

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA
PERSONNE HUMAINE PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

**Étude multicentrique, randomisée, évaluant l'intérêt du traitement
antituberculeux au cours de l'uvéite antérieure récidivante**

URBA: Uvéites Récidivantes: Bénéfice des Antituberculeux

Version N°2 du 04/04/2019

Code projet: P160912J/ N° EUDRACT:2018-001620-19

Investigateur coordonnateur : **Dr Georges Sélim TRAD, MD-PHD**

Service de médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré
Boulogne-Billancourt
Tél: 01 49 09 56 42
Courriel: salim.trad@aphp.fr

Responsable scientifique : **Pr Bahram BODAGHI**

national de référence des uvéites
Département d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Tel: 01 42 16 37 28
Email: bahram.bodaghi@psl.aphp.fr

Promoteur :

AP-HP et par délégation, Délégation à la Recherche
Clinique et à l'Innovation (DRCI), Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
Réfèrent projet DRCI-Siège : Mme Emmanuelle de MAGONDEAU
Tel : 01 44 84 17 49
Email : e.de-magondeau@aphp.fr

Structure chargée

Unité de Recherche Clinique (URC)

du suivi de la recherche: du GH Saint Louis Lariboisière, site Saint Louis : Nabil RAKED
nabil.raked@univ-paris-diderot.fr

Réfèrent projet DRCI-URC :

Matthieu Resche-Rigon

Service de biostatistique et information médicale, Hôpital Saint Louis, Paris
Tél: 01 42 49 97 47
Email : matthieu.resche-rigon@univ-paris-diderot.fr

Structure chargée
du circuit pharmaceutique
de la recherche :

Département Essais Cliniques (DEC) AGEPS
7, rue du Fer à Moulin
75005 PARIS

Pharmacien: Dr Florence EMPANA

Chef de Projet : Elodie PERROT

Tél : 01 46 69 90 84 / 90 76

Courriel : florence.barat@aphp.fr / elodie.perrot@aphp.fr

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) ::
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain

Code de la Recherche:

Titre: **Étude multicentrique, randomisée, évaluant l'intérêt du traitement antituberculeux au cours de l'uvéite antérieure récidivante (URBA)**

Version N°2 du : 22/0/2019

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur:

Dr Georges Sélim TRAD, MD-PHD

Service de médecine Interne

Hôpital Ambroise paré

Boulogne-Billancourt

Courriel: salim.trad@aphp.fr

Date:/...../.....

Signature:

Le promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

Hôpital Saint Louis

1 avenue Claude Vellefaux

75010 PARIS

Date:/...../.....

Signature:

La recherche a reçu un avis favorable du CPP en date du et une autorisation de l'ANSM en date du

TABLE DES MATIÈRES

1	RÉSUMÉ SYNOPTIQUE	5
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	14
2.1	HYPOTHESE(S) DE LA RECHERCHE	14
2.2	DESCRIPTION DES CONNAISSANCES RELATIVES A LA PATHOLOGIE CONCERNEE	14
2.3	RESUME DES EXPERIMENTATIONS PRE CLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNES	15
2.4	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX	16
2.5	DENOMINATION ET DESCRIPTION DU OU DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	16
2.6	DESCRIPTION ET JUSTIFICATION DE LA POSOLOGIE, DE LA VOIE D'ADMINISTRATION, DU SCHEMA D'ADMINISTRATION ET DE LA DUREE DE TRAITEMENT.....	17
2.7	RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	17
3	OBJECTIFS	19
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL	19
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	19
3.3	OBJECTIFS DE L'ETUDE ANCILLAIRE.....	19
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	19
4.1	ENONCE PRECIS DES CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX ET SECONDAIRES.....	19
4.2	DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	24
5	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	29
5.1	VISITE DE SELECTION	29
5.2	VISITE D'INCLUSION /RANDOMISATION	30
5.3	VISITES DE SUIVI DE LA RECHERCHE.....	32
5.4	VISITE DE FIN DE SUIVI.....	35
5.5	DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES, DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE LA RECHERCHE	36
5.6	TABLEAU RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE	36
5.7	DISTINCTION SOIN-RECHERCHE	38
5.8	SURCOUTS LIES A LA RECHERCHE	39
5.9	COLLECTION BIOLOGIQUE.....	39
5.10	REGLES D'ARRET	42
6	CRITERES D'ELIGIBILITE	48
6.1	CRITERES D'INCLUSION	48
6.2	CRITERES DE NON INCLUSION	49
6.3	MODALITES DE RECRUTEMENT	50
7	TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	52
7.1	DESCRIPTION DU OU DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	52
7.2	DESCRIPTION DU OU DES TRAITEMENTS AUXILIAIRES (MEDICAMENTS NECESSAIRES A LA REALISATION DE LA RECHERCHE)	54
7.3	DESCRIPTION DES ELEMENTS DE TRAÇABILITE QUI ACCOMPAGNENT LE OU LES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	54
7.4	TRAITEMENTS (MEDICAMENTEUX, AUXILIAIRES, CHIRURGICAUX) AUTORISES ET INTERDITS	55
7.5	METHODES DE SUIVI DE L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT EXPERIMENTAL	56
8	COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE	57
8.1	COMITE SCIENTIFIQUE	57
8.2	COMITE DE PILOTAGE	57
9	EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE	58
9.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE	58
9.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE	58
9.3	PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....	59

10	GESTION DES DONNEES	68
10.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	68
10.2	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE.....	68
10.3	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	69
10.4	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES	70
10.5	PROPRIETE DES DONNEES	72
11	ASPECTS STATISTIQUES	72
11.1	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES	72
11.2	HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES DE L'ESSAI COMPARATIF RANDOMISE, LE CALCUL EST BASE SUR UNE HYPOTHESE DE DIFFERENCE DU CRITERE PRINCIPAL D'EVALUATION ENTRE LES DEUX GROUPES, ET EST FONCTION DES RISQUES ALPHA ET BETA CONSENTIS ET DE LA FORMULATION UNI OU BILATERALE.....	73
11.3	PRECISER SI DES SUJETS SORTIS PREMATUREMENT SERONT REMPLACES ET DANS QUELLE PROPORTION.	74
11.4	DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU	74
11.5	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES.....	74
12	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	74
12.1	ORGANISATION GENERALE.....	74
12.2	CONTROLE DE QUALITE	75
12.3	CAHIER D'OBSERVATION: CRF ELECTRONIQUE	75
12.4	GESTION DES NON CONFORMITES.....	76
12.5	AUDIT / INSPECTIONS	76
12.6	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL.....	76
9.4	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITE DU PHARMACIEN	77
13	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX	77
13.1	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	77
13.2	INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT	78
13.3	INDEMNISATION DES SUJETS	78
13.4	OBLIGATIONS LEGALES.....	78
13.5	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP.....	78
13.6	DEMANDE D'AUTORISATION A L'ANSM.....	79
13.7	ENGAGEMENT DE CONFORMITE A LA « METHODOLOGIE DE REFERENCE » MR 001	79
13.8	MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE.....	79
13.9	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE.....	79
14	FINANCEMENT ET ASSURANCE	80
14.1	SOURCE DE FINANCEMENT.....	80
14.2	ASSURANCE.....	80
15	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	80
15.1	MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP	80
15.2	MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT	81
15.3	MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT.....	81
16	BIBLIOGRAPHIE	81
17	LISTE DES ADDENDA	84
17.1	LISTE DES INVESTIGATEURS.....	84
17.2	FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (ANNEXE 1)	85
17.3	AJOUTER LE RCP OU LA BROCHURE INVESTIGATEUR	85
17.4	ÉVALUATION OPHTALMOLOGIQUE	85

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	Étude multicentrique, randomisée, évaluant l'intérêt du traitement antituberculeux au cours de l'uvéite antérieure récidivante
Acronyme	URBA (Uvéites Récidivantes : Bénéfice des Antituberculeux)
Investigateur coordonnateur	Dr Georges Sélim TRAD Service de médecine Interne Hôpital Ambroise paré 92100 Boulogne-Billancourt Courriel: salim.trad@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Les uvéites représentent 15% des causes de cécité légale. Le diagnostic étiologique des uvéites est difficile en raison du faible rendement des biopsies et des ponctions de chambre antérieure. A l'issue d'un bilan orienté par la typologie de l'uvéite, une situation clinique est fréquemment rencontrée : l'uvéite idiopathique avec un test Quantiféron (QFN) positif témoignant d'un contact ancien ou récent avec la tuberculose. La tuberculose oculaire a souvent comme particularité une réponse partielle et transitoire à la corticothérapie (locale ou générale), en raison de phénomènes d'hypersensibilité prépondérants et du faible inoculum. C'est pourquoi, un traitement antituberculeux est recommandé pour les uvéites postérieures idiopathiques avec QFN positif. Ce traitement de 6-9 mois a montré, en association à la corticothérapie systémique, son efficacité sur l'inflammation oculaire et la fréquence des récides.</p> <p>Pour les uvéites antérieures avec QFN positif, il n'existe pas, dans les pays à faible endémie, d'étude ou de recommandation sur l'indication des antituberculeux et les pratiques sont variables.</p> <p>Les uvéites antérieures tuberculeuses se distinguent par des récides fréquentes à l'arrêt de la corticothérapie locale et un passage à la chronicité qui expose à la survenue de synéchies irido-cristalliniennes et mettent en jeu le pronostic fonctionnel de l'œil [1]. D'où l'importance d'optimiser la prise en charge des uvéites antérieures récidivantes.</p> <p>Une étude indienne rétrospective portant sur 131 patients atteints d'uvéite antérieure avec intradermoréaction à la tuberculine positive a montré une diminution du taux de récidence de 54% à 22% en cas d'adjonction d'un traitement antituberculeux à la corticothérapie locale. Ces résultats très encourageants ne peuvent conduire immédiatement à des recommandations. Ils doivent préalablement être confirmés dans des pays à faible endémie, et par des études prospectives et contrôlées évaluant le bénéfice mais aussi la sécurité d'un traitement antituberculeux prolongé.</p>
Hypothèse de l'étude	Nous faisons l'hypothèse qu'un traitement antituberculeux de 6 mois diminuerait le passage à la chronicité et les

	récidives des uvéites antérieures récidivantes idiopathiques à QFN positif.
Type d'essai	Étude multicentrique, randomisée, ouverte* en deux bras parallèles. (*étude en aveugle impossible en raison de la coloration orange des urines et des larmes sous rifampicine)
Objectif et critère d'évaluation principal	<p><u>Objectif</u>: Evaluer chez les adultes atteints d'uvéite antérieure récidivante avec test au QFN positif, l'efficacité d'un traitement antituberculeux de 6 mois - en "add-on" d'une corticothérapie locale seule - sur la guérison de l'inflammation oculaire et l'absence de récurrence pendant le suivi.</p> <p><u>Critère</u>: Guérison de l'uvéite antérieure à 3 mois <u>et</u> absence de récurrence à 18 mois de suivi définissant le succès. L'intensité de l'inflammation oculaire est graduée selon les critères du SUN (score du Tyndall cellulaire et du "Flare" de l'humeur aqueuse) L'échec est donc défini par la non guérison à 3 mois de l'uvéite antérieure ou la récurrence à 18 mois.</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<p><u>Objectifs</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) évaluer la sécurité et la tolérance de la quadrithérapie Isoniazide/Rifampicine/Ethambutol/Pyrazinamide. 2) évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux sur la fréquence des épisodes d'uvéite antérieure et sur l'intensité de l'inflammation oculaire. 3) évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux pour prévenir les complications des uvéites antérieures. <p><u>Critères</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Effets indésirables et effets indésirables graves. Fréquence des patients ayant développé à 6 mois <ul style="list-style-type: none"> ° une neutropénie (PNN<1000/mm³) ° une hépatite (ALAT>3N) avec signes cliniques ° une hépatite sévère (ALAT>5N) ° une allergie cutanée modérée ou sévère ° une névrite ou atrophie optique ° une insuffisance rénale aiguë ° une neuropathie périphérique ° autres effets indésirables 2) l'efficacité du traitement: <ol style="list-style-type: none"> 2.1) Fréquence des récurrences entre M3 et M18 <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence des échecs à 12 mois post-traitement - Incidence cumulée des épisodes d'inflammation oculaire - Nombre cumulé des épisodes d'uvéite antérieure 2.2) Intensité de l'inflammation <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score de Tyndall - Variation du score de Flare 3) Complications de l'uvéite antérieure: fréquence des patients ayant développé ou aggravé pendant le suivi (à 18 mois): <ul style="list-style-type: none"> - une baisse d'acuité visuelle - des synéchies irido-cristalliniennes.

	<ul style="list-style-type: none"> - un glaucome - une cataracte <p>Recueil des données à M3, M6, M12, M15 et M18</p>
Schéma expérimental	<p><u>Inclusion:</u> L'inclusion concerne les uvéites antérieures récidivantes ou chroniques en poussée avec test QFN positif. La durée d'inclusion est de 24 mois.</p> <p><u>Randomisation:</u> Les patients sont randomisés en deux groupes de taille équilibrée. La randomisation sera stratifiée sur le score de Tyndall cellulaire ou Flare >2+ et score de Tyndall cellulaire et Flare ≤ 2+ et le centre. Le traitement débute à l'inclusion après randomisation.</p> <p>Groupe contrôle avec "Corticothérapie locale seule", associée aux traitements symptomatiques. La corticothérapie locale comprend de la Dexaméthasone (collyre) à dose d'attaque pendant une semaine (4 à 6 gouttes/j maximum et si inflammation sévère 1 goutte/heure) puis en décroissance progressive sur 3 semaines puis par de la fluorométholone (2 mois maximum). A partir de 4 semaines la corticothérapie locale peut être arrêtée si l'uvéite antérieure est inactive (score de SUN=0). Les modalités de la décroissance de la corticothérapie locale sont laissées au libre arbitre des ophtalmologues.</p> <p>Groupe expérimental avec "Traitement antituberculeux en add-on de la corticothérapie locale" correspondant à une quadrithérapie (Isoniazide / Rifampicine / Ethambutol / Pyrazinamide) antituberculeuse pendant 2 mois puis à une bithérapie (Isoniazide / Rifampicine) pendant 4 mois et un traitement local similaire au groupe contrôle.</p> <p><u>Durée de suivi:</u> 18 mois pour les deux groupes.</p> <p><u>Évaluation:</u> inflammation oculaire à 3 mois (O/N) et récides durant le suivi (O/N). Toute persistance de l'inflammation oculaire à 3 mois et/ou récive(s) pendant le suivi est considérée comme un échec.</p> <p><u>Visites de suivi:</u> Une consultation par le binôme Interniste/ophtalmologue est prévue à J15. Les visites suivantes se feront à M1, M2, M3, M6, M12, M15 et M18.</p> <p><u>Arrêt prématuré du traitement expérimental:</u> En cas de persistance de l'inflammation oculaire à 3 mois ou de récive pendant le suivi de l'étude, les patients seront revus en urgence et bénéficieront d'un traitement adapté à la sévérité de leur inflammation oculaire. Pour les patients du groupe « contrôle » un traitement antituberculeux sera initié. Ces patients seront considérés en échec et l'ensemble des patients seront analysés dans leur bras de randomisation (en intention de traiter).</p> <p><u>Analyse:</u> L'analyse sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter; tout sujet participera donc à l'analyse dans le bras que lui a attribué la randomisation. Les sujets non évalués à M18 (perdu de vue) et n'ayant pas rechuté à leur dernier suivi participeront à l'analyse basée sur des méthodes pour données censurées.</p>

Population concernée	Adultes atteints d'uvéïte antérieure récidivante. Cf. critères inclusions et d'exclusions.
Critères d'inclusion	<p><i>Critères relatifs à la population étudiée</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Age ≥ 18 ans. 2. Pour les femmes en âge de procréer (sauf si confirmé post-ménopausée ou stérile), βHCG négatifs. 3. Pour les sujets en âge de procréer, la volonté d'utiliser des mesures contraceptives adéquates pour éviter que le sujet ou le partenaire du sujet soit enceinte pendant les 6 premiers mois de l'étude en cas de randomisation dans le groupe expérimental. <p><i>Critères nosologiques (définissant le diagnostic de la pathologie)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Uvéïte Antérieure Récidivante (≥ 2 épisodes d'inflammation oculaire dans les 2 ans précédant l'inclusion avec intervalle d'accalmie d'au moins 3 mois entre les inflammations oculaires. Les patients peuvent être inclus dans l'étude lors de leur 2^{ème} épisode d'inflammation oculaire) ou Uvéïte Antérieure chronique (persistance de l'inflammation oculaire = réponse partielle après 3 mois de traitement local bien conduit). 5. Test au Quantiferon (QFN) positif réalisé après le 1er épisode d'inflammation oculaire (tests acceptés : Quantiferon-TB-Gold, Quantiferon-TB-Gold in tube ou Quantiferon plus) avec un seuil ≥ 1 UI/ml ou associé à un test ELISPOT positif si le taux du QFN est compris entre 0,7 et 1UI/l [6, 20, 23]. 6. Absence d'autre étiologie pouvant expliquer l'uvéïte antérieure lors des investigations étiologiques <ol style="list-style-type: none"> a. Sérologie des virus du groupe herpes (HSV, VZV) négative ou immunité ancienne (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire). b. TPHA, VDRL négatifs (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire). c. Sérologies VIH, VHB et VHC, négatifs (réalisées dans les 3 mois précédant l'inclusion). d. Sérologie de Lyme négative (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire) ou interrogatoire non en faveur e. HLA B27 négatif (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire) si uvéïte récidivante ou non granulomateuse f. PCR négatives des virus du groupe Herpes, <i>Toxoplasma gondii</i> et <i>Mycobacterium tuberculosis</i> réalisées si inflammation sévère (Tyndall cellulaire et/ou Flare >2+) et/ou synéchies irido-cristalliniennes importantes au cours d'une ponction de chambre antérieure. g. Imagerie pulmonaire (réalisée dans le mois précédant l'inclusion) (radiographie ou TDM thoracique laissé à l'appréciation du clinicien) non contributive. <p>Remarque: Le caractère non granulomateux de l'uvéïte antérieure à l'examen n'est pas un critère d'exclusion.</p> <p><i>Critères de gravité et d'évolutivité de la pathologie</i></p>

	<p>7. Si score de sévérité à 4+ (Tyndall cellulaire et/ou Flare de l'humeur aqueuse) Avis d'experts requis (binôme interniste/ophtalmologue) : avec absence d'indication à initier un traitement antituberculeux sans délai.</p> <p><i>Critères relatifs à la réglementation</i></p> <p>8. Signature du consentement éclairé de participation à l'étude.</p> <p>9. Affiliation à un régime de sécurité sociale</p>
Critères de non inclusion	<p><i>Critères relatifs aux pathologies associées entraînant des risques particuliers:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Poids strictement inférieur à 50 Kg 2. Poids strictement supérieur à 185 kg 3. Antécédent de cancer 5 ans avant l'inclusion (en dehors des cancers du col utérin in situ ou des carcinomes baso ou spinocellulaire non métastatiques) ou hémopathie maligne évolutive. <p>-</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Insuffisance hépatique ou ALAT > 3N ou insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min). 5. Neutropénie < 1000/mm³, Thrombopénie < 50.000/mm³, Hémoglobine < 8g/dL 6. Tuberculose pulmonaire ou viscérale active. 7. Les uvéites postérieures et intermédiaires associées (indication à une corticothérapie par voie générale quasi constante, et de facto contre-indication à un bras témoin sans traitement antituberculeux). 8. Patient monoptalme 9. Intervention avec anesthésie générale pendant les 6 premiers mois <p><i>Critères relatifs aux contre-indications liées aux stratégies de l'étude</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Présentation clinique d'uvéite antérieure aiguë « type HLA B27 ». 11. ATCD de tuberculose traitée. 12. Corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseurs reçus dans les 3 mois avant le jour d'inclusion. 13. Corticothérapie par voie locale reçue pour une durée supérieure à 15 jours dans les 2 mois précédant l'inclusion. <p><i>Critères relatifs aux contre-indications des antituberculeux:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 14. Hypersensibilité à la famille des rifamycines, à l'isoniazide, au pyrazinamide et à l'ethambutol connue ou à l'un des excipients présents dans les médicaments de cet essai (présence notamment d'excipient à effet notoire : saccharose, sodium) 15. Hypersensibilité connue au fluorométholone ou à l'un des

	<p>excipients notamment au chlorure de benzalkonium.</p> <p>16. Hypersensibilité connue au phosphate de dexaméthasone ou à l'un des excipients</p> <p>17. Hypersensibilité connue au tropicamide, à l'atropine ou ses dérivés,</p> <p>18. Hypersensibilité connue à la phényléphrine, au thiomersal,</p> <p>19. Antécédent de Névrite optique.</p> <p>20. Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).</p> <p>21. Association avec le praziquantel, le voriconazole, qui ne peut être interrompu pour l'étude de recherche clinique.</p> <p>22. Porphyries connue.</p> <p>23. Patient sous Valaciclovir</p> <p>24. Sujets hyperuricémiques avec atteinte articulaire symptomatique</p> <p><i>Critères relatifs aux contre-indications oculaires</i></p> <p>25. Infections oculaires non contrôlées par un traitement antiinfectieux, telles que:</p> <ul style="list-style-type: none"> o les infections bactériennes purulentes aiguës, y compris les infections à Pseudomonas et à mycobactéries, o les infections fongiques, o les kératites épithéliales dues au virus Herpes simplex (kératite dendritique), au virus de la vaccine, au virus varicelle zona et à la plupart des autres infections virales de la cornée et de la conjonctive, o kératite amibienne, <p>26. Perforation, ulcération et lésion de la cornée associées à une réépithélialisation incomplète</p> <p>27. Hypertension oculaire connue provoquée par les glucocorticoïdes, risque de glaucome par fermeture de l'angle,</p> <p><i>Critères relatifs aux populations protégées</i></p> <p>28. Grossesse ou allaitement.</p> <p>29. - Trouble psychiatrique et/ou patient(e) sous tutelle.</p>
<p>Traitement(s) à l'essai</p>	<p>Traitement de l'inflammation oculaire par "traitement antituberculeux en "add-on" de la corticothérapie locale" comprenant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RIFATER® (Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide) + Ethambutol (13.5-20 mg/kg/j) pendant 2 mois puis RIFINAH® (Isoniazide + Rifampicine) pendant 4 mois - associé à un traitement similaire au groupe témoin.
<p>Traitement de référence</p>	<p>Traitement de l'inflammation oculaire par "Corticothérapie locale seule" comprenant:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dexamethasone (DEXAFREE® collyre) à dose d'attaque pendant une semaine (4 à 6 gouttes/j maximum et si inflammation sévère 1 goutte/heure) puis décroissance et arrêt sur 3 semaines, avec relais par fluorométholone (Flucon®) pendant 2 mois maximum. Les modalités de la décroissance de la corticothérapie locale sont laissées au libre

	<p>arbitre des ophtalmologues. Durée totale maximale de 3 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mydriatiques (tropicamide) 1gx3/j si nécessaire. -Neosynéphrine 5% si synéchies. -Atropine (Alcon 0,3%) si douleurs.
Autres actes ajoutés par la recherche	<p>Prélèvements sanguins à l'inclusion (J0) et à 3 mois en prévision d'une étude ancillaire immunologique pour analyse du profil inflammatoire par dosage des cytokines sériques. Cette étude sera financée ultérieurement.</p> <p>Dans le cadre de la recherche, les échantillons (sérothèques et PBMC) issus des prélèvements réalisés à J0 et M3 feront l'objet d'une collection biologique ainsi qu'un échantillon oculaire de 40-50µl, prélevé dans le cadre des soins par ponction de chambre antérieure (si l'uvéite est sévère avec un critère de SUN ≥2) et qui sera requalifié pour la recherche suite à l'inclusion.</p>
Risques et contraintes ajoutés par la recherche	<p>Les risques sont ceux liés à la prise des 4 antibiotiques contenus dans le traitement antituberculeux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit principalement d'effets indésirables mineurs à type de troubles digestifs (gastralgie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), perturbation modérée asymptomatique du bilan hépatique (ALAT), céphalées, asthénie, arthralgies, rash cutanée mineur (vu dans 1 à 5 % pour la Rifampicine). - Rarement un effet secondaire grave peut être observé et qui nécessitera l'interruption du traitement. Il peut s'agir d'une hépatite avec signes cliniques ou perturbation importante du bilan hépatique clinique (vu dans 2 à 5 % des cas et réversible à l'arrêt du traitement), d'une réaction d'hypersensibilité sévère (rash généralisée...) (vu dans <1% pour l'Isoniazide et réversible à l'arrêt du traitement), syndrome pseudo-lupique (vu dans <1% pour l'Isoniazide), d'une neuropathie périphérique vu dans 0,2 % pour l'Isoniazide), d'une neutropénie sévère (PNN<1000/mm3) très rare liée à l'Isoniazide, d'insuffisance rénale aiguë (exceptionnellement rapportée sous Rifampicine), d'une encéphalopathie toxique (exceptionnellement rapportée sous Isoniazide) et d'une névrite ou atrophie optique secondaire à l'ethambutol (3%) ou plus rarement à l'isoniazide et dont les premiers symptômes sont une perturbation de la vision des couleurs ce qui justifie la surveillance par un test de vision des couleurs et un champ visuel. <p>Les risques liés aux prélèvements sanguins supplémentaires sont des douleurs, des ecchymoses (des « bleus »), des saignements, des infections ou des malaises en règle générale sans gravité. Tout sera fait pour réduire au maximum la gêne que cela pourrait vous causer.</p>
Déroulement pratique	<p>Visite de Sélection : Les patients sont vus initialement en ophtalmologie pour une uvéite antérieure récidivante ou chronique en poussée. L'ophtalmologue réalise le bilan étiologique validé par les bonnes pratiques médicales (celui-ci est détaillé dans les critères d'inclusions). La ponction de chambre antérieure est réalisée au libre arbitre de l'ophtalmologue mais sera systématique en cas de score de</p>

	<p>Tyndall cellulaire et/ou Flare >2+ et/ou synéchies irido-crystalliniennes importantes. Un prélèvement de 40-50µl sera effectué conjointement aux analyses étiologiques. Il sera requalifié en prélèvement recherche si le patient est inclus dans l'étude.</p> <p>Le traitement local par corticothérapie seul et les mesures symptomatiques peuvent être initiés sans délai dès la visite de sélection.</p> <p>Visite d'inclusion : Si le patient est éligible, l'inclusion et la randomisation (à l'aide d'un site web dédié et sécurisé) se font immédiatement avec signature du consentement éclairé avec le médecin interniste. Un délai de 15 jours est autorisé entre la visite de sélection et l'inclusion.</p>
Nombre de sujets sélectionnés	Nombre total d'inclusions = 116 patients
Nombre de centres	Recherche portant sur 25 centres répartis sur 12 hôpitaux nationaux
Durée de la recherche	durée d'inclusion: 24 mois durée de participation (traitement + suivi): 18 mois durée totale: 42 mois
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	Inclusion moyenne par centre = 0,4 patient/mois
Analyse statistique	<p>A l'inclusion, il y aura une stratification en fonction de la sévérité de l'inflammation oculaire (score de Tyndall cellulaire ou Flare >2+ <i>versus</i> score de Tyndall cellulaire et Flare ≤ 2+) et le centre.</p> <p>Il n'y a pas d'analyse intermédiaire compte tenu du délai d'obtention du critère de jugement principal (18 mois) et de la durée des inclusions (24 mois)</p> <p>Concernant le critère de jugement principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La comparaison du taux de succès à 18 mois entre les deux groupes sera réalisée en utilisant le test de Fisher. <p>Concernant le critère de jugement secondaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les comparaisons des fréquences des événements indésirables entre les deux groupes seront réalisées à l'aide du test de Fisher. La comparaison des incidences cumulées de patients ayant développé des effets indésirables mineurs et des effets indésirables graves cliniques et biologiques se fera à l'aide de tests de Gray. - Les délais de survenue de l'échec seront comparés à l'aide d'un test du logrank. Les incidences cumulées d'échec seront estimées à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier. - Les délais de survenue des épisodes d'inflammation oculaire à l'aide d'un test du logrank. Les incidences cumulées survenue des épisodes d'inflammation oculaire seront estimées à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier. - La comparaison des fréquences des succès à 12 mois post-traitement sera réalisée à l'aide d'un test de Fisher. - Le nombre cumulé des épisodes d'uvéite antérieure sera comparé entre les groupes à l'aide d'un test de Wilcoxon - Les comparaisons des variations de l'intensité de l'inflammation (variation du score de Tyndall et du score de Flare) entre les deux groupes seront réalisées à l'aide d'un

	<p>modèle linéaire (avec le temps et le traitement comme variables explicatives). Une recherche d'interaction sera effectuée. Un test du rapport de vraisemblance sera effectué pour tester l'effet traitement.</p> <p>- Les fréquences des patients ayant développé ou aggravé pendant le suivi (à 18 mois) ; une baisse d'acuité visuelle, des synéchies irido-cristalliniennes, un glaucome, une cataracte seront comparées à l'aide de tests de Fisher. Par ailleurs la comparaison de la variation de l'acuité visuelle entre J0 et M18 sera faite à l'aide d'un test de Wilcoxon.</p>
Source de financement	PHRC inter régional 2016
Comité de Surveillance	Oui

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 Hypothèse(s) de la recherche

Nous faisons l'hypothèse qu'un traitement antituberculeux de 6 mois diminuerait le passage à la chronicité et les récurrences des uvéites antérieures récidivantes idiopathiques avec test QFN positif et permettrait ainsi de diminuer les complications liées à la chronicité, en particulier l'apparition de synéchies irido-cristalliniennes.

2.2 Description des connaissances relatives à la pathologie concernée

Les uvéites représentent 15% des causes de cécité légale. Le diagnostic étiologique des uvéites est difficile en raison du faible rendement des biopsies et des ponctions de chambre antérieure. La tuberculose (TB) fait partie avec la syphilis et la toxoplasmose, des atteintes infectieuses graves mettant en jeu le pronostic fonctionnel de l'œil en cas d'atteinte du segment postérieur, alors que le traitement antituberculeux est considéré comme efficace [1,2]. En France, nous ne disposons pas de donnée nationale sur la prévalence de TB oculaire parmi les cas de TB déclarés.

Dans deux études de cohorte d'uvéites, l'une italienne [3] et l'autre saoudienne [4], la proportion de patients avec une uvéite antérieure sans étiologie identifiée était importante, respectivement de 34% et 29%, avec parallèlement une proportion d'uvéite antérieure élevée parmi les cas de TB oculaire rapporté, respectivement de 52% et 42%. Compte tenu des difficultés diagnostiques de l'uvéite tuberculeuse, une sous-estimation de l'origine tuberculeuse parmi les uvéites idiopathiques est probable.

Les uvéites antérieures tuberculeuses sont fréquemment granulomateuses (présence de nodules de Koeppe ou de Busacca), uni- ou bilatérales et de caractère très inflammatoire. L'atteinte du segment antérieur rend compte de 30 à 50% des uvéites présumées tuberculeuses [1, 5]. L'apparition de synéchies irido-cristalliniennes à base large d'implantation est un élément sémiologique important pour orienter vers une origine tuberculeuse sans que celui-ci ne soit pathognomonique [5]. L'évolution est marquée par des récurrences fréquentes à l'arrêt de la corticothérapie locale et un passage à la chronicité qui expose à la survenue de ces synéchies irido-cristalliniennes avec un impact majeur sur le pronostic fonctionnel de l'œil [5].

Actuellement, à l'issue d'un bilan orienté par la typologie de l'uvéite, une situation clinique est fréquemment rencontrée: l'uvéite idiopathique avec un test Quantiféron (QFN) positif témoignant d'un contact ancien ou récent avec la tuberculose [6, 7].

Le clinicien doit garder à l'esprit, qu'une positivité du test n'est pas synonyme de tuberculose-maladie ni que l'inflammation oculaire, présente au moment du test, soit en rapport avec la tuberculose. Si dans les pays à forte endémie pour la tuberculose, la positivité de l'intradermoréaction ou du QFN est plus fréquemment liée à une inflammation oculaire en rapport avec une tuberculose, il n'en est pas de même dans les pays industrialisés. Dès lors, quelle est la pertinence de la positivité de ce test dans ce contexte et dans les pays à faible prévalence pour la tuberculose ? Deux études récentes, l'une au Royaume-Uni [8] et l'autre allemande [7] ont constaté que, respectivement, 25% et 46% des patients atteints d'uvéite avec test au QFN positif, avaient d'autres causes identifiées de leur inflammation oculaire, la sarcoïdose étant la principale étiologie rapportée.

La tuberculose oculaire, en raison de phénomènes d'hypersensibilité prépondérants et du faible inoculum [9], a souvent comme particularité une réponse partielle et transitoire à la corticothérapie, qu'elle soit administrée par voie locale ou générale. C'est pourquoi, un traitement antituberculeux est recommandé pour les uvéites postérieures idiopathiques avec QFN positif. Ce traitement de 6 à 9 mois a montré, en association si besoin à la corticothérapie systémique, son efficacité sur l'amélioration de l'acuité visuelle, sur la baisse de l'inflammation oculaire et sur la fréquence des récurrences [3, 6, 10-17].

Plus récemment, deux publications viennent conforter l'indication du traitement antituberculeux au cours des inflammations oculaires avec suspicion d'une origine tuberculeuse. Une étude britannique rétrospective a souligné le bénéfice apporté par le traitement antituberculeux parmi une cohorte de 175 patients avec uvéite présumée tuberculeuse, dont 95% avaient une positivité pour le QFN. Après 9 mois de traitement antituberculeux, le taux de réussite avec guérison était de 77% [12]. Une méta-analyse sur les uvéites tuberculeuses estime le taux de succès du traitement antituberculeux à 85% [18].

2.3 Résumé des expérimentations pré cliniques et des essais cliniques concernés

Pour les uvéites antérieures avec QFN positif, il n'existe pas, dans les pays à faible endémie, d'étude ou de recommandation sur l'indication des antituberculeux et les pratiques sont variables.

Une étude indienne rétrospective portant sur 131 patients atteints d'uvéite antérieure avec intradermoréaction à la tuberculine positive [10] a montré une diminution du taux de récurrence de 54% à 22% en cas d'adjonction d'un traitement antituberculeux à la corticothérapie locale. Ces résultats très encourageants ne peuvent conduire immédiatement à des recommandations. Ils

doivent préalablement être confirmés dans des pays à faible endémie, et par des études prospectives et contrôlées évaluant le bénéfice mais aussi la sécurité d'un traitement antituberculeux prolongé.

De par la bonne réponse à l'antibiothérapie antituberculeuse, il nous paraît licite d'apporter une réponse quant au bénéfice du traitement antituberculeux dans un pays à faible prévalence pour la maladie, chez des patients avec uvéite antérieure présumée tuberculeuse sur la positivité du QFN.

2.4 Description de la population à étudier et justification de son choix

L'étude portera sur des patients avec uvéite antérieure récidivante ou chronique.

Pourquoi la localisation antérieure a été retenue ?

Ce projet ne pouvait s'appliquer aux uvéites postérieures en raison de l'impossibilité de constituer un groupe témoin avec test au QFN positif et traité par corticothérapie seule. La corticothérapie par voie générale est en effet quasi constante pour lutter contre l'inflammation intraoculaire, en particulier en cas de vascularite rétinienne ou de pseudo-choroïdite serpiginieuse. Il existe, sous corticothérapie, un risque de passage d'une tuberculose latente à une tuberculose maladie, ce qui explique l'absence de travail prospectif dans ce domaine pour les uvéites postérieures.

Pourquoi les caractères récidivant et chronique ont été retenus ?

De même, le bilan étiologique – et en particulier pour le QFN – n'est pas réalisé systématiquement lors d'un premier épisode d'uvéite (à l'exception du HLA B27 si le tableau clinique est en faveur d'une spondylarthropathie), c'est pourquoi le caractère récidivant a été retenu comme critère d'inclusion, car lors d'un premier épisode d'uvéite la réalisation du QFN ne fait pas partie des examens prescrits dans le cadre de la bonne pratique médicale. De même, la chronicité de l'inflammation oculaire antérieure (c.-à-d. persistance de l'inflammation au-delà de 3 mois de traitement local bien conduit) est équivalente dans la prise en charge à celle d'une récurrence et nécessite la réalisation d'un bilan étiologique comprenant le QFN.

2.5 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux

Quadrithérapie antituberculeuse tel que préconisé dans la tuberculose maladie, comprenant une quadrithérapie classique (Isoniazide/Rifampicine/Ethambutol/Pyrazinamide) pendant 2 mois, suivi d'une bithérapie (Isoniazide/Rifampicine) pendant 4 mois.

La durée du traitement n'est pas validée pour les tuberculoses oculaires. Dans certaines études, les 4 mois de bithérapie ont été prolongés pour des périodes allant de 6 à 14 mois [10, 14, 15, 19, 20] sans qu'il n'y ait de preuve quant au bénéfice d'un traitement antituberculeux de 18 mois en comparaison à une durée de 6 mois.

Pour cette étude, limitée aux uvéites antérieures, une durée totale de 6 mois a été retenue.

Les médicaments sont:

- **Isoniazide:** Antibiotique bactéricide, agissant électivement sur les bacilles de Koch.

- **Rifampicine:** Antibiotique de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries. Procure, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur *Mycobacterium tuberculosis* quelles que soient les variations individuelles et les modalités de prise. Exerce son effet bactéricide, à la fois sur les bacilles en phase de multiplication active et sur les bacilles quiescents
- **Ethambutol:** Antibiotique agissant électivement sur les mycobactéries typiques humaines dont les bacilles tuberculeux qu'ils soient extra ou intra-cellulaires
- **Pyrazinamide:** Le pyrazinamide est, comme l'isoniazide, un dérivé de la nicotinamide. C'est un antituberculeux permettant d'obtenir *in vivo*, aux posologies indiquées, une action bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires.

2.6 Description et justification de la posologie, de la voie d'administration, du schéma d'administration et de la durée de traitement.

Les posologies retenues sont celles préconisées dans le traitement de la tuberculose maladie. Ce sont celles également retrouvées dans la littérature concernant le traitement des tuberculoses oculaires.

Le traitement se fait par voie orale. Les antituberculeux sont pris le matin à jeun en une prise.

- Pendant 2 mois: Isoniazide (5 mg/kg/j) + Rifampicine (8-12 mg/kg/j) + Ethambutol (13.5-20 mg/kg/j) + Pyrazinamide (15-30 mg/kg/j)
- Pendant 4 mois: Isoniazide (5 mg/kg/j) + Rifampicine (8-12 mg/kg/j).

2.7 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

Bénéfices:

Ils correspondent aux objectifs (principal et secondaires), à savoir éviter les récurrences de poussée inflammatoire et par conséquent diminuer l'incidence des complications soit liée à l'inflammation oculaire (synéchies irido-cristalliniennes) soit liée à l'utilisation itérative de corticoïdes locaux (glaucome, cataracte).

Risques prévisibles:

Ce sont ceux en rapport avec la tolérance du traitement antituberculeux. Ils sont estimés dans la littérature à 10% des cas traités [21].

Ils comprennent en grande partie des troubles mineurs tels que digestif (gastralgie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), augmentation modérée des transaminases < à 3N (10-20%) ou plus généraux (céphalées, asthénie, arthralgies, syndrome grippal etc...).

Dans de rares cas, les effets indésirables sont majeurs et obligent à une adaptation du traitement et plus rarement à une interruption. On retrouve principalement:

- Hépatite clinique: 2-5 % des cas pour une dose de 5 mg/kg d'Isoniazide associé à la Rifampicine.
- Réaction d'hypersensibilité: 1% pour l'Isoniazide (DRESS) et 1-5 % pour la Rifampicine (majoritairement bénignes).
- Encéphalopathie toxique exceptionnelle lié à l'Isoniazide (<1%)
- Syndrome pseudo-lupique lié à l'Isoniazide (<1%)
- Neuropathie périphérique liée à l'Isoniazide: 0,2 %
- Neutropénie sévère (PNN<1000/mm³): très rare liée à l'Isoniazide
- Névrite ou atrophie optique (perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel) secondaire à l'éthambutol (3%) ou plus rarement à l'isoniazide
- Insuffisance rénale aiguë: exceptionnelle à la Rifampicine

Le suivi clinique régulier et les surveillances biologiques (comme recommandées dans le cadre du suivi sous antituberculeux) sont prévus pour prendre en charge au plus tôt les effets indésirables potentiels.

Le rapport bénéfice/risque est nettement en faveur de l'instauration du traitement antituberculeux dans les estimations de résultats projetés pour ce projet.

On s'attend d'un côté à une diminution significative des récurrences (baisse de plus de 50%) et d'autre part une fréquence d'effets indésirables minimales (c.-à-d. permettant de poursuivre le traitement jusqu'à son terme) de 10% et une fréquence d'effets indésirables graves (c.-à-d. nécessitant une interruption du traitement avant son terme) < à 2%.

3 OBJECTIFS

3.1 Objectif principal

Évaluer chez les adultes atteints d'uvéite antérieure récidivante avec test au QFN positif, l'efficacité d'un traitement antituberculeux de 6 mois - en "add-on" d'une corticothérapie locale seule - sur la guérison de l'inflammation oculaire à 3 mois et l'absence de récurrence durant le suivi.

3.2 Objectifs secondaires

1/ Évaluer la sécurité et la tolérance de la quadrithérapie antituberculeuse (Isoniazide/Rifampicine/Ethambutol/Pyrazinamide)

2/ Évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux sur la fréquence des épisodes d'uvéite antérieure et sur l'intensité de l'inflammation oculaire.

3/ Évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux pour prévenir les complications des uvéites antérieures.

3.3 Objectifs de l'étude ancillaire

Celle-ci sera réalisée dans un 2^{ème} temps avec un financement indépendant.

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Enoncé précis des critères d'évaluation principaux et secondaires

Critère d'évaluation principal

La méthode de mesure:

L'examen ophtalmologique pour évaluer le critère d'évaluation principal comprend un examen à la lampe à fente et un fond d'œil.

La définition de la guérison et de la récurrence inflammatoire oculaire est standardisée et repose sur des critères internationaux bien établis.

L'intensité de l'inflammation oculaire de l'uvéite antérieure (UA) est graduée selon les critères du SUN (Jabs DA, AJO 2005).

La graduation sera fonction de l'importance du:

- Tyndall cellulaire (cellularité de la chambre antérieure), quantifié de 0 (<1 cellule) à 4+ (>50 cellules)

- Flare de l'humeur aqueuse (teneur en protéines) quantifié de 0 (aucun) à 4+ (très important) (cf annexe 17.4)

L'uvéite antérieure (UA) est considérée:

UA active = Tyndall **et/ou** Flare ≥ 1

UA inactive = Tyndall **et** Flare = 0

UA en Rémission = Tyndall **et** Flare à 0 à 3 mois de traitement.

UA en Amélioration = baisse d'au moins 2 graduations mais persistance d'un Tyndall ou Flare entre 0,5 et 2 après 3 mois de traitement.

UA stable = variation d'une graduation du Tyndall et/ou Flare que ce soit à la baisse ou à la hausse (sauf passage de 3+ à 4+) après 3 mois de traitement.

UA en Aggravation = majoration d'au moins 2 graduations ou passage de 3+ à 4+ ou apparition d'une uvéite intermédiaire et/ou postérieure (hyalite, rétinite...) après 3 mois de traitement.

Définition du Succès pour l'étude:

- Guérison à 3 mois (= UA en Rémission)
- et**
- Absence de récurrence dans les 18 mois de suivi

Définition de l'échec pour l'étude:

- Persistance de l'inflammation oculaire à 3 mois (= UA en amélioration, stable ou en aggravation)
- ou**
- Récurrence d'un épisode d'inflammation oculaire dans les 18 mois de suivi

Il est impossible que l'examen ophtalmologique puisse être réalisé en aveugle de par la coloration orangée des larmes en cas de prise de rifampicine.

le rythme du recueil et les moments de mesure pour le critère principal:

Les données de l'examen ophtalmologique qui seront utiles pour évaluer le critère principal concerneront le recueil à M3 et M18 de l'inclusion.

L'analyse à M3 permettra de définir si l'uvéite antérieure est guérie et en rémission.

L'analyse à M18 permettra de valider que le patient n'a pas présenté de récurrence d'inflammation oculaire au cours du suivi.

Critères d'évaluation secondaires

1/ Évaluer la sécurité et la tolérance de la quadrithérapie antituberculeuse (Isoniazide/Rifampicine/Ethambutol/Pyrazinamide):

Incidence cumulée de patients ayant développé des effets indésirables mineurs et des effets indésirables graves cliniques et biologiques dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement antituberculeux:

- **Effets indésirables mineurs:**
 - Troubles digestifs: gastralgie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
 - Augmentation modérée des transaminases (<3N) asymptomatique.
 - Céphalées
 - Asthénie
 - Arthralgies
 - Rash mineur (1-5 % pour la Rifampicine).
 - Syndrome grippal
 - Autres.
- **Effets indésirables graves:**
 - Hépatite clinique (ALAT>5N ou ALAT> 3N et signes cliniques): 2-5 % des cas pour une dose de 5 mg/kg d'Isoniazide associé à la Rifampicine.
 - Réaction d'hypersensibilité sévère (rash généralisée...): <1% pour l'Isoniazide (DRESS)
 - Encéphalopathie toxique exceptionnelle (Isoniazide)
 - Syndrome pseudo-lupique lié à l'Isoniazide (<1%)
 - Neuropathie périphérique liée à l'Isoniazide: 0,2 %
 - Neutropénie sévère (PNN<1000/mm³) très rare liée à l'Isoniazide
 - Névrite ou atrophie optique secondaire à l'ethambutol (3%) ou plus rarement à l'isoniazide
 - Insuffisance rénale aiguë: exceptionnelle à la Rifampicine
 - Perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel

La méthode de mesure:

La méthode de mesure concerne les données recueillies lors des consultations d'ophtalmologie et de médecine interne ainsi que les différents bilans biologiques, réalisés pendant le suivi.

Lors de l'examen ophtalmologique, une vision des couleurs et un champ visuel seront réalisés à l'inclusion pour tous les patients puis à M1, M2, M3 et M6 pour les patients du groupe expérimental (sous antituberculeux).

Le rythme du recueil et les moments de mesure pour ce critère secondaire:

- **Examen clinique et interrogatoire** portant sur la tolérance du traitement antituberculeux lors de la consultation de médecine interne réalisée à J15, M1, M2, M3 et M6.

Conduite à tenir en cas de survenue d'une éruption cutanée mineure [21]

- Consultation en médecine interne et NFS plaquettes, ALAT, ALAT, bilirubine, Urée, créatinine.
- Si thrombopénie associée (Plaquettes $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$) => Arrêt du traitement.
- Si bilan normal => Suivi clinique hebdomadaire et traitement antihistaminique
 - a. Si généralisation du rash => Arrêt du traitement.
 - b. Si fièvre $> 38^\circ\text{C}$ ou atteinte muqueuse => Arrêt du traitement.

- **Examens biologiques** portant sur la tolérance du traitement antituberculeux [21, 22], dont la fréquence est fonction des données du bilan initial :

- NFS plaquettes, ALAT à J15, M1, M3 et M6 si bilan initial normal à l'inclusion.
- Transaminases, bilirubines à J15 et M1 puis mensuelles si ALAT à l'inclusion anormales et $< 3\text{N}$.
- Uricémie, Créatininémie à M1 et M2 puis mensuelle si DFG compris entre 30 et 60 ml/min.
- NFS plaquettes mensuelle si thrombopénie entre 50.000 et 150.000/mm³ à l'inclusion.

Conduite à tenir pour le dosage des transaminases en cas d'élévation des ALAT

- Si élévation ALAT asymptomatique entre 3 et 5N => ASAT, ALAT hebdomadaires
- Si élévation ALAT $> 5\text{N}$ ou élévation des transaminases entre 3 et 5N + symptômes (nausée, vomissement, ictère, asthénie) => Arrêt du traitement.

Conduite à tenir devant des arthralgies

- Si arthralgies non résolutive sous traitement symptomatique => dosage de l'uricémie.
- Si hyperuricémie dépassant 100 mg/ml (655 $\mu\text{mol/l}$) => traitement correcteur à initier. La persistance des arthralgies, ou leur caractère goutteux, doit faire arrêter le traitement par RIFATER et entraînera une déclaration en EIG.

Conduite à tenir devant une perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel

- En cas de perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel sur l'examen initial (réalisé entre J0 et J15) secondaire à une autre cause (glaucome....) ou si l'altération est en rapport avec une névrite : le traitement antituberculeux sera initié ou poursuivi par RIFATER seul. l'EIG sera notifié dans eCRF.
- En cas de survenue d'une perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel lors du suivi sous Ethambutol à M1: Celui-ci sera arrêté et l'EIG sera notifié dans eCRF. Le traitement antituberculeux sera poursuivi sans l'Ethambutol.

- En cas de survenue d'une perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel lors du suivi à M2, M3 et M6 et après arrêt de l'Ethambutol: cela sera notifié en EIG dans l'eCRF (voir chapitre correspondant).

En cas de perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel, un PEV (Farnsworth 15 Hue) sera réalisé dans le cadre de la prise en charge habituelle du bilan à faire devant une altération de la vision des couleurs ou du champ visuel.

2/ Évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux sur la fréquence des épisodes d'uvéite antérieure et sur l'intensité de l'inflammation oculaire.

2.1) Récidives:

- Calcul de la **prévalence des échecs à 12 mois « post-traitement »** pour chaque groupe afin d'avoir une durée d'analyse en « post-traitement » équivalente dans les 2 groupes.
Cela va correspondre à une analyse jusqu'à M15 de suivi dans le groupe « contrôle » traité par corticothérapie seule pendant 3 mois et à une analyse jusqu'à M18 de suivi dans le groupe « expérimental » recevant en plus le traitement antituberculeux pour une durée de 6 mois. La définition de l'échec est une non guérison à 3 mois et/ou la survenue de récurrence(s) pendant les 12 mois de suivi post-traitement.
- **Incidence cumulée des épisodes d'inflammation oculaire** pendant le suivi de 18 mois.

La méthode de mesure:

La méthode de mesure est la même que pour le critère principal à savoir l'examen ophtalmologique comportant une évaluation de (i) l'acuité visuelle, (ii) un examen à la lampe à fente, (iii) un fond d'œil. Lors de l'examen à la lampe à fente les scores de Tyndall et le Flare sont réalisés.

Le rythme du recueil et les moments de mesure pour ce critère secondaire:

Les données de l'examen ophtalmologique qui seront utiles pour évaluer ce critère secondaire concerneront le recueil à M6, M12, M15 et M18 de l'inclusion, auxquelles se rajouteront les données recueillies lors de toute consultation ophtalmologique réalisée en urgence.

2.2) Evaluation de l'intensité de l'inflammation oculaire au cours du suivi

Il s'agit d'analyser la variation des scores de Tyndall et du Flare au cours du suivi de 18 mois, par rapport à celui observé à l'inclusion (J0).

La méthode de mesure:

Il se base sur le recueil des scores de Tyndall et du Flare (chacun coté de 0 à 4+) qui sont réalisés à chaque consultation d'ophtalmologie pendant toute la durée de suivi de 18 mois.

Le rythme du recueil et les moments de mesure pour ce critère secondaire:

Les données de l'examen ophtalmologique qui seront utiles pour évaluer ce critère secondaire concerneront les recueils à M1, M2, M3, M6, M12, M15 et M18 de l'inclusion.

3/ Évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux pour prévenir les complications des uvéites antérieures

Incidence de patients ayant, pendant le suivi, développé ou aggravé des complications tel que:

- ° une baisse d'acuité visuelle (variation de l'acuité visuelle par rapport à J0)
- ° des synéchies irido-cristalliniennes.
- ° un glaucome
- ° une cataracte

La méthode de mesure:

La méthode de mesure comprend lors de l'examen ophtalmologique une évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, un fond d'œil et une mesure de la tension oculaire.

Le rythme du recueil et les moments de mesure pour ce critère secondaire:

Les données de l'examen ophtalmologique qui seront utiles pour évaluer ce critère secondaire concerneront le recueil à M3, M6, M12, M15 et M18 de l'inclusion.

4.2 Description de la méthodologie de la recherche

Plan expérimental

Essai médicament: **Phase III**

Type d'Essai: **Étude multicentrique, randomisée, contrôlée, ouverte en deux bras parallèles.**

L'étude est ouverte car impossibilité de réaliser l'étude en aveugle en raison de la coloration orange, des urines et des larmes, secondaire à la rifampicine.

Le **groupe contrôle bénéficie de la prise en charge thérapeutique de référence** de l'uvéite antérieure.

Étude de supériorité entre une prise en charge thérapeutique de référence et une prise en charge comprenant un traitement antituberculeux de 6 mois - en "add-on" de la prise en charge de référence pour les uvéites antérieures récidivantes avec test QFN-TB positif de manière isolé.

Sélection à J-15 et J0: L'admissibilité à l'inclusion est déterminée avec le référent ophtalmologue. Si une corticothérapie locale a été initiée en urgence, sa durée cumulée au jour de l'inclusion ne doit pas dépasser 15 jours sur une période de 2 mois. L'inclusion devra se faire dans un délai de 15 jours maximum si une corticothérapie a été initiée en urgence lors de la visite de sélection.

Inclusion = J0: L'inclusion se fait par le médecin référent interniste et concerne les uvéites antérieures récidivantes ou chroniques avec inflammation oculaire à l'inclusion et test au QFN positif.
La durée d'inclusion est de 24 mois.

Randomisation: Les patients sont randomisés en deux groupes de taille équilibrée. La randomisation sera réalisée avec un ratio de 1:1 et sera stratifiée sur le score de Tyndall cellulaire ou Flare >2+ et score de Tyndall cellulaire et Flare ≤ 2+ et le centre. Le traitement débute à l'inclusion après randomisation.

Groupe contrôle avec "**Corticothérapie locale seule**", associée aux traitements symptomatiques:

- La corticothérapie locale comprend de la Dexaméthasone (DEXAFREE® collyre) à dose d'attaque pendant une semaine (4 à 6 gouttes/j maximum et si inflammation sévère 1 goutte/heure) puis décroissance et arrêt sur 3 semaines, avec relais par fluorométholone (Flucon®) pendant 2 mois maximum. Les modalités de la décroissance de la corticothérapie locale sont laissées au libre arbitre des ophtalmologues selon l'intensité de l'inflammation.

. Durée maximale de la corticothérapie = 3 mois à partir de l'inclusion/randomisation. A partir de 4 semaines la corticothérapie locale peut être arrêtée si l'uvéite antérieure est inactive (score de SUN=0).

- Les traitements symptomatiques comprennent un mydriatique (tropicamide 1gx3/j), de la Néosynéphrine 5% si synéchies et de l'Atropine (Alcon 0,3%) si douleur.

- La corticothérapie locale peut être initiée en urgence dans les 14 jours avant l'inclusion et la randomisation.

Groupe expérimental avec même traitement que groupe contrôle + traitement en "**add-on**" par un **traitement antituberculeux** qui équivaut à une quadrithérapie antituberculeuse comprenant:

- 2 mois de quadrithérapie comprenant: Isoniazide (5 mg/kg/j) + Rifampicine (8-12 mg/kg/j) + Ethambutol (13.5-20 mg/kg/j) + Pyrazinamide (15-30 mg/kg/j)

- Suivi de 4 mois de bithérapie comprenant: Isoniazide (5 mg/kg/j) + Rifampicine (8-12 mg/kg/j)

Type de Suivi: Le suivi des patients se fait par le binôme Interniste/ophtalmologue. **Durée de suivi de 18 mois pour les deux groupes.**

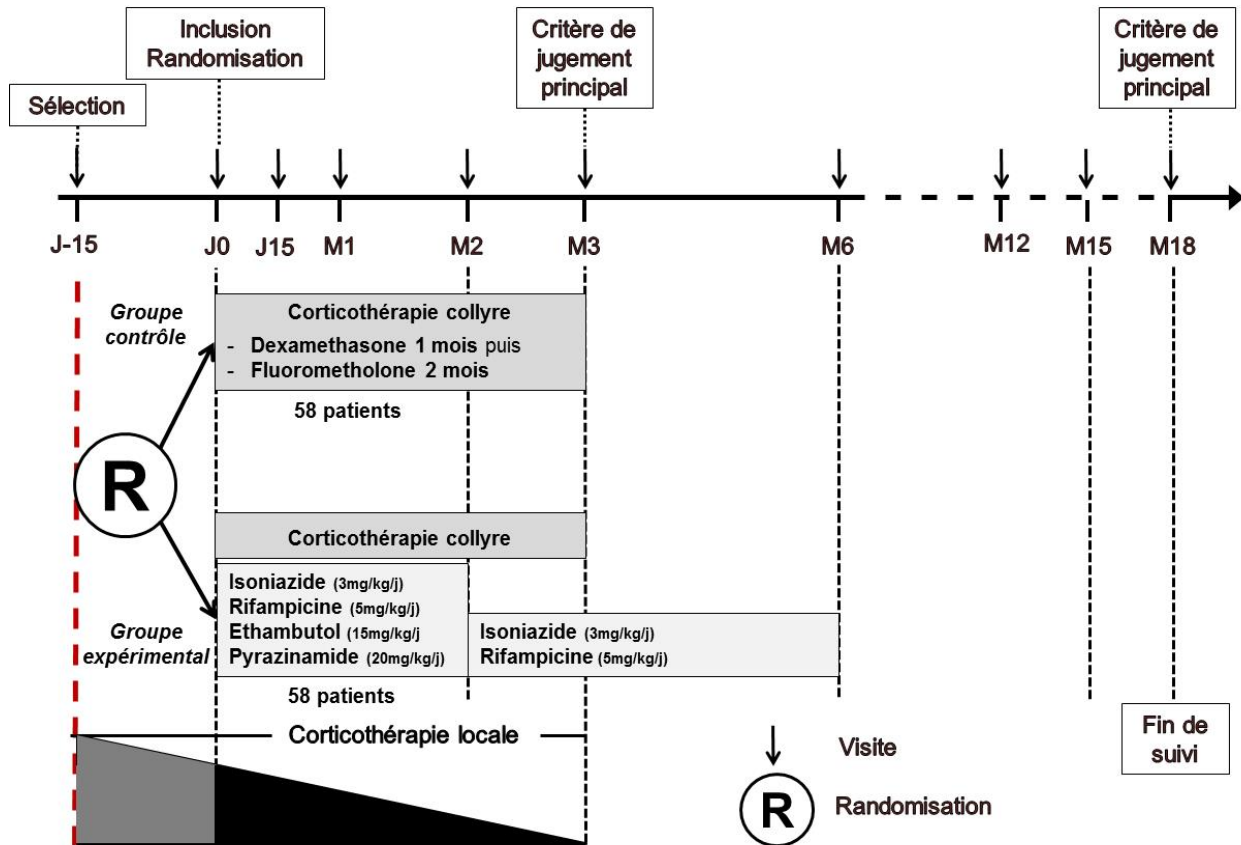
Visites de suivi: Une consultation d'ophtalmologie est prévue à J15, M1, M2, M3, M6, M12, M15 et M18 avec recueil des données (acuité visuelle, tension oculaire, fond d'œil, examen à la lampe à fente avec score de Tyndall et Flare cellulaire) et M1, M2, M3, M6 pour la vision des couleurs et le champ visuel. Une consultation de Médecine interne est prévue à J15, M1, M2, M3 et M6 et à M18 pour la visite de fin de suivi.

Analyse: La persistance de l'inflammation oculaire à 3 mois et/ou la survenue d'une récurrence durant le suivi constitue les éléments du critère principal d'évaluation.

Toute **persistance d'inflammation oculaire après 3 mois** de traitement ou de **récurrence pendant les 18 mois de suivi** est considérée comme un échec.

L'analyse sera réalisée selon le **principe de l'intention de traiter**; tout sujet participera donc à l'analyse dans le bras que lui a attribué la randomisation. Les sujets non évalués à M18, c.-à-d. n'ayant pas d'inflammation oculaire à M3 et n'ayant pas rechuté à leur dernier suivi, participeront à l'analyse basée sur des méthodes pour données censurées.

Schéma du protocole:



Nombre de centres participants

Étude multicentrique, inter-régionale: Recrutement à partir de 25 centres répartis sur 12 hôpitaux.

Le recrutement se fera via l'activité de **consultation en ophtalmologie** parmi 12 centres hospitaliers :

- 8 en Ile de France (IDF) (5 AHP et 3 hors AHP)
- 4 en Province (Nantes, Dijon, Lyon et Toulouse).

Pour cette étude, 67% des centres sont en IDF, comprenant 4 établissements distincts en IDF.

La visite de sélection sera assurée par le référent d'ophtalmologie de chaque centre.

L'inclusion et la randomisation des patients (J0) seront effectuées par l'investigateur de médecine interne de chaque centre.

Les visites de suivis seront assurées par les référents de médecine interne et d'ophtalmologie de chaque centre conformément au plan détaillé du schéma de l'étude au paragraphe

4.2.1 Plan expérimental.

Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante:

- n° centre (3 positions numériques)
- n° d'ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques)
- Initiale du nom
- Initiale du prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

Ce numéro de randomisation sera attribué lors de la randomisation (randomisation centralisée via le site web: eCRF de Cleanweb), une fois le consentement libre, éclairé signé. Il sera du format suivant:

|_|_| / |_|_|_|_|_| / |_|_|_|_|
1- n° centre / 2- N° d'inclusion / 3- initiales patient nom prénom

Inclusion / Randomisation

Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, le patient est déclaré éligible.

L'inclusion et la randomisation seront réalisées par randomisation centralisée. Le numéro d'inclusion et le groupe de randomisation sont alors attribués à l'aide du site web dédié et sécurisé CleanWeb®.

Le tirage au sort déterminera le traitement de chaque patient. La liste de randomisation sera réalisée au sein du SBIM par un statisticien indépendant de l'étude.

La randomisation sera réalisée en 1:1 et sera stratifiée entre score de Tyndall cellulaire ou Flare >2+ et score de Tyndall cellulaire et Flare ≤ 2+ et le centre. Chaque liste de randomisation sera basée sur des blocs de permutation, dont la taille sera inconnue du praticien impliqué dans la prise en charge du patient.

Il est autorisé une initiation de la corticothérapie locale avant inclusion et randomisation afin de ne pas retarder la prise en charge de l'inflammation oculaire sans dépasser une dose cumulée de 15 jours dans les 2 mois précédant l'inclusion. Durant cette période, la prescription de la corticothérapie locale sera réalisée dans le cadre du soin.

Après tirage au sort, si le patient est tiré dans le groupe expérimental, le numéro de randomisation est transmis à la pharmacie avec le poids du patient mentionné, afin qu'elle prépare le traitement antituberculeux à délivrer au patient.

5 DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueillera le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche.

Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche.

5.1 Visite de sélection

La visite de sélection a lieu dans les deux semaines avant la randomisation avec le médecin ophtalmologue investigateur du centre.

Elle servira à vérifier que le patient répond à tous les critères d'éligibilité d'inclusion et de non-inclusion. En particulier si certains éléments du bilan initial sont absents (**cf.6.1 Critères d'inclusions**), ils pourront être prélevés dans le délai imparti avant l'inclusion (15 jours).

Lors de cette visite de sélection le médecin investigateur ophtalmologue validera les points ci-dessous:

- vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion,
- interrogatoire du patient et recueil:
 - o des antécédents médicaux, chirurgicaux et des traitements reçus dans le passé, en particulier antituberculeux et lors des 3 derniers mois.
 - o de l'historique ophtalmologique, du nombre de poussées d'uvéite antérieure dans les 2 dernières années, des traitements reçus actuels.
- réalisation de l'examen ophtalmologique comprenant une mesure de l'acuité visuelle (Meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), échelle ETDRS), la mesure de la tension oculaire, un examen à la lampe à fente, un fond d'œil avec mesure de l'intensité de l'inflammation oculaire de l'uvéite (Tyndall cellulaire et Flare de l'humeur aqueuse). Cet examen sera similaire lors de toutes les visites de suivi réalisées par le référent ophtalmologue.
- vérification du bilan étiologique et si besoin prescription des éléments manquants: NFS plaquettes, transaminases, ionogramme sanguin, créatinine, urée, uricémie, Na+, K+ et CRP dans le mois précédant l'inclusion, test au Quantiferon (QFN) dont la réalisation doit être postérieure au 1er épisode d'inflammation oculaire (Quantiféron-TB-Gold, Quantiferon-TB-Gold in tube ou Quantiplus, à faire au sein de l'hôpital), sérologie des virus du groupe herpes (HSV, , VZV) et TPHA, VDRL, enzyme de conversion, (réalisées après le 1^{er} épisode d'inflammation oculaire), sérologies VIH, VHB et VHC (réalisées dans les 3 mois précédant l'inclusion), une imagerie pulmonaire (dans le mois précédant l'inclusion) comprenant une radiographie ou un TDM thoracique, laissé à l'appréciation du clinicien. Seront réalisés une sérologie de Lyme si l'interrogatoire est en faveur, la recherche du HLA B27 si l'uvéite antérieure est récidivante et non granulomateuse, une ponction de chambre antérieure si l'inflammation est sévère (Tyndall

cellulaire et/ou Flare >2+) et/ou s'il existe des synéchies irido-cristalliniennes importantes (pour recherche par PCR des virus du groupe Herpes, *Toxoplasma gondii* et *Mycobacterium tuberculosis*).

Information au patient des modalités du protocole et remise du formulaire de consentement éclairé. Une description détaillée des modalités d'information et de recueil du consentement est fournie au chapitre : Aspects éthiques et légaux

- Comme déjà précisé, le médecin ophtalmologue peut initier, sans délai s'il le juge nécessaire, une corticothérapie locale avec une inclusion dans les 15 jours suivants. Dans le cas où une corticothérapie locale a été initiée avant la visite de sélection, l'inclusion pourra se faire à condition que le traitement par corticoïdes locaux ne dépasse pas les 15 jours dans les 2 mois précédents l'inclusion.
- Prescription pour réalisation d'un champ visuel et d'un examen de vision des couleurs à réaliser le jour de la visite de randomisation ou dans un délai maximal de 7 jours après la randomisation (uniquement pour les patients qui seront randomisés dans le groupe expérimental).

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
<i>Le patient</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le médecin ophtalmologue informe le patient</i> - <i>Le médecin interniste informe et recueille le consentement</i> 	<i>Lors de la visite de sélection</i>	<i>Lors de la visite d'inclusion / randomisation (J0).</i>

5.2 Visite d'inclusion /randomisation

La visite d'inclusion et de randomisation est réalisé par le référent interniste et à lieu à J0 avec un délai maximum de 15 jours après la visite de sélection.

Lors de cette visite, le médecin interniste investigateur du centre validera les points suivants:

- Vérification que le bilan étiologique (détaillé dans le paragraphe visite de sélection) est complet et récupération des examens manquants prescrits lors de la visite de sélection.
- vérification du résultat positif du test au Quantiferon (QFN) (Quantiferon--TB-Gold Quantiferon-TB-Gold in tube ou Quantiferon plus) avec un seuil ≥ 1 UI/ml ou associé à un test ELISPOT positif si le taux du QFN est compris entre 0,7 et 1UI/l.

- réalisation d'un interrogatoire et d'un examen clinique approfondi avec examen cardio-pulmonaire, palpation abdominale, examen des aires ganglionnaires, examen cutané, des réflexes ostéo-tendineux, recueil du poids, taille, température, pouls et tension artérielle.
- recueil du résultat de l'examen ophtalmologique.
- Recueil du formulaire de consentement éclairé du patient signé pour la participation à la recherche clinique ainsi que le formulaire de consentement relatif à la réalisation et à la conservation d'une collection de prélèvements biologiques relatif à l'étude ancillaire.
- β HCG pour les femmes en âge de procréer (femmes ne répondant aux critères relatifs aux femmes qui ne sont pas aptes à procréer c.-à-d. définitivement stériles ou post-ménopausées, la post-ménopause se caractérise par une absence de menstruations pendant 12 mois consécutifs, sans autre cause médicale) : les β HCG sont réalisées sur place le jour de la randomisation. Dans un 1^{er} temps les β HCG urinaires sont réalisées. Une fois le résultat négatif récupéré, les β HCG plasmatiques sont réalisées avec le bilan sanguin de J0.
- Délivrance d'une contraception hautement efficace (c.-à-d. avec un taux d'échec < 1%) pour toutes les femmes en âge de procréer (c.-à-d. patientes des deux groupes). Plusieurs situations peuvent se présenter :
 - Soit un dispositif intra-utérin (DIU) ou un système intra-utérin (SIU) est déjà en place, dans ce cas on y associera une méthode contraceptive de barrière (contraception mécanique) par condom masculin
 - Soit un contraceptif hormonal est déjà utilisé par la patiente, dans ce cas on y associera une méthode contraceptive de barrière (contraception mécanique) par condom masculin
 - Soit aucun moyen contraceptif n'est en place, dans ce cas le clinicien prescrira une méthode contraceptive de « **barrière double** » (par exemple : condom masculin avec diaphragme ou condom masculin avec cape cervicale).
- Réalisation du bilan biologique de J0 comprenant les prélèvements pour la recherche clinique (2 tubes de sérothèque de 5 ml et un tube EDTA de 10 ml)
- Récupération pour requalification en prélèvement recherche des 40-50 μ l du prélèvement oculaire (si ponction de chambre antérieure a été faite) qui seront conservé à -80°C dans le centre investigateur jusqu'à la fin de la période d'inclusion.
- Réalisation de l'inclusion et de la randomisation centralisées via le site web CleanWeb.
- Edition via le site web CleanWeb d'une ordonnance spécifique de la recherche pour la quadrithérapie (uniquement pour les patients randomisés dans le bras expérimental)
- Prescription sur une ordonnance non spécifique de la recherche (ordonnance de ville) du traitement local par corticoïdes (pour tous les patients quel que soit le bras dans lequel ils ont été randomisés).

- délivrance d'une ordonnance pour réaliser les examens biologiques de surveillance, si le patient est randomisé dans le bras « expérimental ».
- Dispensation par la PUI des médicaments expérimentaux de quadrithérapie antiBK (uniquement pour les patients du bras expérimental)

Les patients qui répondent à tous les critères d'éligibilités seront randomisés dans un des deux groupes suivants:

- **Bras 1 « contrôle » (n=58 patients)** Traitement local uniquement comprenant des corticoïdes en collyres avec décroissance et arrêt sur 3 mois, selon les bonnes pratiques de prescription actuellement validées.
- **Bras 2 « expérimental » (n=58 patients)** Traitement antituberculeux de 6 mois en "add-on" du traitement local de référence. Le traitement antituberculeux comprend une quadrithérapie par Isoniazide (5 mg/kg/j)/Rifampicine (8-12 mg/kg/j)/Ethambutol (13.5-20 mg/kg/j)/Pyrazinamide (15-30 mg/kg/j) pendant 2 mois suivie d'une bithérapie par Isoniazide (5mg/kg/j)/Rifampicine (8-12 mg/kg/j) pendant 4 mois.

5.3 Visites de suivi de la recherche

Le suivi de tous les patients sera poursuivi jusqu'au terme de l'étude, y compris pour les patients ayant arrêté le traitement antiBK prématurément et pour les patients présentant une récurrence d'inflammation oculaire qu'elle que soit le groupe de randomisation.

Le suivi des patients se fait en consultation par le binôme investigateur Interniste/ophtalmologue selon les modalités détaillées ci-dessous:

- Une consultation de suivi d'ophtalmologie est prévue à J15, M1, M2, M3, M6, M12, M15 et M18.
- Une consultation de suivi de Médecine Interne est prévue à M18 pour tous les patients et à J15, M1, M2, M3, M6 pour les patients du groupe expérimental.

Situations où les patients sont revus pour des visites additionnelles

- En cas de persistance de l'inflammation oculaire à 3 mois ou de récurrence pendant le suivi de l'étude, les patients seront revus en urgence en consultation d'ophtalmologie pour confirmer la récurrence et reprendre une corticothérapie locale si cela est jugé nécessaire ainsi qu'en consultation de médecine interne pour initier dès la 1ère récurrence un traitement antituberculeux pour les patients du groupe « contrôle » et approfondir si besoin le bilan étiologique pour les patients du groupe « expérimental », en particulier si extension de l'inflammation oculaire au pôle postérieur. Une corticothérapie par voie générale en

association ou non à un traitement immunosuppresseur sera discutée en cas d'extension de l'inflammation oculaire au pôle postérieur.

- En cas d'EI, les patients seront revus en urgence en consultation de médecine interne (plus de détail en **4.1.2 Critères d'évaluation secondaires** et en **10 Evaluation de la sécurité**).

Toutes les consultations d'ophtalmologie comprendront une mesure de l'acuité visuelle et sa variation par rapport à la visite de sélection (Meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), échelle ETDRS), la mesure de la tension oculaire, un examen à la lampe à fente avec mesure de l'intensité de l'inflammation oculaire de l'uvéïte (Tyndall cellulaire et Flare de l'humeur aqueuse) et un fond d'œil. La vision des couleurs et le champ visuel, eux, seront réalisés à M1, M2, M3 et M6 pour les patients du groupe expérimental recevant le traitement antituberculeux.

Toutes les consultations de médecine interne comprendront un interrogatoire à la recherche des effets indésirables – détaillés en **4.1.2 Critères d'évaluation secondaires** – chez les patients du groupe expérimental ainsi que la réalisation d'un examen clinique approfondi avec auscultation cardio-pulmonaire, palpation abdominale, examen des aires ganglionnaires, des réflexes ostéo-tendineux, examen cutané et recueil du poids, taille, température, pouls et tension artérielle.

J 15 +/-3 jours:

- Récupération du champ visuel et de l'examen de la vision des couleurs et du champ visuel prescrit à J0 pour les patients du groupe expérimental et arrêt de l'éthambutol le cas échéant si anomalies à l'examen (cf paragraphe 5.10.1).
- Bilan biologique pour le groupe expérimental : NFS plaquettes, ALAT.
- Consultation en médecine interne pour les patients du groupe « expérimental » : évaluation du critère secondaire relatif à la tolérance et la sécurité du traitement antituberculeux et vérification du résultat du bilan biologique de J15
- Consultation en ophtalmologie avec gestion de la décroissance des corticoïdes locaux.

M1 +/-7 jours:

- Bilan biologique pour les patients du groupe « expérimental »: NFS plaquettes, ALAT, uricémie, créatinine.
- Consultation en médecine interne pour les patients du groupe « expérimental » : évaluation du critère secondaire relatif à la tolérance et la sécurité du traitement antituberculeux et vérification du résultat du bilan biologique de M1.

- Edition via le site web CleanWeb d'une ordonnance spécifique de la recherche pour la bithérapie à prendre en relais de la quadrithérapie à partir de M2 (uniquement pour les patients du bras expérimental)
- Dispensation par la PUI de la bithérapie antiBK (uniquement pour les patients du bras expérimental)
- Consultation en ophtalmologie avec champ visuel et vision des couleurs (réalisés entre J21 et J30) et gestion de la décroissance des corticoïdes locaux

M2 +/-7 jours:

- Bilan biologique pour les patients du groupe « expérimental »: uricémie, créatinine.
- Consultation en médecine interne pour les patients du groupe « expérimental » : évaluation du critère secondaire relatif à la tolérance et la sécurité du traitement antituberculeux. Passage à une bithérapie antituberculeuse pour ces patients.
- Consultation en ophtalmologie avec champ visuel et vision des couleurs et gestion de la décroissance des corticoïdes locaux

M3 +/-7 jours:

- Bilan biologique pour les patients du groupe « expérimental »: NFS plaquettes, ALAT.
- Bilan biologique pour la recherche clinique (collection biologique) comprenant 2 sérothèques de 5 ml. Ce bilan sera réalisé en consultation de médecine interne
- Consultation en médecine interne pour les patients du groupe expérimental: évaluation du critère secondaire relatif à la tolérance et la sécurité du traitement antituberculeux et vérification du résultat du bilan biologique de M3 pour les patients du groupe « expérimental ».
- Consultation en ophtalmologie avec champ visuel et vision des couleurs et évaluation du critère principal (guérison à 3 mois O/N) et évaluation du critère secondaire relatif à l'intensité de l'inflammation oculaire et arrêt de la corticothérapie locale si guérison. Sorti du protocole si persistance de l'inflammation oculaire à 3 mois.

M6 +/-14 jours:

- Consultation en médecine interne pour les patients du groupe « expérimental »: évaluation du critère secondaire relatif à la tolérance et la sécurité du traitement antituberculeux. Arrêt du traitement antituberculeux pour ces patients.
- Bilan biologique pour les patients du groupe « expérimental » : NFS plaquettes, ALAT.
- Consultation en ophtalmologie avec champ visuel et vision des couleurs et évaluation du critère secondaire relatif à l'intensité de l'inflammation oculaire pour tous les patients.

M12 +/-14 jours:

- Consultation en ophtalmologie pour évaluation du critère secondaire relatif à l'intensité de l'inflammation oculaire, pour tous les patients.

M15 +/-14 jours:

- Consultation en ophtalmologie pour tous les patients pour évaluation des critères secondaires relatifs à l'efficacité du traitement antituberculeux sur l'intensité de l'inflammation oculaire et sur l'incidence cumulée des récurrences à 12 mois post traitement pour le groupe contrôle.

5.4 Visite de fin de suivi

M18 +/-14 jours: Visite de fin de suivi

Le contenu des deux visites de consultation est similaire aux visites d'inclusion et de suivi.

- Consultation en ophtalmologie pour évaluation du critère principal (récurrence à 18 mois de suivi mois O/N) et des critères secondaires relatifs à l'efficacité du traitement antituberculeux sur l'incidence cumulée des récurrences à 12 mois post traitement pour le groupe expérimental, sur le risque cumulé des épisodes d'uvéite antérieure, sur l'intensité de l'inflammation oculaire et sur la survenue de complications des uvéites antérieures.
- Consultation en médecine interne: visite d'évaluation du critère principal pour tous les patients et évaluation du critère principal pour tous les patients.

Par la suite les patients poursuivront leur suivi en ophtalmologie selon les recommandations de prise en charge de l'uvéite antérieure récurrente.

5.5 Durée prévue de participation des personnes, description de la chronologie et de la durée de la recherche.

La durée totale de l'étude est de 42 mois (3 ans ½). La durée d'inclusion est de 24 mois. La durée maximale autorisée entre la sélection et l'inclusion est de 14 jours. La durée totale de participation de chaque patient au protocole est de 18 mois (à dater de l'inclusion). La durée du traitement additionnel dans le bras « expérimental » est de 6 mois.

Durée maximale entre la sélection et l'inclusion	14 jours
Durée de la période d'inclusion	24 mois
Durée de participation des sujets :	18 mois
• Durée du traitement groupe « contrôle »	3 mois
• Durée du traitement groupe « expérimental »	6 mois
Durée totale de la recherche:	42 mois

5.6 Tableau récapitulatif de la chronologie de la recherche

Actions	J-15 à J0	J0	J15 +/- 3jours	M1 +/- 7jours	M2 +/- 7jours	M3* +/- 7jours	M6 +/- 14jours	M12 +/- 14jours	M15 +/- 14jours	M18* +/- 14jours
Visite de sélection	X									
Visite d'inclusion		X								
Information	X	X								
Signature du Consentement éclairé		X								
formulaire de consentement relatif au recueil d'une collection biologique		X								
Visite en médecine interne pour tous les patients		X								X
Visite en médecine interne pour patients du groupe expérimental			X	X	X	X	X			
Visite en ophtalmologique pour tous les patients	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Examen de vision des couleurs et champs visuel pour patients du groupe expérimental		X**	X entre J21 et J30		X	X	X			
Imagerie Pulmonaire	X									

<u>Analyses biologiques</u> *** - NFS plaquettes, ASAT, ALAT, bilirubine, GGT, Na, K+, créatinine, urée, uricémie - Test QFN ≥ 1 UI/ml ou QFN > 0,7 et <1UI/ml et ELISPOT + - TPHA, VDRL - Sérologies HSV, VZV +/- Sérologie de Lyme +/- HLA B27 Pour patients du groupe expérimental - ALAT - NFS, plaquettes - βHCG°: femme en âge de procréer - Uricémie, créatininémie <u>Collection biologique:</u> - 2 tubes de sérothèque de 5 ml - 1 tube EDTA de 10 ml - 40-50µl de prélèvements oculaires requalifiés pour la recherche (si ponction de chambre antérieure).	X									
	X									
	X									
	X									
	X	X								
		X	X	X		X	X			
	X	X	X	X		X	X			
	X	X		X	X					
							X			
	X									
Prescription et Dispensation du traitement antituberculeux pour les patients du groupe expérimental		X		X						
Prescription de la corticothérapie locale pour tous les patients		X ^{oo}								
Observance en rapport avec le traitement reçu dans groupe expérimental			X	X	X	X	X			
Recueil des EI liés au traitement reçu dans groupe expérimental			X	X	X	X	X			X

* Visites d'évaluation du critère de jugement principal à l'examen ophtalmologique : existence ou non d'une inflammation oculaire par examen à la lampe à fente pour le segment antérieur et fond d'œil pour le segment postérieur. La mesure de l'intensité de l'inflammation oculaire est graduée selon les critères du SUN en fonction de l'importance du score du Tyndall cellulaire (cellularité de la chambre antérieure) et du "Flare" de l'humeur aqueuse, chacun quantifié de 0 à 4+.

** Examen demandé le jour de l'inclusion : à faire dans l'idéal le jour de randomisation et au plus tard dans les 7 jours après randomisation.

*** Transaminases, bilirubines à J15 et M1 puis mensuelles si ALAT à l'inclusion anormales et < 3N. Créatininémie mensuelle si DFG compris entre 30 et 60 ml/min. NFS plaquettes mensuelle si thrombopénie entre 50.000 et 150.000/mm³ à l'inclusion.

° les βHCG urinaires et plasmatiques sont réalisées sur place le jour de la randomisation. Une fois le test urinaire confirmé comme négatif, le test plasmatique est réalisé avec le bilan sanguin de J0.

oo Prescription de la corticothérapie locale possible dès la visite de sélection si besoin traitement en urgence de l'uvéite antérieure. Dans ce cas, cette prescription sera réalisée dans le cadre du soin.

5.7 Distinction soin-recherche

TABLEAU : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

Actes, procédures et traitements réalisés dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>	Actes, procédures et traitements ajoutés par la <u>recherche</u>
Traitements	<p>Traitement local par corticothérapie en collyre dans les deux groupes Dexaméthasone (DEXAFREE®), puis fluorométholone (Flucon®)</p> <p>Traitements symptomatiques pour le groupe contrôle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mydriatiques si douleur. - Néosynéphrine 5% si synéchies - Atropine (Alcon 0,3%) si douleur <p>Durée maximale = 3 mois.</p>	<p><u>Projet en interventionnel:</u></p> <p>Traitement antituberculeux en "add-on" pour le groupe expérimental</p> <ul style="list-style-type: none"> Isoniazide (5 mg/kg/j) + Rifampicine (8-12 mg/kg/j) + Ethambutol (13.5-20 mg/kg/j) + Pyrazinamide (15-30 mg/kg/j) 2 mois Isoniazide (5 mg/kg/j) + Rifampicine (8-12 mg/kg/j) 4 mois <p>Durée = 6 mois.</p>
Consultations	<p>Consultations d'ophtalmologie à Visite de sélection, J15, M1, M2, M3, M6, M12 et M15 et M18</p> <p>Consultation de Médecine Interne à J0</p>	<p>Consultation de Médecine Interne à M18 pour tous les patients</p> <p>Consultation de Médecine Interne à J15, M1, M2, M3, M6 pour le groupe expérimental</p> <p>Acte infirmier de prélèvement sanguin</p> <ul style="list-style-type: none"> - à J0 pour tous les patients - à J15 et M1 pour le groupe expérimental - à M3 pour tous les patients
Biologie	<p>NFS plaquettes, ASAT, ALAT, bilirubine, Urée, créatinine, uricémie à J0</p>	<p><u>Pour le groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes ALAT à J15, M1, M3 et M6 - Uricémie, créatininémie à M1, M2 <p><u>Pour tous les patients :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérothèque de 10 ml à J0 et M3 - 1 tube EDTA de 10 ml à J0 - βHCG urinaires et plasmatiques à J0 si femme en âge de procréer

Examens paracliniques autres que biologique		Champ visuel et Vision des couleurs à J0 pour les patients du groupe expérimental inclus dans l'étude. Champ visuel et Vision des couleurs entre J21 et J30, à M2, M3 et M6 pour les patients du groupe expérimental sous Ethambutol.
---------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5.8 Surcoûts liés à la recherche

Les surcoûts liés à la recherche comprennent:

- l'achat et la délivrance des traitements antituberculeux (n = 58)
- les frais d'actes infirmiers pour les prélèvements de J15 et M1 pour le groupe expérimental et de M3 pour tous les patients (n = 232)
- les frais de biologie à J15, M1 et M3 et M6 le groupe expérimental (n = 174)
- Test β HCG à J0 pour toutes patientes âgées en âge de procréer.
- les consultations de médecine interne pour le groupe expérimental à J15, M1, M2, M3 et M6 (n = 290) et à M18 pour tous les patients (n = 116) soit un total de 406 consultations
- Le Champ visuel et la vision des couleurs réalisée à l'inclusion (J0), entre J21 et J30, à M2, M3 et M6 pour les patients du groupe expérimental sous Ethambutol.

Les frais de stockage et d'acheminement des prélèvements à J0 et M3 (Sérothèque et EDTA) seront pris en charge dans le cadre d'une étude ancillaire dont le financement sera assuré alternativement. Ils ne font donc pas partie du budget du PHRC actuel.

5.9 Collection Biologique

Pendant la recherche, les échantillons (sérothèque et PBMC) issus des prélèvements réalisés dans le cadre de la recherche feront l'objet d'une collection biologique pour étude ancillaire ultérieure, financée indépendamment

Logistique du recueil

- **2 tubes rouges sérothèques** pour l'analyse bioplex: **5 ml** à **J0** et **M3**.
- **1 tube EDTA** pour le FACS: **10 ml** à **J0**.

A noter : Le prélèvement sanguin doit être réalisé AVANT initiation du traitement antituberculeux pour les patients randomisé dans le groupe expérimental

- **Prélèvements oculaire par PCA: 40 à 50 μ l** (la décision de réaliser une PCA est prise par l'ophtalmologue - indépendamment de l'étude - dans le cadre des investigations de l'uvéite).
Ce prélèvement sera requalifié en recherche après inclusion.

Logistique du transport des échantillons :

Les prélèvements sanguins seront dans leur totalité (c.-à-d. M0 et M3) rapatrié au laboratoire d'hématologie (Dr Capron responsable). Cela concerne les 3 centres de provinces et les 7 centres d'IDF.

- Pour les prélèvements sanguins de M0, cela se fera le jour même.

TRANSPORTEUR CRYOEXPRESS (en air ambiant)

Dr Claude Capron

Service d'Hématologie et d'Immunologie

Hôpital Ambroise Paré

9 avenue Général de Gaulle

92100 Boulogne Billancourt

Tel : 0149095847 ou 0149095418

Arrivée avant 17h le jour même

- Pour les prélèvements sanguins de M3, cela sous 24h

TRANSPORTEUR CRYOEXPRESS (en air ambiant)

Dr Claude Capron

Service d'Hématologie et d'Immunologie

Hôpital Ambroise Paré

9 avenue Général de Gaulle

92100 Boulogne Billancourt

Tel : 0149095847 ou 0149095418

Arrivée avant 17h le jour même ou le lendemain

- Pour les prélèvements oculaires réalisés avant randomisation : ils seront conservés sur place à -20°C et requalifié en prélèvement de recherche au décours de la randomisation dans un délai de 3 mois. Pour chaque centre, les prélèvements seront regroupés et acheminés en fin de période d'inclusions en un et unique envoi.

TRANSPORTEUR VIALTO, TSE Express Médical (carboglace)

Dr Claude Capron

Service d'Hématologie et d'Immunologie

Hôpital Ambroise Paré

9 avenue Général de Gaulle

92100 Boulogne Billancourt

Tel : 0149095847 ou 0149095418

Arrivée avant 17h le lendemain

Logistique du conditionnement

- Sérothèque = centrifugation puis stocké à -20°C
- Tube EDTA: si arrivée après 12h => en agitation sur la nuit puis le lendemain puis Ficoll / recueil PBMC / stockage dans azote liquide à -196°C.
- Prélèvement oculaire de chambre antérieure: stocké à -80°C si réalisé lors de la sélection.

Logistique de conservation

Les échantillons seront conservés au laboratoire d'hématologie du Pr Bardet à l'hôpital Ambroise Paré, 92100 Boulogne ainsi qu'au laboratoire de microbiologie, CHU Raymond Poincaré, APHP 92380 Garches et à l'UMR 1173 - Infection et inflammation (2I) - Equipe EPIM, UVSQ Saint Quentin en Yvelines 78035, pendant une durée de 15 ans.

Objectifs

L'analyse des données se fera en fin d'étude. Elle consistera à caractériser à l'inclusion et à 3 mois le profil inflammatoire Th1/Th2/Th17 des patients par un dosage des cytokines sériques (BioPlex) et une étude des populations lymphocytaires (FACS) afin d'évaluer:

- si un profil inflammatoire spécifique à l'inclusion est prédictif d'une réponse thérapeutique aux antituberculeux: comparaison des taux sériques des cytokines dans chaque groupe entre patients répondant au traitement *versus* ceux en échec du traitement.
- quel est l'impact du traitement local et antituberculeux sur le profil inflammatoire sérique: comparaison des résultats dans chaque groupe entre J0 et M3 chez les patients avec guérison à 3 mois et sans récurrence pendant le suivi et pour ceux en échecs.

Ce complément d'analyse immunologique a pour objectif de mieux définir et discerner les patients atteints d'uvéite avec test au Quantiféron-TB positif isolément et réponse au traitement antituberculeux.

A la fin de la recherche, les échantillons pourront être utilisés dans le cadre de la pathologie en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le patient de n'y soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement.

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

Type de Prélèvement sanguin	Quantité	Lieu de conservation	Responsable de la collection	Finalité de la collection	Durée de la conservation	Devenir
Tube de Sérothèque	5ml x 2 J0 et M3	Laboratoire d'hématologie du Pr Bardet à l'hôpital Ambroise Paré + Pr Martin Rottman, laboratoire de microbiologie, CHU Raymond Poincaré, APHP 92380 Garches et à l'UMR 1173 - Infection et inflammation (2I) - Equipe EPIM, UVSQ Saint Quentin en Yvelines 78035	Dr Trad Dr Capron	Etude du profil des cytokines (Bioplex)	15 ans	Destruction après 15 ans
Prélèvements oculaires requalifiés en prélèvement recherche	40-50 µl J0					
Tube EDTA pour PBMC (Ficcol)	10ml J0	Laboratoire d'hématologie du Pr Bardet à l'hôpital Ambroise Paré	Dr Trad Dr Capron	Etude de la différenciation lymphocytaire (FACS)		

5.10 Règles d'arrêt

Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement de la recherche

- Arrêt temporaire du traitement, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF

- Arrêt prématuré du traitement, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation, l'investigateur doit documenter la raison (inclut toute survenue d'effet indésirable grave).
- En cas d'arrêt du traitement antituberculeux dans le groupe expérimental le sujet est considéré en échec et l'investigateur:
 - ✓ Documentera la ou les raison(s) de l'arrêt du traitement
 - ✓ Prévoira un suivi du sujet adapté, notamment en cas d'effet indésirable grave.

Différentes situations où le sujet arrêtera le traitement, sera considéré en échec et participera à l'analyse en intention de traiter dans son bras de randomisation avec un maintien du suivi jusqu'au terme du protocole. Sont détaillées dans la liste ci-dessous les différentes situations d'arrêt de traitement de la recherche:

➤ **Patient en échec :**

- En cas de persistance de l'inflammation oculaire à M3, les patients pourront bénéficier d'un traitement adapté à la sévérité de leur inflammation oculaire.
 - En particulier, pour les patients du groupe « contrôle » un traitement antituberculeux en dehors du protocole pourra être initié si nécessaire.
 - Pour les patients du groupe « expérimental », l'inflammation persistante à 3 mois sous antituberculeux, permet d'infirmer l'étiologie tuberculeuse, l'amélioration de l'inflammation oculaire étant observé dans les 2 mois après initiation du traitement antituberculeux [1]. Un nouveau bilan étiologique pourra être réalisé, le traitement par RIFINAH sera arrêté car le patient aura reçu un traitement suffisant pour une tuberculose qui sera alors considéré comme tuberculose latente (TBL) et non plus comme tuberculose maladie.
- En cas de récurrence, les patients **seront revus en urgence** et bénéficieront d'un traitement adapté à la sévérité de leur inflammation oculaire. Pour les patients du groupe « contrôle » un traitement antituberculeux pourra être proposé. Pour les patients du groupe « expérimental », un nouveau bilan étiologique pourra être réalisé. A noter, si la récurrence a lieu entre 3 et 6 mois, le traitement par RIFINAH sera poursuivi jusqu'à son terme.
- Survenue d'une tuberculose active chez les patients randomisés dans le groupe témoin
- Aggravation de l'inflammation oculaire (en particulier extension au pôle intermédiaire et/ou postérieur) nécessitant une corticothérapie orale et/ou un traitement immunosuppresseur.

➤ **Survenue d'un événement indésirable grave:**

- Allergie grave de grade 3 aux antituberculeux ou traitements locaux, y compris choc anaphylactique
- Réaction systémique sévère de l'atropine (Tachycardie mal tolérée, HTA sévère, œdème pulmonaire et trouble du rythme) (traitements locaux : Neosynéphrine, Tropicamide, Atropine)
- en cas d'hépatite ou d'allergie de grade 2, le binôme d'expert décidera au cas par cas si le traitement antituberculeux est poursuivi dans le cadre des recommandations de soins établies selon les bonnes pratiques médicales en cas d'effet indésirable aux antituberculeux [21, 22] et si un arrêt prématuré de traitement est recommandé.
- en cas de survenue d'une éruption cutanée mineure (grade 1):
 - A. si thrombopénie associée => Arrêt du traitement
 - B. Si bilan normal => Suivi clinique hebdomadaire et traitement antihistaminique
 - a. Si généralisation du rash => Arrêt du traitement
 - b. Si fièvre ou atteinte muqueuse => Arrêt du traitement
- Si élévation ALAT > 5N ou élévation des transaminases entre 3 et 5N + symptômes (nausée, vomissement, ictère, asthénie) ou élévation progressant à 2 examens successifs, imposent l'arrêt du traitement
- Si élévation ALAT entre 3N et 5N, le bilan hépatique est répété tous les 8 jours dans les premières semaines du traitement, puis tous les 15 jours.
- Si arthralgies et hyperuricémie dépassant 100 mg/ml (655 µmol/l), un traitement correcteur (à l'exception des inhibiteurs de la xanthine oxydase) est à envisager. Des arthralgies modérées, non goutteuses, répondent habituellement à un traitement symptomatique. La persistance des arthralgies, ou leur caractère goutteux, doit faire arrêter le traitement par RIFATER.
- Si survenue d'une neuropathie (rares cas) provoqués par le RIFATER tout particulièrement chez les sujets âgés => Arrêt du traitement et administration de pyridoxine (vitamine B6) (permet de prévenir ou de faire régresser l'atteinte périphérique).
- Si survenue d'une crise convulsive (isoniazide) ou d'une encéphalopathie => Arrêt du traitement
- Infection sévère
- Neutropénie sévère (PNN < 1.0 x 10⁹/L)
- Survenue d'une névrite optique
- Cancer (à l'exception des lésions cutanées non métastatique de baso- ou spino-cellulaire)
- Sclérose en plaque ou toute autre pathologie neurodégénérative

- Survenue d'une pathologie auto-immune nécessitant l'initiation d'une corticothérapie par voie générale et/ou d'un immunosuppresseur
- Séroconversion pendant le suivi pour les infections virales suivantes: VIH, VHB et VHC.
- Grossesse

➤ **Interruption du traitement antituberculeux de plus d'un mois (que cela soit consécutivement ou étalé sur la période du traitement)**

➤ **Cas particulier d'arrêt traitement par Ethambutol :**

En cas de survenue d'une perturbation de la vision des couleurs ou d'anomalie du champ visuel sur le contrôle effectué entre J15 et à M1, lors du suivi sous Ethambutol : Celui-ci sera arrêté et l'EIG sera notifié dans eCRF. Un PEV (Farnsworth 15 Hue) sera réalisé afin d'évaluer l'altération de la vision des couleurs et du champ visuel. Le traitement antituberculeux sera poursuivi sous RIFATER seul. Le sujet n'est pas considéré en échec et il ne s'agit pas d'un arrêt prématuré de traitement.

En cas de survenue d'une perturbation de la vision des couleurs ou d'anomalie du champ visuel sur les contrôles effectués à M2, M3 et M6 alors que le patient n'est plus sous Ethambutol (uniquement sous Rifinah), l'EIG sera notifiée dans eCRF et le suivi du patient se poursuivra jusqu'à son terme. Un PEV (Farnsworth 15 Hue) sera réalisé afin d'évaluer l'altération de la vision des couleurs et du champ visuel. Le traitement antituberculeux sera poursuivi par RIFFINAH. Le sujet n'est pas considéré en échec et il ne s'agit pas d'un arrêt prématuré de traitement.

Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un patient à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du patient.
- Retrait de consentement

En cas de perdu de vue d'un patient (on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet), l'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le tracer dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un patient, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées. Tout patient sauf mention explicite de celui-ci après retrait de consentement sera inclus dans l'analyse en intention de traiter.

Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:

- Inefficacité
- Effet indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet
- Retrait explicite de consentement
- Perdu de vue

Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré de la recherche

L'arrêt de participation d'un sujet ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas d'événements indésirables graves, ils devront être notifiés par l'investigateur au promoteur et faire l'objet d'un suivi pendant toute la durée de suivi prévu à l'instauration du traitement (18 mois) ou au besoin jusqu'à leur résolution. Dans le cas d'un arrêt prématuré du traitement à la suite de la survenue d'un événement indésirable grave, une notification d'événement indésirable grave sera transmise par télécopie (01 44 84 17 99) au promoteur.

Si un comité de surveillance indépendant a été constitué, ce dernier pourra préciser et/ou valider les modalités du suivi.

Modalités de remplacement de ces sujets, le cas échéant

Non applicable car non prévue dans la partie Stat

Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) peuvent interrompre prématurément de façon temporaire ou définitive toute ou une partie de la recherche, suite aux recommandations d'un Comité de Surveillance Indépendant dans les situations suivantes:

- en premier, en cas d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS) dans le bras de traitement antituberculeux ou d'un déséquilibre des effets indésirables graves entre les 2 bras de traitements, nécessitant une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche.
- de même, des faits imprévus, de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.

- le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, la décision et la justification sont transmises par le promoteur AP-HP dans un délai de 15 jours à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP, accompagné des recommandations du Comité de Surveillance Indépendant.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, tous les patients poursuivront leur suivi en ophtalmologie, selon les recommandations de la prise en charge de l'uvéite antérieure.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, pour les patients du groupe « expérimental », le traitement antituberculeux sera interrompu pour tous les patients, si les recommandations du Comité de Surveillance Indépendant le stipulent. En cas d'autorisation à poursuivre le traitement, la décision se prendra au cas par cas entre le patient et ses médecins référents (ophtalmologue et interniste).

6 CRITERES D'ELIGIBILITE

6.1 Critères d'inclusion

Critères relatifs à la population étudiée

1. Age \geq 18 ans.
2. Pour les femmes en âge de procréer (sauf si confirmé post-ménopausée ou stérile)(cf paragraphe 5.2), β HCG négatifs.
3. Pour les sujets en âge de procréer, la volonté d'utiliser des mesures contraceptives adéquates pour éviter que le sujet ou le partenaire du sujet soit enceinte pendant les 6 premiers mois de l'étude en cas de randomisation dans le groupe expérimental.

Critères nosologiques (définissant le diagnostic de la pathologie)

4. **Uvéite Antérieure Récidivante** (\geq 2 épisodes d'inflammation oculaire dans les 2 ans précédant l'inclusion avec intervalle d'accalmie d'au moins 3 mois entre les inflammations oculaires. Les patients peuvent être inclus dans l'étude lors de leur 2^{ème} épisode d'inflammation oculaire)
ou **Uvéite Antérieure chronique** (persistance de l'inflammation oculaire = réponse partielle après 3 mois de traitement local bien conduit).
5. Test au Quantiferon (QFN) réalisé après la 1^{er} épisode d'inflammation oculaire (tests acceptés : Quantiferon-TB-Gold, Quantiferon-TB-Gold in tube ou Quantiferon plus) avec un seuil \geq 1 UI/ml ou associé à un test ELISPOT positif si le taux du QFN est compris entre 0,7 et 1UI/l [6, 20, 23].
6. Absence d'autre étiologie pouvant expliquer l'uvéite antérieure : les investigations étiologiques comportent
 - a. Sérologie des virus du groupe herpes (HSV, VZV) négative ou immunité ancienne (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire).
 - b. TPHA, VDRL négatifs (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire).
 - c. Sérologies VIH, VHB et VHC, négatifs (réalisées dans les 3 mois précédant l'inclusion),
 - d. Sérologie de Lyme négative (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire) ou interrogatoire non en faveur
 - e. HLA B27 négatif (réalisée après le 1er épisode d'inflammation oculaire) si uvéite récidivante ou non granulomateuse
 - f. PCR négatives des virus du groupe Herpes, *Toxoplasma gondii* et *Mycobacterium tuberculosis* réalisées si inflammation sévère (Tyndall cellulaire et/ou Flare $>2+$) et/ou synéchies irido-cristalliniennes importantes au cours d'une ponction de chambre antérieure.

- g. Imagerie pulmonaire (réalisée dans le mois précédant l'inclusion) (radiographie ou TDM thoracique laissé à l'appréciation du clinicien) non contributive.

Remarque: Le caractère non granulomateux de l'uvéite antérieure à l'examen n'est pas un critère d'exclusion.

Critères de gravité et d'évolutivité de la pathologie

7. Si score de sévérité à 4+ (Tyndall cellulaire et/ou "Flare" de l'humeur aqueuse) Avis d'experts requis (binôme interniste/ophtalmologue) : avec absence de contre-indication à initier un traitement antituberculeux sans délai.

Critères relatifs à la réglementation

8. Signature du consentement éclairé de participation à l'étude.
9. Affiliation à un régime de sécurité sociale

6.2 Critères de non inclusion

Critères relatifs aux pathologies associées entraînant des risques particuliers:

- Poids strictement inférieur à 50 Kg
- Poids strictement supérieur à 185 kg
- Antécédent de cancer 5 ans avant l'inclusion (en dehors des cancers du col utérin in situ ou des carcinomes baso ou spinocellulaire non métastatiques) ou hémopathie maligne évolutive.
-
- Insuffisance hépatique ou ALAT > 3N ou insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min).
- Neutropénie < 1000/mm³, Thrombopénie < 50.000/mm³, Hémoglobine < 8g/dL
- Tuberculose pulmonaire ou viscérale active.
- Les uvéites postérieures et intermédiaires associées (indication à une corticothérapie par voie générale quasi constante, et de facto contre-indication à un bras témoin sans traitement antituberculeux).
- Patient monophthalme
- Intervention avec anesthésie générale pendant les 6 premier mois

Critères relatifs aux contre-indications liées aux stratégies de l'étude

- Présentation clinique d'uvéite antérieure aiguë « type HLA B27 ».
- ATCD de tuberculose traitée.
- Corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseurs reçus dans les 3 mois avant le jour d'inclusion.
- Corticothérapie par voie locale reçue pour une durée supérieure à 15 jours dans les 2 mois précédant l'inclusion.

Critères relatifs aux contre-indications des antituberculeux:

- Hypersensibilité à la famille des rifamycines, à l'isoniazide, au pyrazinamide et à l'éthambutol connue ou à l'un des excipients présents dans les médicaments de cet essai (présence notamment d'excipient à effet notoire : saccharose, sodium)
- Hypersensibilité connue au fluorométholone ou à l'un des excipients notamment au chlorure de benzalkonium.
- Hypersensibilité connue au phosphate de dexaméthasone ou à l'un des excipients
- Hypersensibilité connue au tropicamide, à l'atropine ou ses dérivés,
- Hypersensibilité connue à la phényléphrine, au thiomersal,
- Antécédent de Névrite optique.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquae).
- Association avec le praziquantel, le voriconazole, qui ne peut être interrompu pour l'étude de recherche clinique.
- Porphyries connue.
- Patient sous Valaciclovir
- Sujets hyperuricémiques avec atteinte articulaire symptomatique

Critères relatifs aux contre-indications oculaires

- Infections oculaires non contrôlées par un traitement antiinfectieux, telles que:
 - o les infections bactériennes purulentes aiguës, y compris les infections à Pseudomonas et à mycobactéries,
 - o les infections fongiques,
 - o les kératites épithéliales dues au virus Herpes simplex (kératite dendritique), au virus de la vaccine, au virus varicelle zona et à la plupart des autres infections virales de la cornée et de la conjonctive,
 - o kératite amibienne,
- Perforation, ulcération et lésion de la cornée associées à une réépithélialisation incomplète
- Hypertension oculaire connue provoquée par les glucocorticoïdes, risque de glaucome par fermeture de l'angle,

Critères relatifs aux populations protégées:

- Grossesse ou allaitement.
- Trouble psychiatrique et/ou patient(e) sous tutelle.

6.3 Modalités de recrutement

La consultation d'ophtalmologie dans les 12 centres hospitaliers participants sera la principale source de recrutement.

Le recrutement des uvéites dans le cadre de la consultation d'ophtalmologie, est favorisé par la participation du réseau du CMIO (Club Œil et Médecine Interne), du CNR des uvéites (Pitié-

Salpêtrière), du DHU Vision-Handicap (Pr Bodaghi-UPMC-ParisVI) et l'affiliation « centres français de compétence des maladies inflammatoires oculaires » pour les centres participants.

Comme précisé au paragraphe 11.2, le nombre total de patients à recruter est de 116, pour deux bras de 58 sujets, soit un nombre moyen de 0,4 patient/centre/mois pour une durée totale d'inclusion de 24 mois.

Nous avons tenu compte de plusieurs paramètres:

le nombre d'uvéites antérieures vues en consultation d'ophtalmologie

50% d'entre elles sont sans étiologies retrouvées et étiquetés "idiopathiques"

50% d'entre elles récidivent (données personnelles de l'hôpital des XV-XX)

20 à 30% ont un QFN-TB positif (2 études ont retrouvé chez les patients atteints d'uvéites, une proportion de test positifs supérieure à la population générale [6, 7].

Les 3 plus gros centres sont ceux de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (CNR des uvéites), de l'hôpital des XV-XX et de l'hôpital Cochin sur Paris. En province, le centre l'hôpital de Lyon distribué sur l'hôpital de la Croix-Rousse et l'hôpital nord Hôtel-Dieu à et le CHU Purpan à Toulouse sont les plus importants.

A titre indicatif, à l'hôpital des XV-XX, une uvéite antérieure est vue par jour en consultation. Ce qui correspond à des inclusions mensuelles allant de 1.4 à 2.1 patients (30 uvéites antérieures/mois, dont 15 idiopathiques, dont 7 récidivantes et dont 1.4 à 2.1 avec test au QFN-TB positif et qui seront candidates à l'inclusion). Nous avons fixé le taux d'acceptation protocole à 30%, ce qui explique le chiffre de 1.2 patients mensuel pour l'hôpital des XV-XX, rapporté dans la Lettre d'Intention.

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets sélectionnés	116
Nombre de centres hospitaliers	12
Période d'inclusion (mois)	24
Nombre moyen des sujets / centre	5
Nombre moyen de sujets / centre / mois	0,35 à 0,4

7 TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

7.1 Description du ou des médicaments expérimentaux

Pour rappel, les 116 patients inclus seront randomisés en deux groupes.

- Le groupe « contrôle » recevant le traitement de référence de l'uvéite antérieure par corticothérapie locale et traitements symptomatiques d'appoints.
- Le groupe « expérimental » recevant en "add-on" un traitement antituberculeux de 6 mois (quadrithérapie pendant 2 mois suivie d'une bithérapie pendant 4 mois).

Médicament expérimental 1

RIFATER[®], comprimé enrobé, contient isoniazide 50 mg + rifampicine 120 mg + pyrazinamide 300 mg par comprimé.

La posologie sera fonction du poids:

- 50 à 64 kg=5 comprimés par jour
- 65 kg et plus=6 comprimés par jour

Pas d'adaptation de posologie nécessaire à l'inclusion aux vues des critères d'inclusion et d'exclusion prévus (concernant la fonction hépatique et rénale).

La durée du traitement sera de 2 mois à partir de la randomisation.

Le Rifater[®] sera à prendre par voie orale, le matin à jeun (\geq 30 min avant repas/collation), en une prise.

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure ou égale à 25°C.

Médicament expérimental 2

DEXAMBUTOL[®] (Ethambutol), comprimé pelliculé de 500 mg

La posologie sera fonction du poids :

- 50 à 74 kg= 2 comprimés par jour

- 75 à 100 kg = 3 comprimés par jour
- 101 à 148 kg = 4 comprimés par jour
- 149 à 185 kg = 5 comprimés par jour

Pas d'adaptation de posologie nécessaire à l'inclusion aux vues des critères d'inclusion et d'exclusion prévus (concernant la fonction hépatique et rénale).

La durée du traitement sera de 2 mois à partir de la randomisation.

Le Dexambutol® sera à prendre par voie orale, le matin en une prise avec les autres antituberculeux.

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas +30°C.

Médicament expérimental 3

RIFINAH®, comprimé enrobé, contient isoniazide 150 mg + rifampicine 300 mg

La posologie sera de 2 comprimés par jour.

Pas d'adaptation de posologie nécessaire à l'inclusion aux vues des critères d'inclusion et d'exclusion prévus (concernant la fonction hépatique et rénale).

La durée de traitement sera de 4 mois à partir de la date de fin de traitement par Rifater®.

Le RIFINAH® sera à prendre le matin à jeun (≥ 30 min avant repas/collation), en une prise.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Médicament expérimental 4

Dexamethasone (DEXAFREE® 1mg/mL) collyre en solution en recipient unidose - usage local strict.

La posologie à dose d'attaque pendant une semaine (4 à 6 gouttes/j maximum et si inflammation sévère 1 goutte/heure) puis décroissance et arrêt sur 3 semaines. La posologie peut être adaptée et modifiée selon le souhait de l'ophtalmologue qui tient compte du degré d'inflammation oculaire initiale et de l'évolution sous traitement local.

La durée du traitement sera de 1 mois maximum à partir de la randomisation.

Après première ouverture du sachet : utiliser les récipients unidoses dans les 5 jours suivants.

Après ouverture d'un récipient unidose : utiliser immédiatement et jeter le récipient unidose après utilisation

Médicament expérimental 5

Fluorometholone (Flucon®), 1 Flacon de 3 ml

La posologie sera à titre indicatif de 1 goutte x 3/j pendant 7 jours puis décroissance et arrêt sur 4 semaines à 2 mois au total à partir de la fin du traitement par Dexafree®. Les modalités de la décroissance de la corticothérapie locale sont laissées au libre arbitre des ophtalmologues.

Après ouverture : tout flacon entamé doit être utilisé dans les 28 jours.

7.2 Description du ou des traitements auxiliaires (médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche)

Médicament auxiliaire 1

Tropicamide (Mydriaticum[®]) collyre 0,5%

Mydriatique à la posologie de 1 à 2 gouttes selon clinique.

A utiliser dans les quinze jours après ouverture du flacon.

Médicament auxiliaire 2

Neosynephrine (Neosynephrine[®]) collyre à 5%

Mydriatique utilisée si présence de synéchies avec suivant la sévérité des cas, 1, 2 ou 3 instillations à 10 minutes d'intervalle afin d'obtenir la dilatation pupillaire désirée.

Pas de précautions particulières de conservation.

Médicament auxiliaire 3

Atropine (Alcon[®]) collyre à 0,3%.

La posologie sera de 1 à 2 gouttes, 2 à 4 fois par jour.

Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 15 jours.

7.3 Description des éléments de traçabilité qui accompagnent le ou les médicaments expérimentaux

Le promoteur étant institutionnel et en application de l'article L1121-16-1 du Code de la Santé Publique, la fourniture de la Dexaméthasone (DEXAFREE[®] 1mg/mL) et de la Fluorométholone (Flucon[®]) pour le traitement de tous les patients quel que soit leur bras de randomisation est déléguée aux pharmacies de ville.

Les dispensations de Dexaméthasone (DEXAFREE[®] 1mg/mL) et de Fluorométholone (Flucon[®]) auront lieu en pharmacie de ville sur présentation d'une ordonnance de ville non spécifique de la recherche. Toutefois une traçabilité est prévue dans le cadre de la recherche (*notamment date de prise, nombre de gouttes administrées, spécialité, numéro de lot et péremption*). Des documents de traçabilité seront fournis par le promoteur afin de recueillir ces informations.

Les traitements expérimentaux RIFATER[®], DEXAMBUTOL[®] 500mg et RIFINAH[®] pris par les patients randomisés dans le groupe expérimental sont fournis par le promoteur.

Ces médicaments expérimentaux sont conditionnés, étiquetés et distribués dans les centres investigateurs sous la responsabilité du Département Essais Cliniques de l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) selon ses procédures internes, et la réglementation française applicable notamment conformément à l'annexe 13 des Bonnes Pratiques de Fabrication et aux Bonnes Pratiques de Distribution.

Ils seront dispensés par les PUI des centres investigateurs sur présentation d'ordonnances spécifiques de la recherche.

La gestion de ces médicaments expérimentaux dans les centres sera sous la responsabilité du pharmacien de la pharmacie à usage intérieure (PUI) de chaque centre et sera vérifiée par l'ARC lors des visites de monitoring.

Dans chaque site, le pharmacien veillera à ce que le médicament soit stocké dans les conditions recommandées de stockage et conformément aux exigences réglementaires applicables.

Durant l'étude, les médicaments seront comptabilisés dans les formulaires d'inventaire médicaments selon les instructions de l'AP-HP dans l'annexe de la pharmacie.

A la fin de l'essai clinique, toutes les fournitures de médicaments non utilisés seront détruites par chaque site d'étude après autorisation du promoteur AP-HP.

Un circuit du médicament détaillant ces spécificités sera fourni à la PUI de chaque centre lors des visites de mise en place.

7.4 Traitements (médicamenteux, auxiliaires, chirurgicaux) autorisés et interdits

Traitements autorisés

Tous les traitements pris par le patient au cours de l'essai, mais non prescrits dans le Protocole seront considérés comme des traitements autres que les traitements d'étude. Qu'ils soient autorisés ou non, ils seront présentés sur la page dédiée du CRF. Les risques et les avantages de l'utilisation de ces médicaments doivent être soigneusement évalués pour tous les patients inclus.

Pour le « groupe contrôle », il n'y aura pas de mesure particulière (les contre-indications connues aux traitements locaux faisant parties des critères de non inclusions). Le traitement personnel du patient pourra être poursuivi à l'identique.

Pour le « groupe expérimental », il faudra s'assurer en cas de traitement personnel comprenant un des médicaments ci-dessous que le médecin interniste adapte selon les bonnes pratiques médicales le traitement personnel du patient afin de diminuer au maximum les interactions médicamenteuses.

❖ Les médicaments déconseillés pendant les 6 premiers mois de cette étude sont :

- Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs car une diminution de l'efficacité contraceptive est noté. Il sera nécessaire d'utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique
- Atorvastatine (Tahor[®]) ou Simvastatine (Lodales[®], Inegy[®]). L'hypocholestérolémiant pourra être changé au besoin au cours de l'étude.
- Anti-infectieux : Télithromycine (Ketek[®]), Fluconazole (Triflucan[®]), Kétoconazole (Nizoral[®]), Itraconazole (Sporanox[®]), Quinine, Posaconazole (Noxafil[®]).
- Antidépresseurs et psychotropes : Carbamazépine (Tegretol[®]), Midazolam (Hypnovel[®]), Fentanyl, Quétiapine (Xeroquel[®]), Sertraline (Zoloff[®]), Miansérine (Athymil[®]), Aprepitant
- Autres : Nimodipine (Nimotop[®]), Bosentan (Tracleer[®]), Dabigatran (Pradaxa[®]), Dronédarone (Multaq[®]), Disulfirame, inhibiteurs des tyrosines kinases

❖ **Les médicaments nécessitant des précautions d'emploi pendant les 6 premiers mois de cette étude sont :**

- ❖ Anti-infectieux : Métronidazole (Flagyl®), Albendazole (Zentel®) Terbinafine (Lamisil®), , Linezolid
- ❖ Antiépileptiques et psychotropes : Acide valproïque (Dépakine®, Depakote®), Phénytoïne (Di-Hydan®), Pérampandol (Fycompa®), Tiagabine (Gabitril®), Clozapine (Leponex®) , Halopéridol (Haldol®), Buspirone , Zolpidem (Stilnox®), Zopiclone (Imovane®)
- ❖ Antivitamines K (diminution de l'effet de l'antivitamine K). Une majoration des contrôles d'INR pourra être nécessaire.
- ❖ Antiarythmiques, antihypertenseurs : Propafénone (Rythmol®), Digitoxine (Digoxine®), Ivabradine (Procoralan®), Antiarythmiques classe IA, Carvédilol (Kredex®), Propranolol (Avlocardyl®), Metoprolol (Seloken®)
- ❖ Hydrocortisone, Minéralocorticoïdes => posologie à majorer de 30%
- ❖ Hormones thyroïdiennes (risque d'hypothyroïdie) => surveillance FT3, FT4 et adaptation de la posologie pendant les 6 mois de traitement et après son arrêt.
- ❖ Autres : Rivaroxaban (Xarelto®), Antidiabétiques glitazones , Méthadone, Morphine, Montélukast (Singulair®), Anesthésiques volatils halogénés, Antagonistes des canaux calciques, Déférasirox, Théophylline

Pour plus de précisions concernant ces interactions médicamenteuses, se référer au RCP en vigueur des médicaments concernés.

Traitements interdits

Les traitements immunosuppresseurs et la corticothérapie par voie générale sont contre indiqués pendant la durée de l'étude et dans les trois mois précédant son inclusion. La corticothérapie locale, est contre indiquée dans le mois précédant l'inclusion et elle est restreinte à sa dispensation dans le cadre du protocole pendant la durée de l'étude.

Pour les patients randomisés dans le groupe expérimental les traitements par praziquantel, (Biltricide®) et par voriconazole (Vfend®), seront interdits pendant les 6 premiers mois de l'étude.

Pour tous les patients en cas d'administration de Néosynéphrine® 5%, les traitements suivants sont interdits :

- IMAO non sélectifs
- Autres sympathomimétiques indirects
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)

7.5 Méthodes de suivi de l'observance au traitement expérimental

Les patients recevront un carnet patient avant de commencer le traitement expérimental seuls les patients seront autorisés à documenter l'auto-administration. Les patients seront informés qu'ils devront apporter avec eux à chaque visite toutes les boîtes de traitement, y compris les emballages vides et le traitement utilisé, afin de permettre l'évaluation de la conformité avec le traitement d'essai. L'investigateur examinera le carnet patient à chacune de ses visites à l'hôpital, et fournira un nouveau carnet patient si besoin.

L'observance du traitement sera également évaluée par la comptabilisation du traitement dans l'e-CRF. Tous les carnets patients remis doivent être conservés dans le dossier médical.

8 COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE

8.1 Comité scientifique

Membre du Comité Scientifique

Investigateur Coordonateur Dr Salim TRAD	Médecin interne	Hôpital Ambroise Paré APHP	Tel.01 49 09 56 42 Email: salim.trad@aphp.fr
Co-coordonateur Pr Bahram BODAGHI	Ophtalmologue	Hôpital Pitié-Salpêtrière APHP	Tel.01 42 16 37 28 Email: bahram.bodaghi@aphp.fr
Methodologiste Mathieu RESCHE- RIGON	Methodologiste	Hôpital Saint-Louis APHP	Tel.01 42 49 97 47 Email: matthieu.resche-rigon@univ-paris-diderot.fr

Missions: élaborer le protocole et, éventuellement, décider de toute modification

Modalités de fonctionnement: Recevront tous les mois un rapport sur les inclusions et un rapport tous les 3 mois sur les décisions du comité de pilotage. Se réunira tous les 2 mois ou plus si nécessaire.

8.2 Comité de pilotage

Investigateur Coordonateur Dr Salim TRAD	Médecin interne	Hôpital Ambroise Paré APHP	Tel.01 49 09 56 42 Email: salim.trad@aphp.fr
Co-coordonateur Pr Bahram BODAGHI	Ophtalmologue	Hôpital Pitié-Salpêtrière APHP	Tel.01 42 16 37 28 Email: bahram.bodaghi@aphp.fr
Co-Investigateur Dr David SAADOUN	Médecin interne	Hôpital Pitié-Salpêtrière APHP	Tel.01 42 17 80 88 Email: david.saadoun@aphp.fr
Co-Investigateur Pr Pascal SEVE	Médecin interne	Hôpital de la Croix Rousse, Lyon	Tel.04 26 73 26 36 Email: pascal.seve@chu-lyon.fr
Méthodologiste Mathieu RESCHE-RIGON	Méthodologiste	Hôpital Saint-Louis APHP	Tel.01 42 49 97 47 Email: matthieu.resche-rigon@univ-paris-diderot.fr
Promoteur			

Emmanuelle de MAGONDEAU	Chef de Projet	DRCI-Siège	Tel : 01 44 84 17 49 Email: e.de-magondeau@aphp.fr
Nabil RAKED	Coordinateur de recherche clinique	DRCI-URC du GH saint Louis Lariboisière, Hôpital Saint Louis	Tel.01 42 49 97 49 Email: nabil.raked@univ-paris-diderot.fr

Membre du Comité de pilotage

Missions: Définir l'organisation générale de la recherche, coordonner les informations, déterminer initialement la méthodologie et surveiller le déroulement de l'essai, en particulier sur le plan de la tolérance et des événements indésirables. Proposer des conduites à tenir en cours de recherche, en prenant acte des recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant. Le promoteur reste décisionnaire.

Modalités de fonctionnement: Se réunira tous les 3 mois ou plus si nécessaire.

9 EVALUATION DE LA SECURITÉ – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE

9.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

Les paramètres cliniques sont évalués lors des consultations de médecine interne comprenant l'examen cutané (Rash), neurologique avec réalisation des réflexes ostéo-tendineux (neuropathie).

Les paramètres biologiques comprennent la numération de la formule sanguine et les plaquettes, l'analyse de la fonction rénale (urée, créatinine), du bilan hépatique (ALAT) et l'uricémie.

9.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

Les consultations de médecine interne pour évaluer la tolérance des médicaments expérimentaux auront lieu à J15, M1, M2, M3, M6, M18 et comprendront un interrogatoire à la recherche des effets indésirables – détaillés en **4.1.2 Critères d'évaluation secondaires** – ainsi que la réalisation d'un examen clinique approfondi – détaillés en **5.3 Visites de suivi de la recherche**. Ces données seront notifiées sur la page dédiée du CRF. De même une analyse des visions des couleurs sera réalisée à M1, M2, M3 et M6. Ces données seront notifiées sur la page dédiée du CRF par l'ophtalmologue et rapportée en EIG si l'examen s'avère anormal.

Les prises de sang d'évaluation de la tolérance aux médicaments expérimentaux seront effectuées à J15, M1, M3 et M6. Leur contenu est détaillé en **4.1.2 Critères d'évaluation secondaires** et **5.3 Visites de suivi de la recherche**.

9.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

Définitions

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique :

❖ Événement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

❖ Effet indésirable d'un médicament expérimental

Événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

❖ Événement ou effet indésirable grave

Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

❖ Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé.

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique et l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments (ANSM):

❖ Fait nouveau

Toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Exemples:

- a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- b) des suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;
- c) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du médicament expérimental, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants.

A titre d'exemples:

- un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,
 - un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du médicament expérimental utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,
 - des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
 - un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament expérimental dans un autre pays,
 - un effet indésirable grave inattendu lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex: « challenge agents », traitement de secours)
- d) les recommandations du comité de surveillance indépendant (CSI), le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes,
- e) tout effet indésirable grave inattendu transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même médicament.

Rôles de l'investigateur

L'investigateur doit **évaluer pour chaque événement indésirable sa gravité** et reporter tous les événements indésirables graves et non graves dans le cahier d'observation (e-CRF).

L'investigateur doit **documenter au mieux** les événements indésirables graves et donner dans la mesure du possible, le diagnostic médical définitif.

L'investigateur doit **évaluer l'intensité** des événements indésirables:

- 1 soit par des termes généralistes
 - *Léger: toléré par le patient, n'interférant pas avec ses activités quotidiennes*
 - *Modéré: suffisamment inconfortable pour altérer les activités quotidiennes*
 - *Sévère: qui empêche les activités quotidiennes*

- 2 Soit en utilisant une échelle de gradation des événements indésirable annexée au protocole: critères de terminologie standard pour les événements indésirables (version 4) (CTCAE).

L'investigateur doit **évaluer le lien de causalité** des événements indésirables graves avec les médicaments expérimentaux, les actes/procédures ajoutées par la recherche.

La méthode utilisée par l'investigateur, basée sur la méthode OMS (WHO Uppsala Monitoring Centre), repose sur les 4 termes de causalité suivants :

- Certain,
- Probable/plausible,
- Possible,
- Improbable (non exclu).

Leur définition est présentée dans le tableau suivant (extrait de WHO-UMC causality categories, version du 17/04/2012).

Tableau : WHO-UMC causality categories (extrait)

Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ** · Cannot be explained by disease or other drugs · Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) · Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon) · Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake** · Unlikely to be attributed to disease or other drugs · Response to withdrawal clinically reasonable · Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ** · Could also be explained by disease or other drugs · Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake ** that makes a relationship improbable (but not impossible) · Disease or other drugs provide plausible explanations

*All points should be reasonably complied with

** Or study procedures

9.3.2.1 Événements indésirables graves nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

Conformément à l'article R.1123-49 du Code de la Santé Publique, l'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, survenus au cours d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification sans délai. L'investigateur notifie ces événements dans un délai approprié en tenant compte des spécificités de la recherche et de l'événement indésirable grave ainsi que d'éventuelles indications figurant dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur. Cette notification fait l'objet d'un rapport écrit et est suivie de rapports complémentaires écrits détaillés.

Un événement indésirable grave présente l'un des critères suivants :

- 1- événement qui entraîne la mort,
- 2- événement qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- 3- événement qui nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- 4- événement qui provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
- 5- événement qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

9.3.2.2 Spécificités du protocole

9.3.2.2.1 Autres événements indésirables graves nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

- Événements indésirables jugés comme « médicalement significatifs » et/ou faisant l'objet d'une surveillance particulière par le promoteur

Ces événements indésirables doivent être au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance, selon les mêmes modalités et délais que les événements indésirables graves (cf. section correspondante).

Ces événements indésirables sont aussi listés en **2.7** et **4.1.2 du protocole** :

- Hépatite clinique (ALAT>5N ou ALAT> 3N et signes cliniques): 2-5 % des cas pour une dose de 5 mg/kg d'Isoniazide associé à la Rifampicine.
 - Réaction d'hypersensibilité sévère (rash généralisée...): <1% pour l'Isoniazide (DRESS)
 - Survenue d'une éruption cutanée mineure avec thrombopénie associée ou avec fièvre ou atteinte muqueuse
 - Encéphalopathie toxique exceptionnelle (Isoniazide)
 - Syndrome pseudo-lupique lié à l'Isoniazide (<1%)
 - Neuropathie périphérique de grade ≥ 1 lié à l'Isoniazide: 0,2 %
 - Neutropénie sévère (PNN<1000/mm³): très rare lié à l'Isoniazide
 - Névrite ou atrophie optique secondaire l'ethambutol (3%) ou plus rarement à l'isoniazide révélée par une perturbation de la vision des couleurs ou du champ visuel
 - Insuffisance rénale aiguë (augmentation > 50% de la créatinine en 7 jours) : exceptionnelle à la Rifampicine
 - Survenue d'une tuberculose active chez les patients randomisés dans le groupe témoin
 - Infection sévère pendant le suivi
 - Séroconversion pendant le suivi pour les infections virales suivantes: VIH, VHB et VHC.
 - Survenue d'une pathologie auto-immune pouvant expliquer les épisodes d'uvéite antérieure et nécessitant une corticothérapie ou un traitement par immunosuppresseur par voie générale
 - Événements indésirables graves liés au traitement local par corticoïdes (cataracte, glaucome)
- **Exposition *in utero***

Comme précisé en **6.2**, toute grossesse évolutive ou allaitement fait partie des critères de non inclusion.

Toute grossesse survenue au cours de la recherche, même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable doit être notifiée au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

9.3.2.2 Evénements indésirables graves ne nécessitant pas une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

Ces événements indésirables graves sont uniquement recueillis dans le cahier d'observation (eCRF). Une extraction de ces événements indésirables graves du cahier d'observation sera réalisée tous les 6 mois par l'URC et transmise au secteur Vigilance de la DRCI.

- **Evolution naturelle et habituelle de la pathologie**

- Hospitalisation programmée pour le suivi de l'uvéite.
- Aggravation de l'uvéite antérieure et/ou apparition d'une inflammation oculaire du segment intermédiaire et/ou postérieur. Dans ce cas-là, le patient est considéré en échec et poursuivra son suivi dans l'essai selon les modalités détaillées au paragraphe 5.10.

- **Circonstances particulières**

- hospitalisation pour une pathologie préexistante
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmée avant la recherche
- admission pour raisons sociale ou administrative
- passage aux urgences (<12 heures) non lié à un effet indésirable en rapport avec les médicaments expérimentaux.

- **Evènements indésirables susceptibles d'être liés aux traitements/actes prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche**

L'investigateur, comme tout professionnel de santé, doit notifier ces évènements aux vigilances sanitaires applicables. Exemples : Agence Régionale de Santé, direction de la qualité de l'établissement, Centre Régional de Pharmacovigilance, correspondant local de matériovigilance (ANSM), etc.

9.3.2.3 Période de notification sans délai des EIG par l'investigateur au promoteur

L'investigateur doit notifier sans délai au promoteur les événements indésirables graves tels que définis dans la section correspondante :

- à partir de la date de début de traitement par un médicament expérimental
- pendant toute la durée de suivi du participant, prévue par la recherche,
- jusqu'à la fin du traitement par le médicament expérimental du participant,
- sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû au médicament expérimental ou aux procédures de la recherche (par exemple, des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels que des cancers ou des anomalies congénitales).

9.3.2.4 Modalités et délais de notification au promoteur

La notification initiale d'EIG fait l'objet d'un rapport écrit et signé par l'investigateur à l'aide d'un formulaire de notification des EIG spécifique à la recherche et prévu à cet effet (dans le cahier d'observation). Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente.

La notification initiale d'un événement indésirable grave au promoteur doit être suivie rapidement par un (ou des) rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) permettant de suivre l'évolution du cas en vigilance ou de compléter les informations.

L'investigateur transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'examens complémentaires, etc). Ces documents devront être rendus anonymes. Par ailleurs, ils devront être complétés par les mentions suivantes : acronyme de la recherche, numéro et initiales du participant sur toutes les pages transmises.

Tout événement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le participant est sorti de la recherche.

La réception des EIG au secteur vigilance est centralisée pour permettre un traitement immédiat des EIG dès leur réception. La notification initiale d'EIG, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur représenté par son secteur Vigilance prioritairement par télécopie au 01 44 84 17 99. Il est possible de transmettre les EIG au secteur Vigilance par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr) uniquement en cas de tentative infructueuse d'envoi des EIG par télécopie.

NB : Ne pas transmettre par courriel les documents initialement transmis avec succès par télécopie pour éviter les doublons.

Dans le cas d'une recherche avec e-CRF :

- l'investigateur complète le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF, le valide, l'imprime, le signe puis l'envoie par télécopie ;
- en cas d'impossibilité de connexion à l'e-CRF, l'investigateur complètera, signera et adressera le formulaire de notification d'EIG au secteur Vigilance. Dès que la connexion sera rétablie, il régularisera en complétant le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF.

L'investigateur doit répondre à toute demande d'informations complémentaires émanant du promoteur.

Pour toute question relative à la notification d'un événement indésirable, il est possible de contacter le secteur Vigilance par courriel : vigilance.drc@aphp.fr.

En cas d'exposition *in utero*, l'investigateur complète le « formulaire de notification et de suivi d'une grossesse apparue au décours d'une recherche ».

L'investigateur doit suivre la femme enceinte jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur avec ce formulaire.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané, interruption de grossesse, mort fœtale, anomalie congénitale, etc.), l'investigateur doit suivre les modalités de notification des EIG.

La notification initiale de grossesse, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur selon les mêmes modalités que précisées ci-dessus.

S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la femme enceinte pour recueillir les informations sur la grossesse.

9.3.3 Rôles du promoteur

Le promoteur représenté par son secteur Vigilance évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue, tout au long de la recherche.

9.3.3.1 Analyse et déclaration des événements indésirables graves

Le promoteur évalue:

- la **gravité** de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés,
- leur **lien de causalité** avec chaque médicament expérimental et/ou actes/procédures/examens spécifiques ajoutés par la recherche et avec les autres traitements éventuels,

Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

- le **caractère attendu ou inattendu** des effets indésirables graves

Tout effet indésirable grave dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé est considéré comme inattendu.

L'évaluation du caractère attendu/inattendu d'un effet indésirable grave est effectuée par le promoteur représenté par son secteur Vigilance sur la base des informations décrites ci-dessous.

Pour les événements indésirables graves susceptibles d'être liés aux médicaments expérimentaux, il convient de se référer aux RCP des spécialités insérées en annexe **17.3**:

- RIFATER[®] cp (Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide)
- RIFINAH[®] cp (Isoniazide + Rifampicine)

- Dexambutol® cp (Ethambutol)
- DEXAFREE® collyre (Dexamethasone)
- Flucon® collyre (Fluorometholone)

Pour les événements indésirables graves susceptibles d'être liés aux médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche, il convient de se référer aux RCP en vigueur des spécialités suivantes :

- Mydriaticum® collyre (Tropicamide)
 - Neosynephrine® collyre
 - Alcon® collyre (Atropine)
- Il n'y a pas d'effet indésirable attendu en rapport avec des actes/procédures/examens spécifiques en dehors du traitement antituberculeux et de la corticothérapie locale, associée aux traitements symptomatiques dans le cadre du protocole.

Le promoteur déclare toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR), dans les délais réglementaires, auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

La déclaration initiale doit être réalisée sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger et dans un délai de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour le cas des effets indésirables graves inattendus.

Toutes les informations complémentaires pertinentes, doivent être déclarées par le promoteur sous forme de rapports de suivi, dans un délai de 8 jours calendaires à compter du moment où il dispose de ces informations.

Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu est déclarée également par voie électronique dans la base de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

9.3.3.2 Analyse et déclaration des autres données de sécurité

Il s'agit de toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à

suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.

Le promoteur informe sans délai à compter du jour où il en a eu connaissance l'autorité compétente et le comité de protection des personnes des faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures urgentes de sécurité prises.

A la suite de la déclaration initiale relative à un fait nouveau, le promoteur adresse aux autorités compétentes sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau dans un délai de 8 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

Si une suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR) répond à la définition d'un fait nouveau, l'évènement correspondant doit faire l'objet d'une double déclaration de la part du promoteur, selon les modalités et les délais précédemment cités.

9.3.3.3 Rapport annuel de sécurité

Le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche un rapport annuel de sécurité (Development Safety Update Report - DSUR) comprenant notamment:

- une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
- une description des patients inclus dans la recherche (caractéristiques démographiques, etc.)
- une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus pendant la période couverte par le rapport,
- les tableaux de synthèse de tous les événements indésirables graves survenus depuis le début de la recherche

Le rapport est transmis à l'ANSM et au CPP dans les 60 jours après la date anniversaire correspondant à la date d'autorisation de la recherche par l'ANSM.

9.3.4 Comité de Surveillance Indépendant

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) peut être mis en place par le promoteur. Il a comme principale mission d'être un comité de suivi des données de sécurité. Il peut avoir des missions supplémentaires, comme le suivi des données d'efficacité.

Il appartient au promoteur de justifier auprès de l'Autorité Compétente (ANSM) et auprès du CPP, la constitution ou non d'un tel comité.

Un CSI est prévu dans le cadre de cette recherche. Une réunion préliminaire du CSI est prévue avant la première inclusion du premier participant et idéalement avant la soumission du protocole à l'autorité compétente et au CPP.

L'ensemble des missions ainsi que les modalités précises de fonctionnement du CSI sont décrites dans la charte du CSI de l'étude.

Les membres du CSI sont :

Pour l'interniste : Docteur Nicolas Limal	Médecin interne	CHU Henri Mondor à Créteil	nicolas.limal@aphp.fr
Pour L'ophtalmologue Docteur Aurore Muselier Mathieu	Ophtalmologue	Saint Paul Bastille	Tel 01.48.04.03.02 centre. ophtalmologique.stpaul@gmail.com
Methodologiste Cedric Laouenan	Methodologiste	Département d'Epidémiologie Biostatistique et Recherche Clinique - Hôpital Bichat - HUPNVS - AP-HP	Tel : 01 40 25 79 41 cedric.laouenan@inserm.fr

Le fonctionnement du CSI sera conforme aux procédures du promoteur. Le CSI a une fonction consultative, le promoteur reste décisionnaire.

10 GESTION DES DONNEES

10.1 Modalités de recueil des données

Les données seront recueillies de façon prospective sur un cahier d'observation électronique (E-CRF) via un navigateur internet Cleanweb.

10.2 Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source

Visite sélection/ inclusion :

- antécédents médicaux, chirurgicaux et des traitements reçus dans le passé, en particulier antituberculeux et lors des 3 derniers mois.
- historique ophtalmologique, du nombre de poussées d'uvéïte antérieure dans les 2 dernières années, des traitements reçus actuels.
- acuité visuelle, tension oculaire, vision des couleurs, champ visuel, fond d'œil, examen à la lampe à fente avec score de Tyndall et Flare cellulaire.
- bilan étiologique :

✓ Test Quantiferon,

- ✓ sérologies des virus du groupe herpes (HSV, VZV), HIV, VHB, VHC,
 - ✓ TPHA, VDRL,
 - ✓ Imagerie pulmonaire dans le mois précédant l'inclusion (radiographie ou TDM thoracique laissé à l'appréciation du clinicien)
 - ✓ Sérologie de Lyme si l'interrogatoire est en faveur
 - ✓ Recherche du HLA B27 si l'uvéite antérieure est non granulomateuse,
 - ✓ β HCG urinaires et plasmatiques si femme en âge de procréer.
- examen cardio-pulmonaire, palpation abdominale, examen des aires ganglionnaires, examen cutané, réflexes ostéo-tendineux, recueil du poids, taille, température, tension artérielle.

Visite de suivi :

- Examen d'ophtalmologie (J15, M1, M2, M3, M6, M12, M15 et M18) avec recueil des données (acuité visuelle, tension oculaire, fond d'œil, examen à la lampe à fente avec score de Tyndall et Flare cellulaire), vision des couleurs et champ visuel (à M1, M2, M3 et M6) seulement pour les patients du groupe expérimental.
- Examen de médecin interniste (J15, M1, M2, M3 et M6 pour patients du groupe expérimental et à M18 pour tous les patients) avec recueil des données (NFS plaquettes et ALAT à J15, M1, M3 et M6 pour patients du groupe expérimental), les effets indésirables, examen cardio-pulmonaire, palpation abdominale, examen des aires ganglionnaires, des réflexes ostéo-tendineux, examen cutané et recueil du poids, taille, température et tension artérielle.

10.3 Droit d'accès aux données et documents source

Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions

législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

Documents source

Les documents source (dossier médical, original de résultat d'examen biologique, compte-rendu d'examen d'imagerie...) étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés selon la réglementation en vigueur par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10.4 Traitement des données et conservation des documents et des données

Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données

Le service de Biostatistique et d'information médicale (DRCI-URC) de l'hôpital Saint Louis sera responsable de la liste de randomisation, du codage des questionnaires, de la mise en machine et de la vérification des données et de l'exploitation des résultats, sous la supervision du Dr Matthieu Resche-Rigon.

Saisie des données

La saisie des données sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet (eCRF).

Traitements des données (CNIL) en France

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales » (MR-001 modifiée). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Ces documents seront conservés plus longtemps si cela est exigé par les autorités légales ou par un accord avec le promoteur. Il incombe au promoteur d'informer l'investigateur / l'établissement lorsqu'il n'est plus nécessaire de conserver ces documents. En cas de départ en retraite ou de déménagement de l'investigateur ou s'il souhaite, pour toute autre raison, renoncer à ses responsabilités, les documents doivent être confiés à une personne qui en accepte la charge. Le promoteur doit être informé par écrit du nom et de l'adresse du nouveau responsable.

Cet archivage indexé comporte notamment:

- Une enveloppe scellée contenant les exemplaires originaux de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche pour l'investigateur.
- Un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche pour le promoteur.

Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant:

- les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
- les autorisations de l'ANSM et les avis du CPP
- les courriers de correspondance,
- la liste ou registre d'inclusion,
- les annexes spécifiques à la recherche
- le rapport final de la recherche.

10.5 Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

11 ASPECTS STATISTIQUES

11.1 Description des méthodes statistiques prévues

Il n'y a pas d'analyse intermédiaire compte tenu du délai d'obtention du critère de jugement principal (18 mois) et de la durée des inclusions (24 mois)

L'ensemble des variables à l'inclusion seront décrites par leur médiane et interquartiles range pour les variables quantitatives et par leur nombre et pourcentage pour les variables qualitatives.

Concernant le critère de jugement principal

L'analyse sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter; tout sujet randomisé participera donc à l'analyse dans le bras que lui a attribué la randomisation. Toute évaluation manquante du critère de jugement principal sera considérée comme un échec. La comparaison du taux de succès à 18 mois entre les deux groupes sera réalisée en utilisant le test de Fisher.

Une analyse per-protocole (les patients étant considérés selon leur groupe de traitement effectif), sera réalisée en utilisant le test de Fisher.

Un test interaction qualitative et quantitative sera réalisée sur les sous-groupes ayant servi à stratification de la randomisation. Enfin une analyse dans ces sous-groupes du critère de jugement principal sera réalisée.

Concernant le critère de jugement secondaire

- Les comparaisons des fréquences des événements indésirables entre les deux groupes seront à l'aide de test de Fisher. La comparaison des incidences cumulées de patients ayant développé des effets indésirables mineurs et des effets indésirables graves clinique et biologique se fera à l'aide de tests de Gray.

- Les délais de survenue de l'échec seront comparés à l'aide d'un test du logrank. Les incidences cumulées d'échec seront estimées à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier.
 - Les délais de survenue des épisodes d'inflammation oculaire à l'aide d'un test du logrank. Les incidences cumulées survenue des épisodes d'inflammation oculaire seront estimées à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier.
 - La comparaison des fréquences des succès à 12 mois post-traitement sera réalisée à l'aide d'un test de Fisher.
 - Le nombre cumulé des épisodes d'uvéite antérieure sera comparé entre les groupes à l'aide d'un test de Wilcoxon
 - Les comparaisons des variations de l'intensité de l'inflammation (variation du score de Tyndall et du score de Flare) entre les deux groupes seront réalisées à l'aide d'un modèle linéaire (avec le temps et le traitement comme variables explicatives). Une recherche d'interaction sera effectuée. Un test du rapport de vraisemblance sera effectué pour tester l'effet traitement.
 - Les fréquences des patients ayant développé ou aggravé pendant le suivi (à 18 mois) ; une baisse d'acuité visuelle, des synéchies irido-cristalliniennes, un glaucome, une cataracte seront comparées à l'aide de tests de Fisher. Par ailleurs la comparaison de la variation de l'acuité visuelle entre J0 et M18 sera faite à l'aide d'un test de Wilcoxon.
- Analyse de sécurité: Comprend tous les sujets randomisé dans le bras « expérimental » et recevant le traitement antituberculeux. L'incidence des effets indésirables sera rapportée est comparé à celle du groupe « contrôle ».

Tous les tests seront de formulation bilatérale et au seuil de 5%. L'ensemble des analyses sera réalisée sur le logiciel SAS 9.3 (ou version suivante) et R 3.3.1 (ou version suivante).

11.2 Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires de l'essai comparatif randomisé, le calcul est basé sur une hypothèse de différence du critère principal d'évaluation entre les deux groupes, et est fonction des risques alpha et beta consentis et de la formulation uni ou bilatérale.

Le calcul d'effectif a été basé sur le critère de jugement principal : l'absence d'inflammation à 3 mois (guérison de l'uvéite antérieure à 3 mois) et absence de récurrence à 18 mois de suivi définissant le succès. En supposant une proportion d'échec de 50% (5% de persistance de l'inflammation et 45 % de récurrence) dans le bras contrôle [10], et de 25% (2,5% de persistance de l'inflammation et 22,5 % de récurrence) dans le bras expérimental [10,11], il faut inclure 2 groupes de 58 sujets (soit 116 patients en

tout) pour contrôler les risques d'erreur de type I (alpha) et II (beta) respectivement à 5% et 20%, pour un test de Fisher de formulation bilatérale.

11.3 Préciser si des sujets sortis prématurément seront remplacés et dans quelle proportion.

Non remplacés

11.4 Degré de signification statistique prévu

Tous les tests seront de formulation bilatérale et au seuil de 5%.

11.5 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

En cas de données manquantes, une analyse des dossiers complets sera effectuée. Les analyses de confirmation seront effectuées en utilisant l'imputation multiple par équation chaînée pour imputer les résultats ainsi que les caractéristiques manquantes.

12 CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Chaque projet de recherche impliquant la personne humaine pris en charge par l'AP-HP est classé selon le risque prévisionnel encouru par les personnes se prêtant aux recherches grâce à la classification des recherches interventionnelles impliquant la personne humaine à promotion AP-HP de A à D.

12.1 Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet, le promoteur mandate des Attachés de Recherche Clinique (ARC) qui ont pour mission principale d'effectuer des visites régulières de suivi dans les lieux de recherche après avoir effectué les visites d'ouvertures.

Les objectifs du suivi de la recherche, tels que définis dans les Bonnes Pratiques Cliniques, (BPC § 5.18.1) sont de vérifier que:

- le droit, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits,
- les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources,
- la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres mise en place pour cette recherche est déterminée grâce au plan de monitoring adapté. Une visite de mise en place sur site sera réalisée dans chacun des centres cités (voir annexe 17.1).

Etendue du monitoring des centres

Dans le cas de cette recherche relevant d'un risque ajouté de catégorie C, le choix d'un niveau de monitoring adapté a été pondéré en fonction de la complexité, l'impact et le budget de la recherche. A cet effet, le promoteur en accord avec l'investigateur coordonnateur a déterminé le score logistique et impact qui a permis d'obtenir le niveau de monitoring à mettre en place sur la recherche : Niveau Intermédiaire

12.2 Contrôle de qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein du DRCI et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant seront revus:

- consentement écrit ;
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies ;
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation: exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc.) ;
- gestion des traitements utilisés.

12.3 Cahier d'observation: CRF électronique

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

12.4 Gestion des non conformités

Tout événement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

12.5 Audit / inspections

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche. L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

12.6 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitae personnel daté et signé, comportant son numéro RPPS.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun.

9.4 Engagement de responsabilité du pharmacien

Le département de l'AP-HP, l'AGEPS, sera en charge d'acheter, d'étiqueter et d'acheminer à chaque centre, les traitements prévus dans le groupe « expérimental », à savoir les traitements antituberculeux.

13 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

13.1 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit après que lui ait été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

L'information est donnée au patient lors de la visite de sélection par le **médecin référent ophtalmologue** de manière concomitante à la prise en charge de l'uvéite antérieure.

Un délai de réflexion de **15 jours** au maximum est laissé à la personne entre le moment où elle est informée et celui où elle signe le formulaire de consentement (délai entre la visite de sélection et la visite d'inclusion).

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par **l'investigateur de médecine interne**, ou par un médecin référent interniste qui le représente avant l'inclusion de la personne dans la recherche. Ce recueil est en pratique effectué lors de la visite d'inclusion réalisée par le médecin référent interniste.

La note d'information et une copie du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur ou le médecin qui le représente sont remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve l'exemplaire original du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

Ce protocole de recherche ne concerne pas les sujets qui ne peuvent pas donner leur consentement par écrit, ni les mineurs, ni les personnes sous tutelle ou curatelle.

13.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issu de la recherche, le cas échéant

A la fin de la participation du sujet, il n'y a aucune période d'exclusion prévue.

Pendant sa durée de participation le sujet ne peut pas participer à un autre protocole de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine et portant sur un médicament sans en avoir parlé avec le médecin qui le suit dans le cadre de la recherche.

13.3 Indemnisation des sujets

Aucune indemnisation n'est prévue pour les patients en compensation des contraintes liées à la recherche.

13.4 Obligations légales

Rôle du promoteur

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation la Délégation à la recherche Clinique et à l'innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur

13.5 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

13.6 Demande d'autorisation à l'ANSM

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament à usage humain, préalablement à sa mise en œuvre l'autorisation de l'ANSM, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

13.7 Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001

L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

13.8 Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives.

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

13.9 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai de un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

14 FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1 Source de financement

Le projet est exclusivement financé par le PHRC (le financement de l'étude ancillaire d'analyse des cytokines n'est pas concerné par le PHRC).

14.2 Assurance

Conformément à l'article L.1121-10 du Code de la santé publique, les contrats d'assurance doivent garantir la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant et couvrent les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans la recherche impliquant la personne humaine.

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP.

15 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

15.1 Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;
- L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « AP-HP » en premier dans l'adresse suivi précisément par: AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France
- Seront premiers signataires des publications les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et à son déroulement, ainsi qu'à la rédaction des résultats. Les autres intervenants, et notamment les investigateurs ayant inclus et suivi des patients, seront tous mentionnés, l'ordre de citation sur la publication étant fonction du nombre de patients inclus.

15.2 Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Département de la Recherche Clinique et du Développement)"

15.3 Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

- The study was funded by a grant from Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC 2016 (Ministère de la Santé)

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

16 BIBLIOGRAPHIE

1. S Trad, D Saadoun, MH Errera, S Abad, P Bielefeld, C Terrada, D Sène, B Bodaghi, P Sève
Ocular tuberculosis
2. Agrawal R, Gunasekeran DV, Grant R, et al. Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1
Study Group. Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated
With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. JAMA
Ophthalmol 2017;135:1318-27
3. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern
Italy. Analysis of 655 new cases. Acta Ophthalmol Scand, 2001, 79:64-68.
4. Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective
review. Ophthalmic Epidemiol, 2002, 9:239-249.
5. Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. Am J
Ophthalmol, 2010, 149:562-570.
6. Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for
the management of tuberculosis-related ocular inflammation. Am J Ophthalmol, 2011,
152:433-440.
7. Jakob E, Max R, Zimmermann S, Dalpke AH, Alle W, Becker M, Mackensen F. Three Years of
Experience with QuantiFERON-TB Gold Testing in Patients with Uveitis. Ocul Immunol
Inflamm. 2014 Dec;22(6):478-84.
8. La Distia Nora R, van Velthoven ME, Ten Dam-van Loon NH, Misotten T, Bakker M, van Hagen
MP, Rothova. Clinical manifestations of patients with intraocular inflammation and positive
QuantiFERON-TB gold in-tube test in a country nonendemic for tuberculosis. Am J
Ophthalmol. 2014 Apr;157(4):754-61.

9. Cordero-Coma M, Calleja S, Torres HE, et al. The value of an immune response to Mycobacterium tuberculosis in patients with chronic posterior uveitis revisited: utility of the new IGRAs. *Eye (Lond)*, 2010, 24:36-43.
10. Bansal R, Gupta A, Gupta V, et al. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):772-9.
11. Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology*, 2009, 116:1391-1396.
12. Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, Rahman F, Phatak S, Triantafyllopoulou I, Addison PK, Westcott M, Pavesio CE. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Feb;23(1):40-6.
13. Tomkins-Netzer 2018 AJO Effect of Anti-Tuberculous Therapy on Uveitis Associated with latent Tuberculosis
14. Bansal R, Gupta A, Gupta V, et al. Tubercular Serpiginous-like Choroiditis Presenting as Multifocal Serpiginoid Choroiditis. *Ophthalmology*, 2012, 119:2334-2342.
15. Babu K, Bhat SS, Philips M, Subbakrishna DK. Review of Results of QuantiFERON TB Gold Test in Presumed Ocular Tuberculosis in a South Indian Patient Population. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Aug 19:1-5.
16. Babu K, Satish V, Satish S, et al. Utility of QuantiFERON TB gold test in a south Indian patient population of ocular inflammation. *Indian J Ophthalmol*, 2009, 57:427-430.
17. Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye (Lond)*. 2011 Apr;25(4):475-80.
18. Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, Gupta B, Lee CS, Gunasekeran DV, Jayabalan N, Grant R, Kon OM, Gupta V, Westcott M, Pavesio C, Agrawal R. Antitubercular therapy for intraocular tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2016 Mar 10. pii: S0039-6257(15)30050-3. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.03.001.
19. Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, Bambery P, Sehgal S. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec;76(6):679-82.
20. Agrawal R, Gonzalez-Lopez JJ, Nobre-Cardoso J, Gupta B, Grant R, Addison PK, Pavesio CE Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*. 2016 Mar;100(3):348-55.
21. cdc MMWR 2003; 52 (No. RR-11)
22. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS

statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 15;174(8):935-52.

23. Weddle G, Hamilton M, Potthoff D, Rivera D, Jackson MA. QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for tuberculosis in healthcare professionals. Lab Med. 2014 Summer;45(3):207-10.

17 LISTE DES ADDENDA

17.1 Liste des Investigateurs

Coordonnées du lieu de recherche	N° centre	Spécialité	Titre	Nom & prénom	Mail
CHU Pitié-Salpêtrière (AP-HP) Paris 75013	001	Ophtalmologie	Pr	Bodaghi Bahram	bahram.bodaghi@psl.aphp.fr
	002	Médecine Interne	Dr	Saadoun David	david.saadoun@psl.aphp.fr
CHU Ambroise Paré (AP-HP) Boulogne 92100	003	Ophtalmologie	Dr	Labbe Antoine	Antoine.labbe@apr.aphp.fr
	004	Médecine Interne	Dr	Trad Sélim	salim.trad@apr.aphp.fr
CHU Lariboisière (AP-HP) Paris 75010	005	Ophtalmologie	Dr	Couturier Aude	aude.couturier@aphp.fr
	006	Médecine Interne	Pr	Sène Damien	damien.sene@lrb.aphp.fr
CHU Cochin (AP-HP) Paris 75014	007	Ophtalmologie	Pr	Monnet Dominique	dominique.monnet@aphp.fr
	008	Médecine Interne	Dr	Benjamin Terrier	benjamin.terrier@aphp.fr
CHU Avicennes (AP-HP) Bobigny	009	Ophtalmologie	Dr	Auregan Giocanti	audrey.giocanti@avc.aphp.fr
	010	Médecine Interne	Dr	Audrey Abad Sébastien	sebastien.abad@avc.aphp.fr
Centre Hosp. Intercommunal de Créteil (CHIC) Créteil 94010	011	Ophtalmologie	Dr	Blanco Garavito	rocio_blanco@icloud.com
	012	Médecine Interne	Dr	Froissart Antoine	antoine.froissart@chicreteil.fr
Centre Hospitalier des <i>Quinze-Vingts</i> Paris 75571	013	Ophtalmologie	Dr	Bottin Caroline	Caro.bottin@gmail.com
	014	CIC			
	015	Médecine Interne	Dr	Heron Emmanuel	eheron@15-20.fr
Fondation Rothschild Paris 75012	016	Ophtalmologie	Dr	Cherif Titah	ctitah@for.paris
	017	Médecine Interne	Dr	Thoams Sené	tsene@for.paris
Hôpital de la Croix-Rousse Lyon 69317 Hôpitaux nord Hôtel-Dieu Lyon 69288	018	Ophtalmologie	Pr	Laurent Kodjikian	laurent.kodjikian@chu-lyon.fr
	019	Médecine Interne	Pr	Sève Pascal	pascal.seve@chu-lyon.fr
CHU Purpan 31059 Toulouse	026	Ophtalmologie	Dr	SOLER Vincent	soler.v@chu-toulouse.fr
	027	Médecine Interne	Pr	PUGNET Grégory	pugnet.g@chu-toulouse.fr
CHU de Nantes Nantes	022	Ophtalmologie	Dr	Chloe Couret	Chloe.COURET@chu-nantes.fr
	023	Médecine Interne	Pr	Christian Agard	christian.agard@univ-nantes.fr
CHU de Dijon Dijon 21079	024	Ophtalmologie	Pr	Bron, Alain	alain.bron@chu-dijon.fr
	025	Médecine Interne	Dr	Bielefeld Philip	philip.bielefeld@chu-dijon.fr

17.2 Formulaire de notification des Evenements Indesirables Graves (Annexe 1)

17.3 Ajouter le RCP ou la Brochure Investigateur

La RCP sera issu du site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

17.4 Évaluation ophtalmologique

Les évaluations ophtalmologiques suivantes seront effectuées pour les deux yeux. Pour chaque patient, tous les efforts seront fournis pour qu'un même examinateur réalise ces évaluations pendant toute la durée de l'étude. Une évaluation ophtalmologique imprévue peut être effectuée à la discrétion de l'enquêteur lorsqu'elle est indiquée médicalement.

Mesure de l'acuité visuelle

La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) sera évaluée et classée selon la méthode ETDRS. Comme indiqué dans le manuel ETDRS, si l'acuité visuelle du sujet est si pauvre qu'il/elle ne peut pas lire les grandes lettres de tableau lors de l'essai à un mètre (c.-à-d. le nombre de lettres lues correctement à un mètre est égal à zéro), la capacité du sujet à compter les doigts, détecter le mouvement de la main ou percevoir la lumière devra être évaluée.

Examen du segment externe de l'œil, de la pupille et de l'oculomotricité.

La réaction pupillaire et l'oculomotricité de l'œil seront évaluées conformément à la pratique habituelle.

Les examens des cils, des paupières et des culs de sacs conjonctivaux, seront évalués dans le cadre de l'examen externe ou avec la lampe à fente selon la pratique habituelle de l'investigateur. La cornée sera examinée avec la lampe à fente.

Évaluation de la chambre antérieure

La cellularité (Tyndall cellulaire) et la teneur en protéines (flare de l'humeur aqueuse) de la chambre antérieure seront évaluées avec la lampe à fente biomicroscopique et seront classées selon la classification établie par le groupe de travail du SUN suivant le schéma ci-dessous.

La graduation de l'inflammation de la chambre antérieure doit être effectuée dans une pièce sombre avec une illumination de lampe à fente la plus brillante possible, à fort grossissement et avec un angle de faisceau de 45°. Pour chaque patient, la graduation de l'inflammation doit être effectuée par le même examinateur et en utilisant la même lampe à fente.

Pour la détermination du Tyndall cellulaire et du flare de l'humeur aqueuse, le champ d'analyse sera de 1 x 1 mm de largeur. Les centres spécialisés dans la prise en charge des uvéites disposent généralement d'un flare-meter, c.-à-d. d'un appareil permettant une quantification automatisée in vivo fiable du flare. Les mesures sont exprimées en photons par milliseconde (ph/ms), avec une corrélation linéaire entre le logarithme du taux de protéines en chambre antérieure et celui des résultats exprimés en photons par milliseconde.

Critères d'analyse des précipités rétrodescemétiques:

Nombre	< 5 5-20 >21
Distribution	Répartition régulière, jusqu'à la partie supérieure de la cornée Prédominance inférieure, triangle à base inférieure
Confluence	Espaces libres entre les précipités Zones de confluence
Taille	Fins Moyens Gros
Coloration	Blancs, gris, pigmentés
Aspect	Non spécifique Stellaire En « graisse de mouton »
Corticossensibilité	Nulle Minime Modérée Forte

Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure selon le SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature), (Jabs et al., 2005):

Grade	Nombre de cellules observées dans un champ de 1 × 1 mm de lampe à fente
0	< 1
0.5+	1 – 5
1+	6 – 15
2+	16 – 25
3+	26 – 50
4+	> 50

Si un hypopion est présent, il doit alors être mesuré en millimètres s'il est nettement visible, au besoin un examen en gonioscopie sera réalisé s'il est de faible volume.

Quantification du flare (ou « tyndall protéique ») en chambre antérieure selon le SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature), (Jabs et al., 2005):

Grade	Description
0	None
1+	Discret
2+	Modéré (détails de l'iris et du cristallin clairement visibles)
3+	Marqué (détails de l'iris et du cristallin)

	flous)
4+	Intense (humeur aqueuse fibrineuse ou « plastique »)

L'analyse de l'iris est également un des paramètres de la sémiologie oculaire. Cette analyse comprend la recherche de synéchies irido-cristalliniennes, d'une hétérochromie, de zones de transillumination, de nodules dans le stroma irien ou au bord pupillaire.

L'analyse du cristallin se fera lors de l'examen de la lampe à fente sur une pupille dilatée et recherchera la présence d'une cataracte, de membrane cyclitique.

Prise de la tension oculaire:

La Tonométrie de Goldmann sera utilisée pour mesurer la pression intraoculaire. La pression intraoculaire doit être mesurée après l'évaluation de la chambre antérieure (score de Tyndall et flare) mais avant l'instillation de dilatateurs cycloplégiques (analyse du cristallin et fond d'œil).

Évaluation de la chambre postérieure

Cette examen sera réalisé sur une pupille dilatée, afin d'analyser le segment postérieur de l'œil à la recherche de la survenue d'une uvéite intermédiaire et/ou postérieure (critère d'exclusion lors de la visite de sélection et critère de sortie du protocole lors du suivi).

Annexe1

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)	ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS	PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR REFERENCE VIGILANCE : Référence GED : REC-DTYP-0192
	Formulaire de notification d'un Evènement Indésirable Grave (EIG) survenant au cours d'une recherche impliquant la personne humaine portant sur un Médicament ou produit assimilé	

Dès la prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur, ce formulaire doit être dûment complété (3 pages), signé et retourné **sans délai** au secteur Vigilance de la DRCI par **télécopie** au +33 (0)1 44 84 17 99. Il est possible de transmettre les formulaires de notification d'EIG au secteur Vigilance par mail (eig-vigilance.drci@aphp.fr) **uniquement** en cas de tentative infructueuse d'envoi par télécopie.

Notification initiale Suivi d'EIG N° du suivi |__|__|

1. Identification de la recherche Acronyme : URBA Code de la Recherche : P160912J Risque : C Essai portant sur la 1 ^{ère} administration du médicament chez des personnes qui ne présentent aucune affection (à ajouter ou à supprimer selon la recherche)		Date de notification : __ __ 2 0 __ jj mm aaaa Date de prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur : __ __ 2 0 __ jj mm aaaa																																				
Titre complet de la recherche : Étude multicentrique, randomisée, évaluant l'intérêt du traitement antituberculeux au cours de l'uvéite antérieure récidivante																																						
2. Identification du centre investigateur Nom de l'établissement : _____ Ville et code postal : _____ Service : _____ Investigateur (nom/prénom) : _____ Tél : _____ Fax : _____																																						
3. Identification et antécédents de la personne se prêtant à la recherche Référence de la personne : __ __ __ - __ __ __ __ - __ __ __ __ <small>n°centre - n° ordre de sélection - initiale - initiale nom prénom</small> Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : __ __ __ __ __ __ Poids : __ __ kg jj mm aaaa Taille : __ __ cm Age : __ __ __ ans Date de signature du consentement : __ __ 2 0 __ jj mm aaaa Date d'inclusion/randomisation __ __ 2 0 __ jj mm aaaa <input type="checkbox"/> Groupe Contrôle : Corticothérapie locale seule <input type="checkbox"/> Groupe Expérimental : Traitement antituberculeux en add-on de la corticothérapie locale																																						
4. Médicament(s) expérimental(aux) (ME) ou produit(s) assimilé(s) [préciser le(s)quel(s)] avant la survenue de l'EIG (barrer l'encadré si traitement non débuté)																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale</th> <th>Voie⁽¹⁾</th> <th>Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)</th> <th>Date de début (jj/mm/aaaa)</th> <th>En cours⁽²⁾</th> <th>Date de fin (jj/mm/aaaa)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RIFATER</td> <td>---</td> <td>---</td> <td> __ __ 2 0 __ </td> <td><input type="checkbox"/></td> <td> __ __ 2 0 __ </td> </tr> <tr> <td>DEXAMBUTOL</td> <td>---</td> <td>---</td> <td> __ __ 2 0 __ </td> <td><input type="checkbox"/></td> <td> __ __ 2 0 __ </td> </tr> <tr> <td>RIFINAH</td> <td>---</td> <td>---</td> <td> __ __ 2 0 __ </td> <td><input type="checkbox"/></td> <td> __ __ 2 0 __ </td> </tr> <tr> <td>DEXAFREE</td> <td>---</td> <td>---</td> <td> __ __ 2 0 __ </td> <td><input type="checkbox"/></td> <td> __ __ 2 0 __ </td> </tr> <tr> <td>Flucon</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie ⁽¹⁾	Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)	Date de début (jj/mm/aaaa)	En cours ⁽²⁾	Date de fin (jj/mm/aaaa)	RIFATER	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __	DEXAMBUTOL	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __	RIFINAH	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __	DEXAFREE	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __	Flucon							
Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie ⁽¹⁾	Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)	Date de début (jj/mm/aaaa)	En cours ⁽²⁾	Date de fin (jj/mm/aaaa)																																	
RIFATER	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __																																	
DEXAMBUTOL	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __																																	
RIFINAH	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __																																	
DEXAFREE	---	---	__ __ 2 0 __	<input type="checkbox"/>	__ __ 2 0 __																																	
Flucon																																						
5. Procédures et actes ajoutés par la recherche (ex. : biopsies, IRM ...) (barrer l'encadré si procédures et actes non réalisés)																																						
Date de réalisation (jj/mm/aaaa)		Chronologie																																				
__ __ 2 0 __		Avant la survenue de l'EIG	Après la survenue de l'EIG																																			
__ __ 2 0 __		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
__ __ 2 0 __		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			

Acronyme : Erreur ! Source du renvoi introuvable.

Référence de la personne se prêtant à la recherche :

____ - ____ - ____ - ____
n°centre - n° ordre de sélection - initiale - initiale
nom prénom

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR

REFERENCE VIGILANCE :

Reference GED : REC-DTYP-0192

6. Médicament(s) concomitant(s) au moment de l'EIG, à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable (compléter le tableau ci-après et si nécessaire l'annexe relative aux médicaments concomitants ou barrer l'encadré si non applicable)							
Annexe jointe au présent formulaire : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie ⁽¹⁾	Posologie (préciser l'unité ex : mg/j)	Dates d'administration (du jj/mm/aa au jj/mm/aa)	En cours ⁽²⁾	Indication	Action prise 0 : poursuite sans modification de la posologie 1 : arrêt 2 : diminution de la posologie 3 : augmentation de la posologie 4 : ne sais pas	Causalité de l'EIG 0 : non lié au médicament 1 : lié au médicament 2 : ne sais pas
			du ____/____/____ au ____/____/____	<input type="checkbox"/>			
			du ____/____/____ au ____/____/____	<input type="checkbox"/>			

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; IM=intramusculaire ; IV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou autre (à préciser) (2) En cours au moment de la survenue de l'EIG

7. Evènement indésirable grave [EIG]		
Diagnostic : <input type="checkbox"/> Définitif <input type="checkbox"/> Provisoire		Organe(s) concerné(s) :
Date de survenue des premiers symptômes : ____/____/20__		
Préciser lesquels :		
Date d'apparition de l'EIG : ____/____/20__ jj mm aaaa	Délai entre la date de la dernière administration du ME/produit assimilé ou la date de procédure/acte ajouté par la recherche et la date de survenue de l'EIG : ____/____/____ jj hh min	Critères de gravité :
Heure de survenue : ____h ____min <input type="checkbox"/> donnée manquante		<input type="checkbox"/> Nécessite ou prolonge l'hospitalisation : du ____/____/20__ au ____/____/20__ <input type="checkbox"/> en cours
L'évènement a-t-il conduit à : <input type="checkbox"/> aucune mesure prise concernant le ME <input type="checkbox"/> diminution de la posologie du ME <input type="checkbox"/> augmentation de la posologie du ME <input type="checkbox"/> arrêt définitif du ME <input type="checkbox"/> arrêt transitoire du ME, date de reprise : ____/____/20__ <input type="checkbox"/> ne sais pas		<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité ou handicap important ou durable <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s), préciser :
Récidive de l'EIG après ré-administration : <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui Date : ____/____/20__ <input type="radio"/> Non applicable		Degré de sévérité (à adapter à la recherche) : <input type="checkbox"/> Léger <input type="checkbox"/> Modéré <input type="checkbox"/> Sévère
Des mesures symptomatiques ont-elles été prises ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date : ____/____/20__ Préciser : _____		
L'évènement a-t-il conduit à une levée d'insu ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date : ____/____/20__ <input type="checkbox"/> Non applicable		
L'évènement fait-il suite à : - une erreur médicamenteuse ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date : ____/____/20__ - un surdosage ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date : ____/____/20__ - un mésusage ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date : ____/____/20__ - autre (préciser) : _____ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date : ____/____/20__		

Notification-EIG_URBA_Version 1.0_20180529_DRCI

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.

2/3

Suivant modèle REC-DTYP-0192

Acronyme : Erreur ! Source du renvoi introuvable.

Référence de la personne se prêtant à la recherche : - - - - -
n°centre - n° ordre de sélection - initiale - initiale
nom prénom

Evolution de l'événement		
<input type="checkbox"/> Décès <input type="radio"/> sans relation avec l'EIG <input type="radio"/> en relation avec l'EIG	Date : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> _2_0_ / <input type="text"/> <small>jj mm aaaa</small>	<input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli, préciser : <input type="radio"/> Etat stable <input type="radio"/> Amélioration <input type="radio"/> Aggravation
<input type="checkbox"/> Résolu : <input type="radio"/> sans séquelles <input type="radio"/> avec séquelles, préciser lesquelles :	Date : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> _2_0_ / <input type="text"/> <small>jj mm aaaa</small> <input type="text"/> / <input type="text"/> <small>hh min</small>	<input type="checkbox"/> Evolution inconnue

8. Autre(s) étiologie(s) envisagée(s)
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui, préciser :

9. Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s)
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui, préciser date, nature et résultats : [joindre les bilans anonymisés]

10. Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave est (plusieurs cases possibles)
Lié à la recherche : <input type="checkbox"/> Oui : <input type="checkbox"/> au(x) médicament(s)/produit(s) assimilé(s) de la recherche : le(s)quel(s) ? - RIFATER : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) - DEXAMBUTOL : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) - RIFINAH : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) - DEXAFREE : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) - Flucon : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) <input type="checkbox"/> à la (aux) procédure(s)/acte(s) de la recherche : la/le(s)quel(les) ? La/lequel(le) : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) La/lequel(le) : <input type="checkbox"/> Relation certaine <input type="checkbox"/> Relation probable <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation improbable (non exclue) <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> à la progression de la maladie faisant l'objet de la recherche : l'uvéite antérieure récidivante <input type="checkbox"/> à un (ou plusieurs) médicament(s) concomitant(s) administré(s), le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> à une maladie intercurrente, laquelle : <input type="checkbox"/> autre, préciser :

Notificateur	Investigateur	Tampon du service :
Nom et fonction : Signature	Nom : Signature	

Le nouveau-né a-t-il bénéficié d'un suivi particulier à la naissance : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez : <input type="checkbox"/> Non applicable		
Notificateur	Investigateur	Tampon du service :
Nom et fonction : Signature :	Nom : Signature :	