma satisfaction aux questions que j'ai posées. Je consens volontairement à ce que mon enfant prenne part à cette étude en tant que participant et à ce que je réponde aux questions en son nom.

Imprimer le nom du parent ou tuteur légal

Signature / empreinte du pouce du parent ou tuteur

Date

jour / mois / année

Témoin

J'ai été témoin de la lecture exacte du formulaire de consentement au parent ou tuteur légal du participant potentiel, et la personne a eu l'occasion de poser des questions. Je confirme que la personne a donné son consentement librement.

Imprimer le nom du témoin

Signature

Date

jour / mois / année

Déclaration du chercheur / de la personne enregistrant le consentement

J'ai lu avec exactitude la feuille d'information au parent / tuteur légal du participant potentiel, et j'ai fait de mon mieux pour que la personne comprenne le but, les procédures, les risques potentiels et les avantages de l'étude.

Je confirme que la personne a eu l'occasion de poser des questions à propos de l'étude, et que j'ai répondu correctement et au mieux de mes capacités à toutes les questions posées par le participant. Je confirme que la personne n'a pas été contrainte à donner son consentement, et que le consentement a été donné librement et volontairement.

Une copie de cette fiche d'information a été fournie au participant.

**Imprimer le nom du chercheur / de la personne
enregistrant le consentement**

**Signature du chercheur / de la personne
enregistrant le consentement**

Date

jour / mois / année