



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



PREVENTION DE LA TRANSMISSION VIH-1 MERE-ENFANT : EVALUATION DU PROGRAMME ET INTERVENTION DE RATTRAPAGE INNOVANTE ET REACTIVE BASEE SUR LE PROGRAMME ELARGI DE VACCINATION

ANRS 12397 PROMISE-EPI

VERSION 5.0_28Aou2020

Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03870438

Version du protocole	Pays concerné	Approbations/Recommandations
1.0 du 24Sep2018	Zambie	Décision du comité d'éthique en Zambie (ERES converge) du 19Oct2018 : Re-soumission
2.0 du 11 DEC 2018	Zambie	Approuvé par le comité d'éthique en Zambie (ERES converge) le 14Jan2019 Approuvé par le comité d'éthique en Zambie (NHRA) le 08 Fév. 2019 Approbation provisionnelle par l'autorité compétente en Zambie (ZAMRA) le 01 Avr. 2019
3.0 du 16Jul2019	Zambie	Décision de l'autorité compétente en Zambie (ZAMRA) du 06Sep2019: re-soumission
4.0 du 28Oct2019	Zambie Burkina Faso	Approuvé par l'autorité compétente en Zambie (ZAMRA) le 05 Nov. 2019 Approuvé par le Comité d'Ethique au Burkina Faso (CERS) le 06 Mai 2020
5.0 du 28 Aout2020	Zambie Burkina Faso	Approuvé par le comité d'éthique en Zambie (ERES converge) le 06Nov2020 Approuvé par le comité d'éthique en Zambie (NHRA) le 22Nov2022 Approbation provisionnelle par l'autorité compétente en Zambie (ZAMRA) le 07Jan2021 Approuvé par le Comité d'Ethique au Burkina Faso (CERS) le 06 Avril 2022

Déclaration de confidentialité

Ce document contient des informations qui sont la propriété du promoteur et qui vous sont confiées sur une base confidentielle pour examen par vous, votre équipe, les membres du Comité d'éthique et l'Autorité compétente concernée. Les renseignements contenus dans le présent document ne doivent pas être divulgués à des tiers sans le consentement écrit préalable du promoteur de la recherche, sauf dans la mesure nécessaire pour obtenir le consentement éclairé des personnes qui peuvent consentir à la recherche.



EDCTP



This project is part of the
EDCTP2 programme supported
by the European Union

**PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE
PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

ANRS 12397 PROMISE-EPI

**Prévention de la transmission VIH-1 mère-enfant : évaluation du programme et
intervention de rattrapage innovante **et réactive** basée sur le programme élargi de
vaccination**

Version **5.0_28Aou2020**

PAGE DE SIGNATURES

Numéro ClinicalTrials.gov : **NCT03870438**





Autorisations/Recommandations

Comité National D'Éthique du Burkina Faso (CERS): **06/04/2022**

Comité éthique ERES Converge en Zambie: **06/11/2020**

Comité éthique NHRA en Zambie: **22/11/2020**

Promoteur

<p>Inserm-ANRS <i>Institut national de la santé et de la recherche médicale - (Inserm)</i> ANRS Maladies infectieuses émergentes (ANRS) Directeur: Pr. Yazdan YAZDANPANAHI Paris Santé Campus: 10 rue D'Ouradour sur Glane, 92130 Issy-les-Moulineaux- FRANCE Tel: 01 53 94 60 00 Email : yazdan.yazdanpanah @anrs.fr</p>	<p>A Paris, le 6 Avril 2022</p> <p>Pr. Yazdan YAZDANPANAHI</p> <p>Signature: </p>
<p>Investigateur coordonnateur France Philippe VAN DE PERRE, MD, PhD <i>UMR 1058 "Pathogenesis and Control of Chronic Infections", INSERM</i> <i>60, rue de Navacelles; 34394 Montpellier Cedex 5; FRANCE</i> Tel: +33(0)675822581 E-mail: p-van_de_perre@chu-montpellier.fr</p>	<p>Montpellier, le 06Avril 2022</p> <p>Pr. Philippe VAN DE PERRE:</p> <p>Signature: </p>
<p>Investigateur coordonnateur en Zambie Chipepo KANKASA <i>University Teaching Hospital - Children's Hospital Paediatric Centre of Excellence, Nationalist Road P.O. Box 50440, Zambia 10101</i> Phone: +2260977392762 E-mail: ckankasa@zamnet.zm</p>	<p>Lusaka, on 06 Avril 2022</p> <p>Chipepo KANKASA, MD.</p> <p>Signature: </p>
<p>Investigateur coordonnateur au Burkina Faso Paulin FAO, MD, MPH <i>Centre MURAZ</i> <i>01 BP 390 Bobo-Dioulasso 01, BURKINA FASO</i> tel: +226 70 35 39 41 E-mail: fao_paulin@yahoo.com</p>	<p>Bobo Dioulasso, le 06 Avril 2022</p> <p>Paulin FAO, MD, MPH</p> <p>Signature : </p>

CORRESPONDANTS:

University Teaching Hospital, Centre de Méthodologie et de Gestion, Zambie			
Nom et responsabilité	Adresse	Tel/Fax	E-mail
	University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia	Tel	
Mwiya Mwiya Coordonnateur de projet		+260977757501	mwiya2002@yahoo.com
Catherine Chunda-Liyoka Coordonnateur Assistant		+260977879152	catherinechunda@yahoo.co.uk
David Rutagwera Coordonnateur laboratoire		+260979342832	ruta1dg@yahoo.com
Maria Melany Winfred Médecin		+260979069173	mamtha5@yahoo.co.in
Peter Hangoma Coût Efficacité			peter.hangoma@unza.zm

Centre Muraz, Centre de Méthodologie et de Gestion, Burkina Faso			
Nom et responsabilité	Adresse	Tel/Fax	E-mail
	Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso		
Leticia Sakana Moniteur et chef de projet		Tel: (00226) 78 41 94 52 / 71 44 84 75	letisakana@yahoo.fr
Souleymane Tassebedo Moniteur et chef de projet		Tel: +226 70 73 50 10 / 78 81 53 81	tassoulee@yahoo.fr
Dramane Kania Coordonnateur laboratoire		Tel: +226 20 97 01 02 Cell: +226 70 74 89 13 Fax: +226 20 97 04 57	draka3703@yahoo.fr73
Abdramane Berthé Social Scientist Coordinator		Tel: +22670452864 / +22678032390 / +22676607114	aberthe56@yahoo.fr
Lalla Sanou Chercheur en Sciences sociales		Tel: +226 78 82 21 94 / +226 71 48 55 81	sanoulalla@yahoo.fr
Dramane Kania Coordinateur Pharmacie Centre Muraz		tel: +226 20 97 01 02 cell: +226 70 74 89 13 Fax: +226 20 97 04 57	draka3703@yahoo.fr

INSERM, Centre de Méthodologie et de Gestion, France			
Nom et responsabilité	Adresse	Tel	E-mail
Nicolas Nagot Méthodologiste	Pathogenesis & Control of Chronic Infections INSERM - 60 rue de Navacelles 34394 Montpellier France	+ 33 4 67 33 89 70 + 33 6 71 04 91 49	n-nagot@chu-montpellier.fr
Anaïs Mennecier Chef de projet		+33 4 34 91 15	anais.mennecier@inserm.fr
Jean-Pierre Molès Coordinateur Laboratoire Nord		+33 4 34 35 91 07	jean-pierre.moles@inserm.fr
Roselyne Vallo Coordonnateur du Data Management et statistique		+33 434 35 91 17	Roselyne.vallo@umontpellier.fr
Vanessa Daoudi Administration financière		+33 434 35 91 08	vanessa.daoudi@inserm.fr
Morgana D'Ottavi Coordonnateur du Data Management et statistique		+33 434 35 91 18	morgana.d-ottavi@umontpellier.fr

Université de Bergen			
Nom et responsabilité	Adresse	Tel/Fax	E-mail
Thorkild TYLLESKAR Pédiatre	Centre for International Health, University of Bergen, Norway	Phone: +47 55 58 85 62 Cell: +47 48 07 44 10	Thorkild.Tylleskar@uib.no
Ingunn ENGBRETSSEN Expert en nutrition d'enfant		Phone: +47 55588553 Cell: + 47 97765015	Ingunn.Engebretsen@uib.no

Conseiller en éthique			
Nom et responsabilité	Adresse	Tel/Fax	E-mail
Renaud Boulanger Conseiller en éthique	University of Toronto, Canada	Tel: +14389314222	renaud.boulanger@alumni.utoronto.ca

Promoteur			
Inserm -ANRS			
Nom et responsabilité	Adresse	Tel/Fax	E-mail
Laura Fernandez Cheffe de projet	Paris Santé Campus: 10 rue d'Ouradour	+33 (0)1 44 23 80 76	laura.fernandez@anrs.fr
Ventzislava Petrov-Sanchez Responsable du département Recherche Clinique		+33 (0)1 53 94 60 47	ventzislava.petrov-sanchez@anrs.fr

Anaïs Boston Chargée de Pharmacovigilance	sur Glane, 92130 Issy- les- Moulineaux (France).	+33 (0)1 53 94 60 29	anais.boston@anrs.fr
--	--	----------------------	----------------------

FINANCEMENT:

Promoteur: Inserm-ANRS

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

ANRS I Maladies infectieuses émergentes (ANRS)

Financier: European Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)

Contribution de tout type:

- University Teaching Hospital (Zambia)
- Centre de recherche Muraz (Burkina Faso)
- INSERM (France)
- University of Bergen (Norway)

ABREVIATIONS:

ANRS	ANRS I Maladies infectieuses émergentes
ANRP	Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARVs	Antirétroviraux
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CAMEG	Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels Génériques
CE	Comité d'Éthique
CMA	Centre Médicale avec Antenne chirurgicale
CMG	Centre de méthodologie et de gestion
CPN	Consultation prénatale
CS	Conseil Scientifique
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CSPS	Centre de Santé et de Promotion Sociale
DAIDS	Sigle en Anglais de la Division SIDA (Division of AIDS)
DPV	Direction de Prévention par la Vaccination
DSF	Direction de la Santé et de la Famille
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Case report form (Cahier d'observation) électronique
EDCTP	European & Developing Countries Clinical Trials Partnerships
EI(G)	Événement Indésirable (Grave)
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
EMA	European Medicines Agency
GCC	Groupes Consultatifs Communautaires
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRS	Information de Référence sur la Sécurité
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH
PCR	Abréviation anglaise de l'amplification en chaîne par polymérase
PEV	Programme Elargi de Vaccination
POC	Point of Care
PrEP	Prophylaxie Préexposition
PTME	Prévention de la Transmission Mère Enfant du VIH
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAE	Serious Adverse Events (Effet Indésirable Grave)
TARV	Traitement ARV
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
ZAMRA	Zambia Medicines Regulatory Authority

Table of Contents

Correspondents:	iii
Funding:	vi
AbbreviationS:.....	vii
PRINCIPAL INVESTIGATOR AGREEMENT SIGNATURE PAGE	Erreur ! Signet non défini.
1 SYNOPSIS	Erreur ! Signet non défini.
2 Introduction/Background	17
2.1 Statement of the problem	Erreur ! Signet non défini.
2.2 rationale of the study	19
2.3 hypothesis of the study	21
2.4 Risk/Benefit Assessment.....	Erreur ! Signet non défini.
3 OBJECTIVES AND ENDPOINTS.....	Erreur ! Signet non défini.
4 literature review	Erreur ! Signet non défini.
5 STUDY DESIGN	Erreur ! Signet non défini.
5.1 Overall Design.....	28
5.2 STUDY POPULATION	Erreur ! Signet non défini.
6 STUDY DRUG.....	Erreur ! Signet non défini.
6.1 Study DRUG(s) Administration	32
6.2 Preparation/Handling/Storage/Accountability	32
6.3 Study DRUG Compliance.....	Erreur ! Signet non défini.
6.4 Concomitant Therapy	Erreur ! Signet non défini.
7 STUDY DRUG DISCONTINUATION AND PARTICIPANT DISCONTINUATION/ WITHDRAWAL ..	Erreur !
Signet non défini.	
7.1 Discontinuation of Study Intervention	Erreur ! Signet non défini.
7.2 Participant Discontinuation/Withdrawal from the Study	Erreur ! Signet non défini.
7.3 Lost to Follow-Up.....	Erreur ! Signet non défini.
8 MEASURES TO MINIMIZE BIAS	Erreur ! Signet non défini.
8.1 Selection bias	Erreur ! Signet non défini.
8.2 The rate of lost to follow-up is high.....	35
8.3 Information bias	36
8.4 Contamination bias.....	36
8.5 Confusion bias.....	36
9 STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES	Erreur ! Signet non défini.
9.1 study sites	37
9.2 study flowchart	Erreur ! Signet non défini.
9.3 schedule of assessments	Erreur ! Signet non défini.
9.4 description of study visits	44
10 laboratory assessments.....	Erreur ! Signet non défini.
11 safety and safety reporting	Erreur ! Signet non défini.
11.1 definitions	51
11.2 Responsibilities of the investigator	52
11.3 Responsibilities of the sponsor.....	55
12 STATISTICAL CONSIDERATIONS	56
12.1 Statistical Hypotheses.....	56

12.2	Endpoints	Erreur ! Signet non défini.
12.3	Sample Size Determination.....	58
12.4	Populations for Analyses	58
12.5	Statistical Analyses.....	59
13	SUPPORTING DOCUMENTATION AND OPERATIONAL CONSIDERATIONS	61
13.1	Regulatory, Ethical, and Study Oversight Considerations	61
14	KEY ROLES AND STUDY GOVERNANCE	70
14.1	Scientific committee	Erreur ! Signet non défini.
14.2	Independent committee (equivalent to Independent DSMB)	70
14.3	Trial Steering Committee.....	Erreur ! Signet non défini.
14.4	The Community Advisory Groups (CAG).....	72
14.5	External Independent Ethics Advisor (EA).....	73
15	PUBLICATION AND DATA AND SAMPLE SHARING POLICY	73
16	PROTOCOL AMMENDMENT HISTORY	Erreur ! Signet non défini.
17	REFERENCES.....	75
18	Appendices	80

DÉCLARATION DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Titre du Protocole: Prévention de la transmission VIH-1 mère-enfant : évaluation du programme et intervention de rattrapage innovante **et réactive** basée sur le programme élargi de vaccination

Protocole No.: ANRS 12397 PROMISE-EPI

Version No.: **5.0**

Date: **28Aou2020**

J'ai lu et compris ce protocole et j'accepte de mener l'essai clinique conformément au présent protocole d'étude, à la version actuelle de la Déclaration d'Helsinki, aux directrices ICHGCP et aux autres exigences applicables. L'approbation du formulaire de consentement doit être obtenue avant l'inclusion d'un participant. Toute modification au protocole devra être examinée et approuvée par le CE avant que les changements soient apportés à l'étude.

Nom/prénom

Signature

Date (jj-mmm-aaaa)

1 HISTORIQUE DES AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le tableau ci-dessous est destiné à répertorier les modifications du protocole des versions approuvées par le comité d'éthique, y compris une description de la modification et de la justification. Un tableau récapitulatif des modifications de l'amendement actuel se trouve dans la page de titre du protocole.

Version	Date	Description du changement	Court rationnel
2.0	11Dec2018	Les critères de non inclusion ont été corrigés: <ul style="list-style-type: none"> • Traitement concomitant avec l'emtricitabine • Présence d'allergies connues au traitement de l'étude ou à un de ces composants 	Pour plus de clarté
2.0	11Dec2018	Les critères de non inclusion ont été modifiées: <ul style="list-style-type: none"> • Pour décrire l'âge de participation • Pour détailler le consentement 	Pour plus de clarté
2.0	11Dec2018	Le proceed de consentement éclairé a été développé pour spécifiquement mieux décrire la situation des jeunes femmes	Pour plus de clarté
2.0	11Dec2018	Le cadre pour la poursuite éventuelle de la prophylaxie à la lamivudine après la visite du 12e mois pour les enfants de mères qui continuent d'allaiter a été plus détaillé	Pour plus de clarté
2.0	11Dec2018	Le pourcentage cible pour la composante 2 a été corrigé, de 90 à 80%. Il y a maintenant écrit: «Évaluer un accès renforcé (au moins 80%) au TAR pédiatrique précoce chez les nourrissons infectés par le VIH-1 qui ne sont pas pris en charge lors de la visite du PEV.»	L'objectif% a été incorrectement entré à 90% au lieu de 80%. La cible correcte est de 80%
2.0	11Dec2018	Clarification et justification de l'âge de participation à la recherche	Pour plus de clarté
2.0	11Dec2018	Homogénéiser la terminologie en utilisant uniquement «participant», au lieu de «sujet» et «participant»	Afin de respecter les recommandations du comité d'éthique zambien et d'offrir plus de clarté
2.0	11Dec2018	Réécriture des sections Introduction, Contexte et Sélection du site	Afin de clarifier la justification de l'étude
2.0	11Dec2018	Une section distincte pour la randomisation a été créée	Afin de respecter les recommandations du comité d'éthique zambien et d'offrir plus de clarté
2.0	11Dec2018	Ajout de plus de détails sur la fiche d'information du patient et la traduction du formulaire de consentement	Afin de respecter les recommandations du comité d'éthique zambien
3.0	16Jul2019	Les critères d'arrêt de certaines parties de l'essai ou de l'essai complet ont été développés	Recommandations de l'autorité compétente zambienne
3.0	16Jul2019	ZAMRA a été ajouté au processus de rapport de sécurité	Recommandations de l'autorité compétente zambienne
3.0	16Jul2019	Les critères de clôture de l'essai sont mieux développés	Recommandations de l'autorité compétente zambienne

3.0	16Jul2019	Précision sur le fait que l'accès direct aux données / documents sources sera disponible pour la surveillance, les audits, le comité d'examen institutionnel / le comité d'éthique indépendant et les inspections réglementaires.	Recommandations de l'autorité compétente zambienne
3.0	16Jul2019	Précision sur la politique de partage des données	Recommandations de l'autorité compétente zambienne
3.0	16Jul2019	Mise à jour de la section calendrier des essais	Pour refléter plus précisément les nouveaux délais
3.0	16Jul2019	Le processus de consentement a été modifié pour refléter le fait qu'un témoin impartial signera toujours le formulaire de consentement en Zambie et que les mères en Zambie pourront consentir pour elles-mêmes et leur enfant sans avoir besoin d'un représentant ou d'un père	Pour refléter plus précisément les recommandations
4.0	28Oct2019	Le processus de consentement de la composante 1 a été modifié en Zambie: un consentement signé a été mis en œuvre au lieu d'une approche de retrait pour la composante 1	Recommandations de l'autorité compétente zambienne
4.0	28Oct2019	Il a été précisé qu'un témoin n'est nécessaire en Zambie que pour les mères analphabètes	Pour refléter plus précisément les recommandations
4.0	28Oct2019	En Zambie, Le centre UTH a été supprimé comme site de recrutement mais conservé comme site de gestion et le centre de santé de premier niveau de Chipata a été ajouté comme cinquième site de recrutement	To avoid bias in the recruitment as UTHs does not run an EPI unit.
4.0	28Oct2019	Mise à jour de la section calendrier des essais	Pour refléter plus précisément les nouveaux délais
5.0	28Aou2020	L'objectif primaire de l'étude a été reformulé (intervention réactive de sauvetage)	Pour refléter la mise en place du test PCR en point of care
5.0	28Aou2020	Les objectifs secondaires ont été reformulés et de nouveaux objectifs secondaires ont été ajoutés en fonction des sous-populations étudiées découlant des nouvelles directives zambiennes.	Pour prendre en compte les modifications des recommandations Zambiennes
5.0	28Aou2020	Le coût efficacité a été supprimé des objectifs secondaires	L'analyse coût efficacité sera détaillée sous forme d'une étude ancillaire lors d'un prochain amendement
5.0	28Aou2020	Les critères d'éligibilités ont été divisés par composantes	Pour mieux refléter les différentes étapes de l'étude
5.0	28Aou2020	Une limite d'âge a été ajoutée aux critères d'inclusions : les enfant venant pour la visite PEV-2 doivent avoir entre 5 et 16 semaines	Pour clarification
5.0	28Aou2020	En Zambie, selon les directives 2020, les nourrissons non infectés exposés au VIH reçoivent une triple prophylaxie (zidovudine, lamivudine et névirapine) jusqu'à ce que la	Conséquences de la mise à jour des guidelines zambiennes

		suppression virale de la mère soit prouvée. Dans le groupe intervention, la tri-prophylaxie sera remplacée par une PrEP à base de lamivudine si la mère n'a pas de suppression virale à PEV-2. En cas de suppression virale de la mère à PEV-2, le couple mère/enfant sera orienté vers le programme national pour l'arrêt de la tri-prophylaxie.	
5.0	28Aou2020	En Zambie, la numération Formule Sanguine a été ajoutée à PEV-2, M6 et M12 pour tous les participants	Pour mieux comparer la tolérance d'une mono prophylaxie et d'une tri-prophylaxie contenant de l'AZT.
5.0	28Aou2020	Composante 3 : En Zambie le genotypage sera réalisé pour les enfants avec une PCR VIH positive à M6 et M12	Pour analyser s'il s'agit d'une infection par un virus mutant
5.0	28Aou2020	Le rationnel et les hypothèses ont été mise à jour	Pour prendre en compte les modification des nouvelles recommandations Zambiennes
5.0	28Aou2020	Composante 3 : Les directives 2020 en Zambie recommandent un test trimestriel de charge virale pour les mères qui allaitent. En Zambie, les mères de notre bras intervention seront encouragées à effectuer la charge virale M9 comme le recommandent les directives nationales (fournies par le programme national). Les mesures de charge virale EPI-2, M6 et M12 sont déjà réalisées dans le cadre de l'étude.	Pour des raisons d'équité
5.0	28Aou2020	En pratique, la randomisation est effectuée avant l'obtention du test qualitatif GenXpert VIH-1 pour l'enfant : après la randomisation, le test qualitatif GenXpert VIH-1 et le test de charge virale (pour le bras intervention) seront effectués en même temps. Les enfants séropositifs seront considérés comme randomisés a tort car ils feront partie de la composante 2 et non de la composante 3.	Pour éviter aux participants d'attendre trop longtemps les résultats genXpert si le test de la charge virale était réalisé après les résultats du QUAL
5.0	28Aou2020	Le test de la charge virale VIH-1 sera effectué à l'aide d'une machine GenXpert à PEV-2 pour les mères de la composante 2 randomisées à tort dans le groupe témoin	Pour donner les résultats de charge virale à tous les participants de la composante 2 à la visite PEV-2 étant donné qu'aucune autre visite n'est prévue pour eux
5.0	28Aou2020	Composante 1 : en Zambie, le test rapide est proposé s'il n'a pas été réalisé dans le dernier mois	Pour détecter les seroconversions après l'accouchement
5.0	28Aou2020	Composante 1 : ajout d'une PCR VIH-1 en POC pour les mamans ayant un résultat indéterminé au test VIH rapide pendant la composante 1	Pour détecter les seroconversion en cours
5.0	28Aou2020	En composante 3 : GenXpert QUAL réalisé pour l'enfant en cas de 2 semaines d'interruption de lamivudine ou plus	Pour détecter les enfants en séroconversion et éviter une exposition à

			une monothérapie (lamivudine) pour les enfants infectés et pour permettre la mise en place d'un traitement antirétroviral adéquat rapide ou la réintroduction du médicament de l'étude
5.0	28Aou2020	La définition de perdus de vue a été spécifiée	clarification
5.0	28Aou2020	En Zambie, le site de Chipata a été retiré et Chaisa (et Mount Makulu comme back up) ont été ajoutés	Pour atteindre les objectifs étant donné qu'une étude compétitive est en cours à Chipata
5.0	28Aou2020	En Zambie, les données à notifier à l'autorité compétente nationale et aux comités d'éthiques ont été mise à jour	Pour répondre aux exigences locales
5.0	28Aou2020	Les événements indésirables à rapporter ne sont pas seulement ceux qui ont lieu après l'initiation du médicament de l'étude mais tous ceux qui ont lieu après la signature du consentement	Pour permettre de comparer les taux d'événements indésirables dans le groupe contrôle (patient possiblement sous triple prophylaxie en Zambie) et dans le groupe intervention
5.0	28Aou2020	La détermination de la taille de l'échantillon et les analyses statistiques ont été mises à jour	Pour tenir compte des modifications apportées par les directives sur le VIH en Zambie.
5.0	28Aou2020	Pour les données zambiennes, le comité indépendant fait office de comité d'adjudication des événements cliniques grâce à des rapports trimestriels sur la transmission du VIH et les EIG dans les deux bras.	A la demande du comité indépendant, pour prendre en compte les modifications des directives sur le VIH en Zambie.
5.0	28Aou2020	1 étude ancillaire en sciences sociales est ajoutée	
5.0	28Aou2020	Mise à jour du calendrier de l'étude	
5.0	28Aou2020	Paragraphe "Analyse du critère primaire d'efficacité" modifié	rectification
5.0	28Aou2020	Modification du directeur de l'ANRS-MIE	

2 RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

Protocole V.5.0_28Aou2020

Clinical Trials ID

Titre complet de la recherche

Prévention de la transmission VIH-1 mère-enfant : évaluation du programme et intervention de rattrapage innovante **et réactive** basée sur le programme élargi de vaccination

Titre abrégé – Numéro du promoteur

ANRS 12397 PROMISE-EPI

Promoteur: Inserm-ANRS

Investigateurs coordonnateurs

Philippe VAN DE PERRE, MD, PhD (France)

Paulin FAO, MD, MPH (Burkina Faso)

Chipepo KANKASA, MD, PhD (Zambie)

Pays participants:

Burkina Faso (Dr. Fao), Zambie (Dr. Kankasa), Norway (Prof. Tylleskär) et France (Prof. Van de Perre)

Objectives

Pour plus de clarté, les composantes de l'étude ont été liées à chaque objectifs

Objectif principal:

Composante 3: Evaluer l'efficacité d'une intervention **réactive** de sauvetage (incluant la PrEP chez les enfants à haut risque) afin de protéger contre l'acquisition du VIH-1 par l'allaitement les nourrissons exposés mais non infectés par le VIH-1

Objectif secondaire:

Composante 1: Evaluer l'efficacité "réelle" de la cascade PTME jusqu'à la **visite PEV-2**.

Composante 2: Evaluer un accès renforcé au TARV pédiatrique précoce parmi les nourrissons allaités infectés par le VIH-1 qui ne sont pas sous traitement antirétroviral lors de la visite PEV.

Composante 3:

Réaliser une analyse de sécurité – pour évaluer la sécurité d'une intervention réactive de sauvetage innovante (incluant **la PCR VIH-1 en point of care** et la PrEP **unique** chez les nourrissons à haut risque) afin de protéger contre l'acquisition du VIH-1 par l'allaitement les nourrissons exposés mais non infectés par le VIH-1

- **En Zambie seulement:**

- **Évaluer la performance diagnostique de la charge virale VIH plasmatique par rapport à la charge virale VIH du lait maternel pour identifier les nourrissons à risque de transmission par le lait maternel à 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois.**

- **Pour tous les participants du bras d'intervention et de la sous-population du bras témoin avant l'introduction des directives zambiennes 2020 (y compris le bras témoin du Burkina Faso)**

- **Évaluer l'efficacité d'un ensemble d'interventions réactives pour prévenir la transmission du VIH à l'âge d'un an.**

- Évaluer l'innocuité d'une intervention réactive (comprenant la lamivudine prise en PrEP chez les enfants à haut risque) afin de protéger les nourrissons non infectés par le VIH-1 contre l'acquisition du VIH-1 par l'allaitement
- Evaluer l'efficacité d'un ensemble d'interventions réactives pour améliorer la survie sans VIH-1 à l'âge d'un an
- (Zambie seulement) Pour tous les participants du groupe d'intervention et de la sous-population du groupe témoin après la mise en œuvre des directives zambiennes de 2020.
 - Évaluer la non-infériorité de l'efficacité d'un régime prophylactique à un seul médicament par rapport à un régime prophylactique à trois médicaments pour prévenir la transmission du VIH à l'âge d'un an.
 - Évaluer la sécurité d'une tri-prophylaxie par rapport à une prophylaxie unique chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an.
 - Évaluer la non-infériorité d'une prophylaxie unique par rapport à une tri-prophylaxie en termes de survie sans VIH-1 à l'âge d'un an

Schéma de l'étude: Phase III, Essais Randomisé contrôlé, parallèle en ouvert, multi-pays et multi-centres.

Estimation du recrutement:

- Pour la composante 1, la population cible sera d'approximativement 37 000 couples mère-enfant participant à la visite PEV-2 à Bobo-Dioulasso et Ouagadougou au Burkina Faso et à Lusaka en Zambie.
- Pour la composante 2 – statistiquement, il est estimé que sur les 37 000 couples mère-enfant participant à la composante 1, il y aura environ 48 nourrissons infectés par le VIH-1
- Pour la composante 3 – Essai de phase III (N=2000 couples mères-enfants) nourrissons non infectés par le VIH-1 nés de mère infectée par le VIH-1 qui allaitent, suivi jusqu'à 12 mois post-partum

Critère de jugement

Critère principal

Composante 3: Taux de transmission du VIH-1 entre PEV-2 et 12 mois chez les nourrissons exposés au VIH-1 par l'allaitement maternel.

Critères secondaires

Composante 1 (cascade PTME):

- Proportion de femmes venant à la visite PEV à 6-8 semaines qui:
 - Ont fréquenté la clinique de PTME au moins une fois pendant leur grossesse
 - Ont bénéficié d'un test de dépistage du VIH-1 avant ou après l'accouchement
 - Sont infectées par le VIH.
- Proportion de femmes avec un test VIH positif qui ont
 - Une charge virale plasmatique contrôlée (<1000 copies d'ARN du VIH/ mL) (information collectée en composante 2 et 3)
 - Initié les ARVs pendant leur grossesse ou après l'accouchement,
- Proportion de bébés testé par PCR à la naissance
- Proportion de bébés avec une PCR VIH-1 positive qui ont initiés les ARV à 6-8 semaines

Composante 2: Proportion de nourrissons **allaités** infectés par le VIH identifiés lors de la deuxième visite du PEV et qui n'étaient pas engagés dans les soins du VIH à ce moment-là, qui seront mis sous ART dans les deux mois suivant cette visite.

Composante 3:

- En Zambie : Proportion des niveaux de charge virale VIH-1 dans le plasma concordant avec les niveaux de charge virale VIH-1 dans le lait maternel
- Pour tous les participants du bras d'intervention et de la sous-population du bras témoin avant l'introduction des directives zambiennes 2020 (y compris le bras témoin du Burkina Faso)
 - Taux de transmission à 12 mois
 - Taux d'évènements indésirables à 12 mois, y compris les décès et les événements de Grade 3 ou 4 sur l'échelle DAIDS pédiatrique chez les enfants non infectés exposés au VIH.
 - La survie sans VIH à l'âge de 12 mois, définie comme la proportion d'enfants en vie et testés négatifs au VIH à 12 mois.
- (Zambie seulement) Pour tous les participants du groupe d'intervention et de la sous-population du groupe témoin après la mise en œuvre des directives zambiennes de 2020.
 - Taux de transmission à 12 mois
 - Taux d'évènements indésirables à 12 mois, y compris les décès et les événements de Grade 3 ou 4 sur l'échelle DAIDS pédiatrique chez les enfants non infectés exposés au VIH.
 - La survie sans VIH à l'âge de 12 mois, définie comme la proportion d'enfants en vie et testés négatifs au VIH à 12 mois.

Critère exploratoire : Aucun identifié à ce point.

Critères d'éligibilité

CRITERES D'INCLUSION POUR LA COMPOSANTE 1

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 1 si l'enfant à une mère qui :

- L'accompagne en personne à la visite PEV-2
- A 15 ans ou plus
- (En Zambie : a signé le formulaire de consentement pour participer à l'étude)

CRITERES D'INCLUSION POUR LA COMPOSANTE 2/3

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 2/3 si l'enfant

- Est un enfant issue d'une grossesse simple
- Est allaité au sein à 2 mois environ (entre 5 et 16 semaines de vie) et la mère a l'intention de continuer d'allaiter jusqu'à ce que son enfant ait 6 mois
- **A une mère qui :**

- l'accompagne à la visite 2 du PEV
- Est âgée de 15 ans ou plus (en Zambie) et 20 ans ou plus (au Burkina Faso)
ou
- Est âgée entre 15 et 19 ans (inclus) au Burkina Faso et est accompagnée d'un adulte référent de son choix représentant ses intérêts et les intérêts du bébé (parent, membre de la famille ou tuteur, membre d'une association, ...)
- a été confirmée être infectée par le VIH-1 (avec ou sans VIH-2)
- A signé le formulaire de consentement pour participer. Pour les mères en Zambie, le consentement doit être signé pas elle-même et un témoin (si la mère est illettrée) ; pour les mères au Burkina Faso, le consentement doit être signé par elle-même et un témoin (si la mère est illettrée) et/ou un adulte référent (si en dessous de 20 ans au Burkina Faso)

Pour l'enfant en Zambie, le formulaire de consentement doit être signé par la mère. Pour l'enfant au Burkina Faso, le consentement doit être signé par la mère et/ou un adulte référent (si en dessous de 20 ans) . Au Burkina Faso, les deux parents doivent signer le consentement à moins que la mère exerce seule l'autorité parentale, ou si l'obtention du consentement du père est susceptible de mettre en danger la mère et son enfant. En Zambie, la mère exerce seule l'autorité parentale.

CRITERE D'INCLUSION SPECIFIQUE PORU LA COMPOSANTE 2

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 2 si l'enfant :

- A un test PCR POC VIH-1 positif à l'âge de 2 mois

CRITERE D'INCLUSION SPECIFIQUE POUR LA COMPOSANTE 3

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 3 si l'enfant :

- A un test PCR POC VIH-1 négatif à l'âge de 2 mois

CRITERES DE NON-INCLUSION POUR LA COMPOSANTE 2/3

Un couple mère-enfant ne sera pas inclus si l'enfant:

- présente des symptômes cliniques ou anomalies biologiques de grade 3 ou 4 de la classification DAIDS pour les événements indésirables le jour de l'inclusion
- présente une malformation congénitale grave
- présente une allergie connue au médicament de l'étude ou à ses composants
- prend de l'emtricitabine en concomitance
- **A une mère:**
 - vivant à l'extérieur de la zone d'étude ou ayant l'intention de déménager de la région au cours des 12 prochains mois
 - participant à un autre essai clinique le jour de l'inclusion

Intervention de l'étude:

L'essai clinique de phase III randomisé contrôlé évalue une intervention préventive **et réactive** de sauvetage chez les enfants non infectés par le VIH-1 mais exposés au VIH-1 par leurs mères infectées par le VIH-1 allaitant contre **les guidelines nationales PMTCT**. Suite à un court questionnaire et des conseils sur l'observance aux ARVs et sur l'allaitement, les mères participantes âgées de 15 ans et plus qui répondent aux critères d'éligibilité seront randomisées dans le groupe contrôle ou intervention avec un ratio de 1 :1.

Groupe contrôle

Dans le groupe contrôle, les directives nationales, y compris les tests de charge virale plasmatique du VIH-1, seront respectées dans le cadre de la pratique habituelle des cliniques. **De plus, en Zambie, les enfants suivis selon les directives nationales 2020 sont susceptibles de recevoir une tri-prophylaxie jusqu'à ce que la suppression virale des mères soit prouvée.** Les visites dans l'étude auront lieu à 6-8 semaines, 6 et 12 mois post-partum pour collecter les échantillons des mères pour une analyse des résultats de la charge virale à 12 mois. De plus, à 6-8 semaines, 6 et 12 mois post-partum, des tests point of care seront réalisés pour le diagnostic du VIH-1 chez leurs enfants (par une PCR VIH-1) et les résultats seront partagés dans les 2 heures. Les enfants infectés par le VIH-1 seront pris en charge par le programme national pour une confirmation de diagnostic et une mise sous ARV immédiate.

Groupe Intervention

Le groupe intervention a pour but de réduire le risque de transmission pour les enfants exposés à de grandes quantités de VIH-1 par l'allaitement maternel, ce qui est en corrélation avec la charge virale plasmatique. At 6-8 semaines post-partum, un échantillon de sang veineux sera prélevé sur les mères pour évaluer leur charge virale à l'aide d'un test point of care VIH ARN GenXpert®. Parallèlement, un échantillon de sang capillaire sera prélevé sur l'enfant pour la détection du VIH-1 (par PCR ADN VIH-1). Les enfants infectés par le VIH-1 seront référés au programme national pour la confirmation du diagnostic VIH et un TARV immédiat.

Pour les enfants qui ne sont pas infectés par le VIH-1 dans le bras d'intervention, les résultats sur la charge virale de la mère guideront les prochaines étapes:

- Les mères avec une charge virale plasmatique non contrôlée (≥ 1000 copies / mL) recevront des conseils renforcés sur l'observance des TARV. De plus, leur enfant sera initié à la PrEP, sirop de lamivudine (7,5 mg deux fois par jour si 2 à 4 kg; 25 mg deux fois par jour si poids <8 kg; et 50 mg deux fois par jour si poids > 8 kg). Les mères viendront chaque mois au centre pour une dispensation du médicament, des conseils sur l'observance à la PrEP, l'observance des mères au TARV. En Zambie, **si l'enfant est sous tri-prophylaxie à PEV-2, la tri-prophylaxie sera changée en prophylaxie unique (lamivudine) pendant la visite.**
- Les mères avec une charge virale contrôlée (<1000 copies / mL) continueront de recevoir des conseils sur l'observance des TARV. Cependant, les enfants de ces mères ne seront pas initiés à la **lamivudine** dans l'étude à l'âge de 6 à 8 semaines. **Les enfants zambiens sous tri-prophylaxie à 6-8 semaines seront référés à la clinique ART pour arrêt de la tri-prophylaxis.** Cependant, comme l'observance des TARV diminue rapidement au fil du temps lors de la première année d'initiation, une surveillance supplémentaire de la charge virale de la mère et du diagnostic de l'enfant aura lieu à 6 mois: si la charge virale plasmatique maternelle est ≥ 1000 copies / ml, l'enfant sera mis sous PrEP, sirop de lamivudine (7,5 mg deux fois par jour si 2 à 4 kg; 25 mg deux fois par jour si poids <8 kg; et 50 mg deux fois par jour si poids > 8 kg), jusqu'à ce que le bébé ait 12 mois ou

jusqu'à la fin confirmée de l'allaitement. L'allaitement sera considéré comme arrêté si la mère confirme qu'elle n'allait plus pendant 2 visites mensuelles consécutives. Les enfants infectés par le VIH-1 seront référés au programme national pour un diagnostic confirmé et une mise sous TARV immédiate.

L'intervention durera 10 mois.

Méthodes statistiques

Le critère de jugement principal sera l'acquisition du VIH-1 (c'est-à-dire sans PCR de confirmation du VIH) entre la semaine 6-8 et 12 mois chez les enfants nés de mère infectées par le VIH. Les analyses du résultat principal seront faites en intention de traiter et seront rapporter en tant que tel.

- Taux d'incidence cumulatif du VIH-1

Pour chaque bras, les probabilités d'événement cumulées entre 6-8 semaines et 12 mois seront estimées avec l'extension de Turnbull de la procédure de Kaplan-Meier à des données censurées par intervalles, et seront comparées entre les bras avec un test de log-rank.

Etudes ancillaires

Au Burkina Faso une étude ancillaire en sciences sociales est prévue et décrite en annexe : elle vise à mieux comprendre les facteurs influençant la stratégie proposée dans l'étude PROMISE-EPI.

Calendrier/Echéancier prévisionnel

Durée de inclusions: 12 mois

Durée du suivi par participant: 10 mois

Durée totale prévue de la recherche : 36 mois

Date prévisionnelle de la fin de la recherche : Quatrième trimestre 2022

Dates prévisionnelles pour :

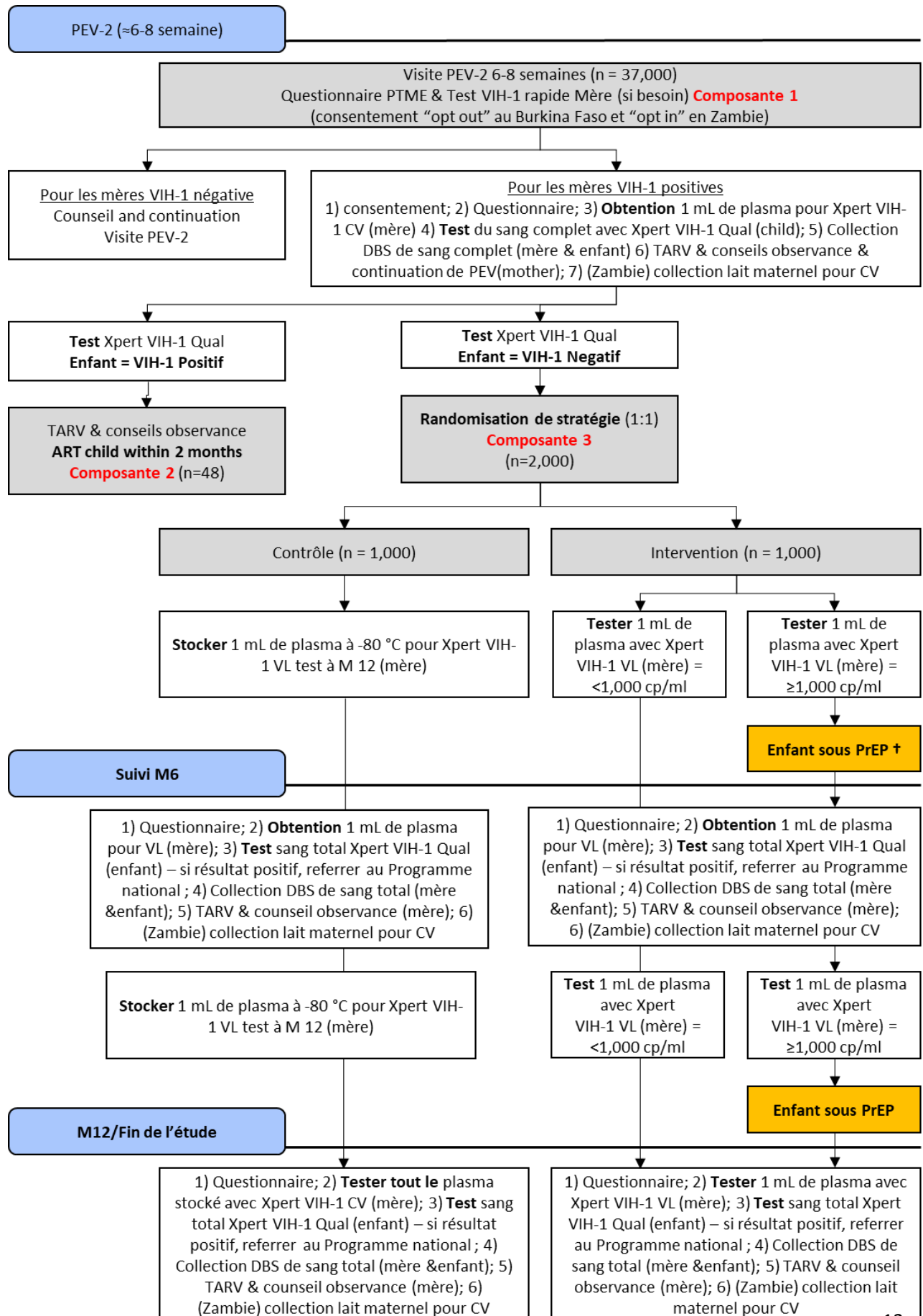
PVPP : Première visite du premier patient : Quatrième trimestre 2019

PVDP : Première visite du dernier patient : Quatrième trimestre 2020

DVPP : Dernière visite du dernier patient : Deuxième trimestre 2021

DVDP : Dernière visite du dernier patient: Premier trimestre 2022

Schéma de la recherche



Calendrier/Echéancier de suivi des mères

Procédures de l'étude chez la mère	Screening Composante 1 (≈6-8 semaines post-partum)	TARV enfant VIH-1 positif Composante 2 (≈6-8 semaines post-partum)	Phase III Composante 3 (≈6-8 semaines post-partum)	Visites M3, M4 & M5 (si enfants sous PrEP unique)	Mois 6	Visites M7, M8, M9, M10 & M11 (si enfants sous PrEP unique)	Mois 12 /Fin de l'étude
Intervalle acceptable de la visite (jours)			+ 7	± 7	± 14	± 7	± 14
Visites							
Consentement verbal (Opt out) au Burkina Faso et écrit (opt in) en Zambie et Questions PTME C1	X						
Eligibilité de la mère pour C2/C3	X						
Consentement écrit pour C2/C3		X	X				
Données Socio-démographiques		X	X				
Antécédents médicaux		X	X				
EIGs liés à la prise de sang		X	X		X		X
Conseils		X	X	X	X	X	X
Test de laboratoire							
Sérologie VIH-1 - test rapide **	X						
PCR VIH-1 et stockage DBS stocké ***	X ^o	X	X		X		X
Lactosérum (Uniquement en Zambie)****		X	X		X		X

Calendrier/Echéancier de suivi des enfants

Procédure de l'étude chez l'enfant	Screening Composante 1 (PEV- 2)	TARV enfant VIH-1 positif Composante 2 (PEV- 2)	Phase III Composante 3 (PEV- 2)	Visites M3†, M4 & M5 (si enfant sous PrEP unique)	Mois 6	Visites M7, M8, M9, M10 & M11 (si enfant sous PrEP unique)	Mois 12 /Fin de l'étude
Intervalle acceptable de la visite (jours)			+ 7	± 7	± 14	± 7	± 14
Visites chez l'enfant							
Eligibilité de l'enfant pour C2 ou C3		X	X				
TARV si l'enfant est confirmé HIV-1 positif (C2) selon les recommandations nationales		X					
Randomisation		X (randomisation à tort)	X				
Groupe intervention seulement: Administrer la 1 ^{ère} dose de lamivudine à l'enfant de mères avec une CV ≥ 1000 copies/mL			X (si mère ≥ 1000 copies/mL à 6-8 semaines) †		X (si mères ≥ 1000 copies/mL à 6 mois)		
Evaluation Clinique		X	X		X		X
Anthropometrie		X	X	Poids seulement	X	Poids seulement	X
Réapprovisionnement en médicament (PrEP unique) basé sur le poids				X	X	X	X
Evaluation de l'observance				X	X	X	X

Recueil des événements indésirables		X	X	X	X	X	X
Recueil information médicaments concomitants			X	X	X	X	X
Recueil information sur allaitement maternel / alimentation *		X	X	X	X	X	X
Tests de laboratoire							
Xpert VIH-1 Qual et stockage DBS *****		X	X		X ^{oo}		X ^{oo}
En Zambie : numération formule sanguine			X		X		X

*Réapprovisionnement en médicament (**lamivudine** PrEP) basé sur le poids pendant l'allaitement.

* Définition de la fin de l'allaitement = 2 visites consécutives où la mère confirme la fin de l'allaitement.

Test rapide VIH-1 (test basé sur le sang ou la salive selon les recommandations de la recherche formative) à effectuer pendant le PEV-2 (vers 6-8 semaines d'âge) si les résultats du test rapide suivant les recommandations nationales ne sont pas disponibles au moment de la visite du PEV-2 (au cours des 3 derniers mois **au Burkina Faso). **En Zambie un test rapide est proposé si le test précédent a été réalisé il y a plus d'un mois.**

Au Burkina Faso, Pour les femmes venant à la visite PEV-2 avec un statut VIH positif connu, un test SD BIOLINE HIV-1/2 3.0 (Abbott) sera réalisé pour s'assurer de ne pas inclure à tort les femmes infectées par le seul VIH-2.

***Le plasma sera obtenu à partir de 5 ml de sang total veineux de la mère, prélevé à 6-8 semaines, 6 et 12 mois après l'accouchement. Dans le groupe contrôle le plasma sera stocké à -80°C jusqu'au mois 12. Dans le groupe intervention une PCR VIH-1 en point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid) sera effectuée et les résultats seront disponibles en 2 heures (le plasma restant sera stocké à -80°C). DBS collecté pour stockage à 6-8 semaines, 6 et 12 mois après l'accouchement à partir de sang total pour la quantification de l'ARN du VIH-1 si demandé et comme contrôle qualité.

**** un minimum de 10 ml de lait exprimé manuellement de chaque sein sera collecté uniquement en Zambie auprès des mères dans le groupe contrôle et intervention à 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois pour le stockage des fractions acellulaires et cellulaires. La charge virale ARN et ADN du VIH-1 dans le lait maternel sera quantifiée à l'aide d'un test à déterminer.

***** Sang capillaire recueilli à l'âge de 6-8 semaines, 6 et 12 mois, PCR VIH-1 en point of care (Xpert HIV-1 Qualitative, Cepheid ; fait sur 100 µl de sang capillaire total ; résultat disponible en 2 heures) chez les nourrissons. DBS collecté pour stockage à 6-8 semaines, 6 et 12 mois après l'accouchement à partir de 400 µl de sang total pour la détection de l'infection au VIH par une PCR ADN du VIH-1 comme contrôle qualité. **En Zambie, le sang restant est utilisé pour la numération formule sanguine**

° Pour les mères ayant un résultat indéterminé par le test rapide du VIH, une PCR VIH-1 POC (Xpert VIH-1 qualitatif et Xpert VIH-1 charge virale) sera réalisée.

°° Un génotypage de la résistance virale sera effectué pour les enfants dont la PCR VIH-1 est positive à M6 et M12

† En Zambie, conformément aux directives 2020, les nourrissons non infectés exposés au VIH reçoivent une triple prophylaxie (zidovudine, lamivudine et névirapine) jusqu'à ce que la suppression virale des mères soit prouvée. Dans le groupe intervention, la prophylaxie par trithérapie sera remplacée par une PrEP à base de lamivudine si la mère a une charge virale non contrôlée à PEV-2. Dans le cas où la mère est viralement contrôlée à PEV-2, le couple mère/enfant sera orienté vers la clinique ARV pour l'arrêt de la trithérapie.



3 INTRODUCTION/BACKGROUND

La recommandation de l'OMS d'une thérapie antirétrovirale (TARV) à vie pour toutes les femmes enceintes / allaitantes infectées par le VIH ainsi qu'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) de six semaines à leurs nourrissons est mise en œuvre dans la plupart des pays africains depuis 2013, dans le but d'éliminer le VIH pédiatrique. Malgré cette stratégie de l'option B + de PTME, l'impact réel de la stratégie sur le taux de TME dans la population générale n'est pas connu. Par modélisation, l'ONUSIDA a estimé que, parmi 21 pays africains cibles, le taux de transmission résiduel moyen du VIH-1 était d'environ 14% à 12 mois en 2015, incompatible avec l'élimination pédiatrique du VIH. Par conséquent, l'objectif d'éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants ne peut être atteint que si nous réussissons à faire participer les femmes enceintes et post-partum infectées par le VIH à des soins de longue durée afin d'obtenir les avantages individuels et sociétaux du TARV universel (Abrams, CROI 2016). En Zambie, le taux de TME du VIH était de 9% en 2014. (Rapport national de la Zambie 2015). Cette étude vise à réduire les taux de TME du VIH à moins de 5%, ce qui est un objectif pour la Zambie depuis 2016. (Zambie country report 2015).

3.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Bien que des progrès aient été réalisés ces dernières années en vue d'élargir les programmes de PTME et d'augmenter la disponibilité de thérapie antirétrovirale hautement active (HAART), les nouvelles infections au VIH chez les enfants sont toujours trop élevées. En 2017, environ 180000 enfants ont été infectés par le VIH dans le monde. (Données ONUSIDA 2018). L'un des principaux obstacles est d'identifier les mères infectées (enceintes et post-partum) et de les initier au traitement tout en identifiant précocement les enfants à risque et en les mettant sous PrEP, avec une très large couverture dans la communauté.

La plupart des cas de transmission résultent d'une combinaison d'obstacles :

- Non fréquentation des cliniques prénatales (CPN) par certaines femmes enceintes, surtout les adolescentes ou jeunes adultes en raison de difficultés en termes d'accès géographique, culturel ou logistique à la CPN ;
- Accouchement à domicile, principalement dans les zones rurales ;
- Difficultés à tester, traiter et à maintenir dans le sois, des femmes qui ont initié un TARV dans le cadre des soins VIH. Au Malawi, une femme infectée par le VIH sur cinq, diagnostiquée pendant la grossesse ou l'allaitement n'initie jamais le TARV (Tenthani, 2014).
- Difficulté à maintenir la cascade de soins PTME. En Zambie, sur les 100% de femmes qui ont subi un test de dépistage du VIH et ont reçu leurs résultats, 91% ont reçu un TARV pour la TME du VIH et seulement 36% et 37% de leurs nourrissons ont reçu une prophylaxie par TARV et un diagnostic de VIH dans les 2 mois suivant la naissance. L'étude PEARL menée au Cameroun, en Côte d'Ivoire, en Afrique du Sud et en Zambie, a montré que seules 36,4% de femmes ont terminé la cascade PTME malgré 98% de femmes ayant assisté à au moins une consultation en clinique prénatale et 87% ayant subi un test de dépistage du VIH. (Dionne-Odom et al 2016)
- Dans le programme de PTME au Swaziland, la rétention postnatale dans la filière des soins chez les femmes infectées par le VIH n'était que de 37%, et 50% parmi les femmes qui ont commencé un TARV pendant la grossesse (Abrams, 2016).
- Les femmes qui commencent le TARV dans le cadre de la PTME sont cinq fois plus susceptibles d'être non contrôlées virologiquement que celles qui initient le TARV pour leur propre santé (Tenthani, 2014).
- Selon des rapports récents de divers pays, jusqu'à 50% des mères qui ont commencé un TARV pendant la grossesse ont cessé de prendre leurs médicaments avant 12 mois (ONUSIDA 2015) après l'accouchement. Pour leurs nourrissons, le risque de contracter le VIH-1 est très élevé, et aucune stratégie alternative n'est disponible pour réduire ce risque (Van de Perre, 2013). L'amélioration de l'adhésion maternelle aux TARV est en tête de l'agenda du programme de recherche (Rollins, 2014; Gourlay, 2013; Mwapasa, 2014; Oyeledun, 2014; Reimers, 2016; Rosenberg, 2014);

- Un risque très élevé de transmission du VIH-1 par le lait maternel lorsque les mères interrompent le traitement ARV pendant la l'allaitement, en raison du rebond viral dans le lait maternel (Manigart 2004);
- Même lorsque les mères sont traitées avec succès, la transmission résiduelle du VIH-1 par l'allaitement maternel est estimée à 0,2% par mois d'allaitement maternel (correspondant à 2,4% à 12 mois) (Rollins, 2012; Van de Perre, 2012). Il est probable que ce faible taux de transmission résiduel sera extrêmement difficile à réduire davantage par les seuls ARV maternels, mais il est cohérent avec l'objectif d'élimination de la TME (taux de transmission global <5%).
- En outre, la transmission de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel d'une mère traitée aux ARV présente un risque très élevé de sélection de virus résistants chez les nourrissons infectés par le VIH-1 en raison de l'ingestion de doses antirétrovirales non optimales et non suppressives par le lait, compromettant ultérieurement la réponse aux ARV (Fogel, 2011; Lidstrom, 2010; Zeh, 2011).

Tableau 1: **PTME couverture mondiale PTME en 2016**

Pays	Pourcentage de femmes enceintes sous ARV	Taux PTME estimé
Amerique latine et Caraïbes	72%	9%
Europe de l'Est et Asie centrale	46%	15%
Asie du Sud	38%	27%
Moyen orient et Afrique du Nord	42%	16%
Afrique de l'Ouest et centrale	42%	18%
Afrique du Sud et de l'Est	88%	8%

Source: analyse UNICEF sur données UNAIDS 2017

Situation PTME en Zambie – UNAIDS

En 2016, la Zambie a enregistré 59 000 (52 000 - 69 000) nouvelles infections à VIH et 21 000 (17 000 - 28 000) décès liés au sida. En 2016, 1 200 000 personnes (1 200 000 - 1 300 000) vivaient avec le VIH, dont 65% (62% - 69%) avaient accès à un traitement antirétroviral. Parmi les femmes enceintes vivant avec le VIH, 83% (71% - 91%) avaient accès à un traitement ou à une prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à leurs enfants. On estime que 8900 (7000 - 11 000) enfants ont été nouvellement infectés par le VIH en raison de la transmission de la mère à l'enfant. Parmi les personnes vivant avec le VIH, environ 58% (55% - 62%) avaient une charge virale supprimée.

Situation PTME au Burkina Faso

Le Burkina Faso est classé parmi les pays à épidémie mixte, avec une prévalence en population générale inférieure à 1% et des prévalences plus élevées dans certains groupes de la population.

En effet, la prévalence de l'infection à VIH dans la population adulte du Burkina Faso est estimée à 0,80%. On note cependant dans certains groupes de la population les prévalences suivantes : Professionnelles du sexe : 5.4%, HSH : 1.9%, Détenus : 2.15%, Personnes handicapées : 4.6%, Usagers de drogue : 1,02%, Professionnels de santé : 1.93%

Depuis 2002, le Burkina Faso met en œuvre des programmes de prévention de la transmission mère/enfant du VIH dont la finalité est d'avoir des enfants indemnes du VIH/sida. Le premier programme PTME/VIH a été mis en œuvre durant la période de 2001 à 2005 ; le second sur la période de 2006 à 2010 et le troisième au cours de la période de 2011 à 2015. Les protocoles PTME/VIH appliqués dans les Points de prestations de services (PPS) ont été régulièrement mis à jour pour les adapter aux recommandations internationales et aux nouvelles découvertes thérapeutiques.

Quatre- vingt-dix-huit pour cent (98,2%) des formations sanitaires (FS) offrent des services de PTME/VIH. (Rapport DSF, 2015). Le nombre de sites PTME est passé de 9 sites sur 1127 formations sanitaires en 2002 à 1820 sur 1853 en 2015

Tableau : Evolution des Indicateurs PTME entre 2010 et 2016

INDICATEURS	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Proportion d'enfants ayant reçu le traitement ARV pour la prévention	93%	93,84%	62,88%	59,14%	66,36%	73,57%	89,30%
% de formations sanitaires offrant des services PTME	92%	97%	97%	97,65%	98%	98%	98,00%
Taux de transmission résiduelle du VIH (TME) de la mère à l'enfant	7,80%	ND	6%	5,72%	5,30%	5,94%	8,20%
% de femmes enceintes vues en CPN qui ont fait le dépistage	56%	67%	71,14%	82,31%	85,67%	86,06%	84,90%
Proportion de femmes enceintes dépistées séropositives qui ont bénéficié d'un comptage de CD4	20,06%	15,52%	13,88%	16,39%	21,84%	51,07%	11,40%
% de femmes enceintes séropositives à qui on a administré des ARV pour réduire le risque de transmission mère-enfant	90%	90,86%	92,81%	88,15%	92,09%	67,18%	91,60%

Sources; Ministère de la Santé/Direction de la Santé de la Famille. Plan d'élimination de la transmission mère enfant du VIH 2017-2020, 80 pages

Le ministère de la santé a élaboré en collaboration avec les partenaires techniques et financier un plan d'élimination de la transmission du VIH de la mère à l'enfant en conformité des engagements internationaux pour mettre fin à l'épidémie du Sida d'ici 2030. Ce plan qui ambitionne de réduire la transmission résiduelle du VIH de 8,2% à 2% d'ici à fin 2020 a pour but de contribuer à l'amélioration de la santé de la mère et de l'enfant en réduisant la morbidité et la mortalité liées au VIH.

3.2 RATIONEL DE L'ÉTUDE

Une intervention de «sauvetage» ou «rattrapage» réactif est donc nécessaire pour identifier ces enfants à haut risque dans le système de santé et leur offrir la PrEP. Immédiatement protectrice, la PrEP du nourrisson devrait laisser suffisamment de temps pour traiter les problèmes d'observance du TARV chez la mère, sans le stress de la TME chez l'enfant. De plus, des études pharmacocinétiques ont démontré que la PrEP peut être combinée sans danger avec la TAR maternelle parce que les nourrissons allaités par les mères sous TARV ont des taux plasmatiques constants de médicaments antirétroviraux largement inférieurs à 5 % du taux thérapeutique (Shapiro, 2013).

L'initiation précoce du traitement antirétroviral chez les nourrissons infectés par le VIH-1 confère un avantage clinique incontestable par rapport à l'initiation différée (Kuhn, 2017). Le suivi prolongé des participants à l'essai CHER a démontré le gain persistant sur la réduction de la taille des réservoirs cellulaires de VIH-1 chez les enfants ayant bénéficié d'une initiation précoce du traitement ARV par rapport à une initiation différée (Payne, 2015).

Aujourd'hui, l'initiation précoce au TAR pour les enfants infectés par le VIH est entravée par i) le test du VIH proposé uniquement aux mères qui viennent avec leur carte de maternité lors de la visite du PEV et qui sont notifiées comme infectées par le VIH, ii) le long processus de test moléculaire du VIH, nécessitant des tests à effectuer par lots dans un laboratoire central et une deuxième visite pour la mère pour recueillir le résultat.

Dans la grande majorité des pays d'Afrique subsaharienne, toutes les mères assistent à la deuxième visite de vaccination (PEV) lorsque leur enfant est âgé de 6 à 8 semaines (la première visite du PEV pour la vaccination BCG et OPV0 a lieu à l'accouchement, ce qui est trop tôt pour cette stratégie de sauvetage). Cette visite du PEV-2 représente une occasion unique d' :

- Identifier précocement les enfants infectés par le VIH-1 et les orienter vers un traitement précoce
- Optimiser le TARV des mères infectées par le VIH-1 et fournir également à leurs enfants une prophylaxie antirétrovirale **unique** qui peut les protéger du VIH-1, **en fonction de la charge virale maternelle**.

Notre étude vise principalement à utiliser les stratégies existantes pour prévenir la transmission postnatale du VIH en optimisant l'utilisation de la lamivudine comme prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour les enfants à risque. À cette fin, nous utiliserons des tests de diagnostic Point of care (POC) récemment commercialisés au premier niveau de soins pour la charge virale maternelle du VIH et le diagnostic précoce du nourrisson. Ce diagnostic précoce du nourrisson en POC permettra également d'optimiser le traitement des nourrissons infectés par le VIH en offrant à tous les avantages d'une initiation précoce au TARV.

Nous aborderons donc la portée de l'appel des "stratégies pour un accès équitable et à grande échelle aux diagnostics, à la prévention et aux interventions de traitement". Au cours de cette étude, en plus du conseil et des rappels d'utilisation (pour les femmes qui consentent), un soutien par les pairs sera proposé via les groupes de soutien aux patients et des groupes consultatifs communautaires (CAG). Notre stratégie est conçue pour être reproductible dans toutes les cliniques de santé maternelle, néonatale et infantile, d'où le choix de sites en Afrique de l'Ouest et en Afrique australe pour la vérifier dans différents contextes culturels, épidémiologiques et d'organisation du système de santé.

Le raisonnement de l'étude a été révisé à la suite de la mise en œuvre des directives 2020 en Zambie. En effet, les nouvelles directives zambiennes recommandent des tests de charge virale tous les trois mois pour les mères allaitantes infectées par le VIH ainsi qu'une tri prophylaxie pour les enfants non infectés exposés au VIH, guidée par la charge virale plasmatique maternelle. Les arguments suivants permettent de conclure à une équivalence entre la tri-prophylaxie (bras de comparaison) et la prophylaxie unique (lamivudine - bras d'intervention) chez les nourrissons :

- Aucune étude n'a démontré une supériorité en termes d'efficacité sur la transmission du VIH entre une tri prophylaxie et une mono-prophylaxie chez le nourrisson, et 6 semaines de monothérapie chez le nourrisson sont recommandées par l'OMS dans la majorité des cas pour les enfants non infectés exposés au VIH et allaités (OMS, 2016). Par ailleurs, l'essai PROMISE PEP/ANRS 12174 a démontré que la mono-prophylaxie chez les nourrissons de femmes infectées par le VIH qui ne remplissaient pas les conditions pour bénéficier d'un traitement antirétroviral pour leur propre santé réduisait le risque de transmission postnatale à l'âge de 1 an à 0,5 % par protocole ou à 1,4 % en intention de traiter (Nagot, 2016)
- Lorsque des médicaments sont utilisés en prophylaxie, la sécurité est de la plus haute importance, car les médicaments sont administrés à des enfants non infectés. Les nourrissons non infectés par le VIH allaités par des mères dont la charge virale n'est pas contrôlée sont à risque d'acquisition du VIH (risque maximal estimé à 15-20% à 12 mois). Le bénéfice en termes de réduction du risque de transmission ne doit pas être annihilé ou contrebalancé par un risque plus élevé d'effets indésirables graves (y compris le décès) dus à l'exposition à plusieurs médicaments. La zidovudine est connue pour induire une neutropénie et une anémie sévères conduisant à la mort dans des études précédentes sur des enfants non infectés exposés au VIH (Dryden 2011, Kumwenda 2008). La zidovudine peut également avoir un impact sur la fonction mitochondriale à un degré variable avec la possibilité de troubles neurologiques à apparition tardive (Zidovudine SmPC). En plus des problèmes de sécurité, les effets indésirables peuvent conduire à l'arrêt de la prophylaxie ou à une observance sous-optimale qui peut à son tour conduire à l'acquisition du VIH.
- Certaines observations suggèrent que le virus de type sauvage représente le virus fondateur dans la plupart des cas d'acquisition postnatale du VIH. Chez ces enfants nés de mères sous traitement antirétroviral, la mutation de résistance du VIH identifiée par la suite est probablement apparue à la suite de l'ingestion de niveaux non suppressifs de médicaments antirétroviraux dans le lait maternel (Zeh 2011). Par conséquent, même si les mutations de résistance aux médicaments NRTI se propagent parmi les personnes sous ARV, elles ne semblent pas être transmises de la mère à l'enfant en cas de transmission du VIH par l'allaitement.
- De nombreuses variables influencent l'adhésion à un régime monoprophylactique ou à un régime plus complexe. Il s'agit notamment de la formulation des médicaments, du nombre de comprimés/sirop, du calendrier d'administration, de la palatabilité, des interférences alimentaires avec l'absorption, de la durée du traitement, des effets indésirables (qualité et fréquence), La tri- prophylaxie telle que recommandée par

les directives zambiennes 2020 est composé de 2 formulations différentes avec un calendrier d'administration différent. Une observance sous-optimale entraîne un risque d'acquisition du VIH.

3.3 HYPOTHÈSE DE L'ÉTUDE

Nous émettons l'hypothèse que le concept d'une intervention **réactive** de sauvetage, basé sur l'utilisation de tests POC lors de la visite EPI-2:

- Permettra la fourniture de PrEP **unique** aux nourrissons à haut risque exposés au VIH et peut être intégré aux services de routine du PEV pour atteindre l'objectif d'élimination pédiatrique de la transmission du VIH (taux de transmission du VIH inférieur à 5%)
- Permettra l'identification précoce des enfants infectés par le VIH, un accès renforcé (au moins 80%) au TARV pédiatrique précoce et améliorera le pronostic des nourrissons infectés par le VIH en facilitant l'initiation précoce du TARV.

Une telle intervention réactive de sauvetage offrira également une opportunité unique de surveiller en temps réel les performances de la cascade PTME. L'ajout d'un questionnaire très court à tous les participants à la visite EPI-2 permettrait de saisir les premières étapes de cette cascade, tandis que les tests moléculaires POC fourniront des données biologiques cruciales et quasi exhaustives, qui font actuellement défaut. Dans l'ensemble, des estimations actuelles et précises de la cascade de soins pourraient être utilisées par les gestionnaires de programme pour détecter les lacunes et mener les actions correctives appropriées.

De plus, en raison de la mise en œuvre des directives 2020 en Zambie, de nouvelles hypothèses ont été définies sur la base du raisonnement précédent :

- L'efficacité d'une mono-prophylaxie chez les enfants non infectés exposés au VIH n'est pas inférieure à celle d'une triprophylaxie pour prévenir l'acquisition du VIH.
- Une mono-prophylaxie (lamivudine) est plus sûre qu'une prophylaxie à trois médicaments (zidovudine / lamivudine / névirapine).

Les hypothèses suivantes seront évaluées dans les projets associés à l'étude PROMISE-EPI

- Une mono-prophylaxie n'augmente pas le risque d'acquisition de mutants du VIH par rapport à une tri-prophylaxie.
 - o Cette hypothèse sera évaluée dans le cadre d'un programme de doctorat associé.
- L'observance optimale peut être mieux atteinte avec une monoprophylaxie (lamivudine en sirop) qu'avec la triprophylaxie (un sirop et un comprimé dispersible) recommandée par les lignes directrices zambiennes de 2020
 - o Cette hypothèse sera évaluée dans le cadre de la étude ancillaire en sciences sociales.

3.4 ÉVALUATION DU BÉNÉFICE/RISQUE

2.4.1 Risques potentiels connus

Risques potentiels pour les participants

- Détresse lors de l'apprentissage de leur statut VIH: un personnel expérimenté fournira des conseils post-test appropriés à ces femmes. Leur participation à l'étude réduira également, même s'ils sont dans le bras «contrôle», la probabilité que leur enfant soit infecté.
- Préoccupations liées à l'allaitement: les mères participantes peuvent craindre de transmettre le VIH-1 à leur enfant pendant la période d'allaitement. Des conseillères spécialisées en lactation discuteront de cette inquiétude possible avec les mères et donneront des conseils sur la façon de traiter le problème. Certaines femmes peuvent penser que les questions posées sont de nature privée. Ils seront rassurés de ne pas avoir à répondre aux questions s'ils ne le souhaitent pas.
- Stigmatisation: la stigmatisation est un risque reconnu qui est discuté avec la mère dès le premier jour (visite du PEV-2). Les mères seront conseillées à tous les niveaux concernant leur expérience et la manière

de gérer ce risque si elles estiment qu'il s'applique à elle. Les sites de l'étude sélectionnés pour l'étude sont des centres de santé public ouverts à la population générale (c'est-à-dire non seulement dédiés aux soins du VIH) ce qui devrait réduire le risque de stigmatisation. De plus, le personnel de l'étude recevra une formation sur les procédures strictes d'étude pour préserver la confidentialité.

- Procédures invasives: des tests sanguins rapides pour le VIH effectués par piqûre au doigt sont effectués 6 à 8 semaines après l'accouchement conformément aux directives nationales pour déterminer si la mère est séropositive pour le VIH-1 ou séronégative pour le VIH-1. Au cours de cette étude, il peut être nécessaire d'effectuer des tests rapides de dépistage du VIH à l'aide d'une piqûre au doigt si les résultats de ces tests obligatoires (conformément aux directives nationales) ne sont pas disponibles au moment de la visite du PEV-2 au Burkina-Faso et si le précédent test a été réalisé il y a plus d'un mois en Zambie (en raison de la forte prévalence au VIH). Une collecte de sang veineux sera nécessaire pour déterminer le statut VIH de la mère en cas de résultat indéterminé au test rapide. Pour les mères séropositives fournissant un consentement éclairé, une collecte de sang veineux sera nécessaire afin de déterminer la charge virale. De plus, leurs enfants fourniront également un échantillon de sang capillaire via une piqûre au talon afin d'évaluer leur statut VIH-1 (et la numération formule sanguine en Zambie). Les enfants dont le statut VIH-1 est confirmé seront référés pour l'initiation immédiate du traitement antirétroviral conformément aux directives nationales
- Les procédures de ponction veineuse et de talon peuvent causer un inconfort à la mère et à l'enfant. Afin de minimiser cet inconfort, toutes les procédures seront effectuées par du personnel qualifié qui a été formé aux différentes techniques de prélèvement d'échantillons. Des procédures de contrôle des infections seront suivies pour minimiser le risque d'infection pendant toutes les procédures.
- Pour les mères séropositives fournissant un consentement éclairé en Zambie, la collecte du lait maternel de la participante aura lieu 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois post-partum. Le lait maternel sera testé dans le but de tester la charge virale (objectif secondaire). Une petite quantité de lait exprimé manuellement par sein (environ 10 ml) par visite suffira. Afin de réduire l'inconfort, les mères consentantes recevront des récipients stériles afin qu'elles puissent prélever les échantillons elles-mêmes.
- Effets indésirables chez les enfants pendant la PrEP quotidienne à la lamivudine: l'étude PROMISE-PEP était très rassurante quant à l'innocuité de la lamivudine chez les très jeunes enfants. Nous n'avons enregistré aucun événement de grade 3 ou 4 lié au médicament. Cependant, la fréquence des événements de grade 3 et 4 sera étroitement surveillée. À l'exception des troubles gastro-intestinaux chez l'adulte, aucun événement indésirable grave n'a été attribué à l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de routine de l'infection par le VIH-1. Les cas de pancréatite sont rares. Cependant, il n'est pas clair si ces cas étaient dus à un traitement antirétroviral ou à la maladie sous-jacente du VIH. Le traitement par lamivudine doit être arrêté immédiatement si des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies biologiques suggérant une pancréatite apparaissent. Cet événement étant très rare, il n'est actuellement pas recommandé de surveiller systématiquement les biomarqueurs de la pancréatite chez les enfants traités par lamivudine. D'autres effets indésirables ont été rapportés avec la lamivudine; pour une liste complète de tous les effets indésirables, veuillez consulter EPIVIR (lamivudine) SmPC. Les mères seront encouragées à venir à la clinique quand elles le souhaitent au cas où leur enfant aurait des problèmes de santé. Notre étroite collaboration avec les responsables des services pédiatriques des hôpitaux universitaires nous permettra d'assurer une gestion rapide et optimale des événements indésirables et des effets indésirables, conformément aux directives nationales. Le médicament à l'étude peut être arrêté si nécessaire, en fonction de la décision du médecin.
- Les directives 2020 en Zambie recommandent un test de charge virale trimestriel pour les mères allaitantes infectées par le VIH. Dans un souci d'équité, en Zambie, les mères de notre bras d'intervention seront encouragées à effectuer la charge virale M9 comme recommandé par les directives nationales (fournies par le programme national). Le résultat de la charge virale M9 sera demandé par l'investigateur lors de la prochaine visite du participant (questionnaire + vérification du dossier médical). Les mesures de charge virale PEV-2, M6 et M12 sont déjà réalisées dans le cadre de l'étude et les résultats seront partagés avec le programme national.

Potentiels risques pour le personnel de recherche

Exposition professionnelle au VIH en raison de l'échantillonnage sanguin supplémentaire: toutes les mesures de routine pour contrôler le risque de blessures par les aiguilles et autres expositions professionnelles seront vérifiées avant l'étude et modifiées si nécessaire. De plus, une prophylaxie post-exposition utilisant le TARV est facilement disponible pour le personnel, en consultant un médecin spécialiste du VIH et conformément aux directives nationales.

Le personnel de recherche affecté à cette étude est le personnel de recherche travaillant actuellement dans le laboratoire du site dans le cadre des activités de soins de routine aux patients. Dans le cadre de cette étude, la formation sera renforcée et dispensée au personnel de recherche. Toutes les mesures de routine pour contrôler le risque de blessures par aiguille et d'autres expositions professionnelles seront vérifiées avant l'étude et modifiées si nécessaire. À savoir: le personnel doit supposer que le sang et les autres fluides corporels de tous les patients sont potentiellement infectieux. Ils doivent donc suivre en tout temps les précautions contre les infections: Utiliser systématiquement des protections (telles que des gants et / ou des lunettes) lors de l'anticipation d'un contact avec du sang ou des liquides organiques; Se laver immédiatement les mains et autres surfaces cutanées après contact avec du sang ou des liquides organiques; Manipulez et jetez soigneusement les instruments tranchants pendant et après leur utilisation. Les surfaces potentiellement contaminées seront nettoyées régulièrement avec des désinfectants homologués, conformément aux instructions du fabricant.

Bien que la stratégie la plus importante pour réduire le risque de transmission professionnelle du VIH-1 soit de prévenir les expositions professionnelles, des plans de gestion post-exposition du personnel de santé seront en place. La prophylaxie post-exposition utilisant le TARV est facilement disponible pour le personnel, en consultant un médecin VIH-1 et conformément aux directives nationales.

2.4.2 Potentiels bénéfiques connus

Toutes les mères et tous les bébés participant à la composante 3 bénéficieront au cours de l'essai de:

- Résultats de PCR ADN du VIH le jour même à l'aide des tests POC VIH-1
- Orientation rapide vers le programme national si l'enfant est séropositif
- Soins médicaux gratuits pour les maladies courantes aiguës sur le site de recherche pour les nourrissons et les mères après randomisation
- Les couples mères / nourrissons participants bénéficieront des conseils sur l'alimentation du nourrisson avec l'optimisation des pratiques d'allaitement maternel réduisant ainsi le risque de TME, et des conseils renforcés sur le traitement antirétroviral et d'observance
- Le partenaire de la mère peut également se voir offrir gratuitement des conseils et des tests de dépistage du VIH et, s'il est positif, être orienté vers le TAR.
- Prévention du VIH-1 et conseil en planification familiale.

2.4.3 Evaluation des risques et bénéfices potentiels

Le risque des bras intervention et contrôle sont acceptables à cause de l'équilibre clinique expliquée dans le rationnel. Pour le groupe contrôle, le point le plus important est que les mères infectées par le VIH soient observantes et adhèrent au traitement antirétroviral et aux conseils fournis en bénéficiant du programme national. Les résultats de la charge virale des tests effectués via les recommandations nationales peuvent être mis à disposition pour faciliter la gestion de l'infection par le VIH de la mère (c'est-à-dire le renforcement de l'adhérence). De plus, en Zambie, les enfants sont susceptibles de recevoir la tri-prophylaxie jusqu'à ce que leurs mères soient viralemment contrôlées.

4 OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

OBJECTIFS	CRITERES DE JUGEMENT
Primaire	
<p>Composante 3: Évaluer l'efficacité d'une intervention réactive de sauvetage innovante (comprenant le test en POC et la PrEP unique chez les enfants à haut risque) afin de protéger contre l'acquisition du VIH-1 par l'allaitement les nourrissons exposés mais non infectés par le VIH-1.</p>	<p>Composante 3: Taux de transmission du VIH entre la visite PEV-2 et 12 mois chez les nourrissons exposés au VIH-1 par l'allaitement maternel.</p>
Secondaires	
<p>Composante 1: Evaluer l'efficacité " réelle " de la cascade de PTME jusqu'à la visite PEV-2</p> <p>Composante 2: Évaluer un accès renforcé au TARV pédiatrique précoce chez les nourrissons infectés par le VIH-1 qui n'ont pas été pris en charge lors de la visite du PEV. .</p> <p>Composante 3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En Zambie seulement: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer la performance diagnostique de la charge virale VIH plasmatique par rapport à la charge virale VIH du lait maternel pour identifier les nourrissons à risque de transmission par le lait maternel à 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois. 2. Pour tous les participants du bras d'intervention et de la sous-population du bras témoin avant l'introduction des directives zambiennes 2020 (y compris le bras témoin du Burkina Faso) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer l'efficacité d'un ensemble d'interventions réactives pour prévenir la transmission du VIH à l'âge d'un an. ▪ Évaluer l'innocuité d'une intervention réactive (comprenant la lamivudine prise en PrEP chez les enfants à haut risque) afin de protéger les 	<p>Composante 1 (cascade PTME):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion de femmes venant à la visite PEV à 6-8 semaines qui: <ol style="list-style-type: none"> a. Ont fréquenté la clinique de PTME au moins une fois pendant leur grossesse b. Ont bénéficié d'un test de dépistage du VIH-1 avant ou après l'accouchement c. Sont infectées par le VIH 2. Proportion de femmes avec un test VIH positif qui ont : <ol style="list-style-type: none"> a. Une charge virale plasmatique contrôlée (<1000 copies d'ARN du VIH/ mL)(information collectée en composante 2 et 3) b. Initié les ARVs pendant leur grossesse ou après l'accouchement, 3. Proportion de bébés avec une PCR VIH-1 positive à la naissance 4. Proportion de bébés avec une PCR VIH-1 positive qui ont initiés les ARV à 6-8 semaines <p>Composante 2</p> <p>Proportion de nourrissons allaités infectés par le VIH identifiés lors de la deuxième visite du PEV et qui n'étaient pas engagés dans les soins du VIH à ce moment-là, qui seront mis sous ART dans les deux mois suivant cette visite,.</p> <p>Composante 3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En Zambie : Proportion des niveaux de charge virale VIH-1 dans le plasma concordant avec les niveaux de charge virale VIH-1 dans le lait maternel 2. Pour tous les participants du bras d'intervention et de la sous-population du bras témoin avant l'introduction des directives zambiennes 2020 (y compris le bras témoin du Burkina Faso) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de transmission à 12 mois ▪ Taux d'évènements indésirables à 12 mois, y compris les décès et les événements de Grade 3 ou 4 sur l'échelle DAIDS pédiatrique chez les enfants non infectés exposés au VIH. ▪ La survie sans VIH à l'âge de 12 mois, définie comme la proportion d'enfants en vie et testés négatifs au VIH à 12 mois. 3. (Zambie seulement) Pour tous les participants du groupe d'intervention et de la sous-population du groupe témoin après la mise en œuvre des directives zambiennes de 2020. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de transmission à 12 mois

OBJECTIFS	CRITERES DE JUGEMENT
<p>nourrissons non infectés par le VIH-1 contre l'acquisition du VIH-1 par l'allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer l'efficacité d'un ensemble d'interventions réactives pour améliorer la survie sans VIH-1 à l'âge d'un an <p>3. (Zambie seulement) Pour tous les participants du groupe d'intervention et de la sous-population du groupe témoin après la mise en œuvre des directives zambiennes de 2020.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer la non-infériorité de l'efficacité d'un régime prophylactique à un seul médicament par rapport à un régime prophylactique à trois médicaments pour prévenir la transmission du VIH à l'âge d'un an. ▪ Évaluer la sécurité d'une tri-prophylaxie par rapport à une prophylaxie unique chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an. ▪ Évaluer la non-infériorité d'une prophylaxie unique par rapport à une tri-prophylaxie en termes de survie sans VIH-1 à l'âge d'un an 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux d'évènements indésirables à 12 mois, y compris les décès et les événements de Grade 3 ou 4 sur l'échelle DAIDS pédiatrique chez les enfants non infectés exposés au VIH. ▪ La survie sans VIH à l'âge de 12 mois, définie comme la proportion d'enfants en vie et testés négatifs au VIH à 12 mois. <p>a. .</p>

5 REVUE DE LITTÉRATURE

La thérapie antirétrovirale (TARV) universelle à vie chez les femmes enceintes et allaitantes (Option B+) est mise en œuvre depuis 2013 dans le but d'éliminer la transmission TME de la transmission du VIH (taux de transmission <5%; OMS, 2016), mais l'impact réel de ce programme sur le taux de TME dans l'ensemble de la population est inconnu. Les données disponibles montrent que de nombreuses femmes qui entrent dans le programme de PTME pendant la grossesse seront en échec (c'est-à-dire ont une charge virale plasmatique détectable de VIH-1) avant que l'enfant ne soit plus à risque de transmission (c'est-à-dire la fin de l'allaitement). La plupart des cas de transmission sont attribuables à l'exposition à l'allaitement maternel. Parmi tous les pays prioritaires, seuls le Botswana et l'Afrique du Sud ont atteint l'élimination du TME (taux inférieur à 5%), principalement parce que leur taux d'allaitement est très faible. En 2014, la Zambie a signalé un taux de TME de 9%, contre 24% en 2009. Depuis 2016, elle vise à réduire ce taux à moins de 5% d'ici 2020. (Rapport national de la Zambie 2015).

Au niveau de la population, l'une des principales difficultés rencontrées est le manque d'évaluations systématiques pour permettre la prise de décisions et des actions correctives appropriées: alors qu'une grande proportion de femmes enceintes entrent dans le programme, des données fiables sur la proportion de femmes ayant une charge virale supprimée et sur la dernière étape (dépistage du VIH-1 des enfants à 12 mois) est difficilement disponible. L'indicateur ultime, à savoir le taux de TME dans la population, n'est donc pas universellement disponible. Une étude menée dans des foyers kényans, malawiens et sud-africains a montré que, parmi 11000 femmes enceintes ou allaitantes infectées par le VIH-1, 27 à 73% avaient un ARN plasmatique du VIH-1 > 1000cp / ml (Maman, 2015). Ces femmes avec une charge virale détectable n'étaient pas diagnostiquées pour le VIH-1, ou avaient des infections récentes (survenant après le dépistage prénatal), ou n'avaient pas commencé le TARV ou n'étaient pas adhérentes au TARV.

L'objectif d'élimination du VIH ne peut être atteint que si nous parvenons à engager la plupart des femmes enceintes et post-partum infectées par le VIH dans des soins de longue durée réussis afin de bénéficier pleinement des avantages individuels et sociétaux du TARV universel (Abrams, CROI 2016). Cependant, malgré de nombreuses

études en cours sur les moyens de renforcer l'adhésion maternelle au TARV, de nombreux enfants restent à risque d'infection par le VIH soit parce que leurs mères n'ont pas suivi le programme de PTME ou parce que leur traitement ne conduit pas à une suppression virologique (en raison d'une adhérence sous-optimale ou du VIH résistance primaire). En Afrique, les raisons de cette charge résiduelle élevée d'infections infantiles sont multiples. La raison principale est opérationnelle, avec des défis à toutes les phases de la cascade de soins (tester, traiter et conserver dans les soins), y compris des tests cohérents des nourrissons exposés au VIH, l'initiation des nourrissons infectés par le VIH en temps opportun et leur maintien en soins (Van de Perre, 2017b). Les nourrissons non infectés par le VIH de mères qui allaitent dont la charge virale est détectable présentent un risque élevé d'infection par le VIH, avec des taux d'incidence pouvant atteindre 15 à 20%. Le taux de transmission verticale de la mère à l'enfant à six semaines était de 5% mais est passé à 8,9% à la fin de l'allaitement (Mofeson, 2017).

Contrairement à d'autres personnes exposées à un risque aussi élevé de VIH, comme les HSH ou les professionnel(le)s du sexe, l'accès universel et équitable à la PrEP est actuellement refusé à ces enfants (Van de Perre, 2017). L'essai ANRS 12174 a montré que la prophylaxie infantile avec de la lamivudine (3TC) ou une dose quotidienne de lopinavir boosté (LPV / r) tout au long de l'allaitement maternel jusqu'à 12 mois chez les nourrissons de femmes infectées par le VIH qui n'étaient pas éligibles au TAR pour leur propre santé était bien toléré et réduit le risque de transmission postnatale à 1 an à 0,5% (par protocole) ou 1,4% (intention de traiter) (Nagot, 2016). L'adhésion à la PrEP infantile dans l'essai était particulièrement élevée (plus de 90%) (Nagot, 2016). De manière cohérente avec d'autres études (Tenthani, 2014), les données non publiées recueillies au cours de l'essai ANRS 12174 suggèrent que la plupart des mères enceintes ou allaitantes préfèrent administrer un médicament antirétroviral prophylactique à leur enfant exposé plutôt que d'adhérer à leur propre TAR.

Bien que les programmes de prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) aient été extrêmement efficaces ces dernières années, il est plus difficile de réduire les nouvelles infections chez les adolescents (l'OMS définit les adolescents comme ceux âgés de 10 à 19 ans, les jeunes comme ceux âgés de 15 à 24 ans et la population de jeunes comme adolescents et jeunes de 10 à 24 ans). (ONUSIDA, 2013).

De nombreux facteurs exposent les jeunes à un risque élevé de contracter le VIH. L'adolescence et le début de l'âge adulte sont des périodes critiques de développement lorsque des changements physiques et émotionnels importants se produisent. Les adolescents et les jeunes sont de plus en plus autonomes et responsables de leur santé personnelle. La transition de l'enfance à l'âge adulte est également l'occasion d'explorer et de naviguer dans les relations avec les pairs, les normes de genre, la sexualité et la responsabilité économique (STOP AIDS, 2016). L'accès des jeunes aux TARV est mal connu car les données sont agrégées entre les enfants de moins de 15 ans et les adultes de plus de 15 ans. Pour ceux qui ont accès au traitement, les services pour adolescents sont rarement disponibles et les prestataires de soins de santé ont souvent peu d'expérience dans la prestation de services aux jeunes. Ils peuvent ne pas comprendre les besoins des adolescents vivant avec le VIH et peuvent avoir des attitudes critiques envers ceux qui sont sexuellement actifs. Le non-respect des bonnes pratiques et l'accès aux soins adaptés à l'âge dans ce domaine ont entraîné de faibles taux de rétention chez les adolescents par rapport aux autres groupes d'âge (MacPherson et al., 2015). Même une fois le traitement obtenu, certaines populations sont plus susceptibles d'être perdues de vue que d'autres, par ex. les jeunes femmes et celles qui commencent tout juste un TARV (Rollins et al., 2017).

A la recherche d'un contact universel des couples mère / enfant au sein d'un établissement de santé qui pourrait servir d'opportunité pour une intervention réactive de sauvetage PTME, la deuxième visite du Programme Elargi de Vaccination (PEV) semble la plus appropriée. En effet, comme dans la plupart des pays africains, les premières étapes du PEV réussissent particulièrement à attirer la quasi-totalité des mères et des nourrissons, quelle que soit leur fréquentation antérieure des soins prénatals ou leur lieu de naissance / d'accouchement (formations sanitaires ou à domicile). Plus précisément, au Burkina Faso et en Zambie, près de 100% des bébés de 6 à 8 semaines et de leurs mères assistent aux visites du PEV lorsque les bébés ont 6 semaines (en Zambie) et 8 semaines (au Burkina Faso) (UNICEF).

L'initiation précoce du traitement antirétroviral chez les nourrissons infectés par le VIH-1 confère un avantage clinique incontestable par rapport à l'initiation différée (Kuhn, 2017). Le suivi prolongé des participants à l'essai CHER

a démontré le gain persistant sur la réduction de la taille des réservoirs cellulaires de VIH-1 chez les enfants ayant bénéficié d'une initiation précoce du traitement ARV par rapport à une initiation différée (Payne, 2015).

6 DESIGN DE L'ÉTUDE

6.1 DESIGN GLOBAL

- Composante 1: surveiller l'efficacité «réelle» de la cascade PTME jusqu'à la visite PEV-2
- Composante 2 et 3
 - Intégrer l'utilisation des tests POC et de la dispensation de PrEP unique aux enfants à haut risque lors des visites de routine du PEV-2, peut aider à atteindre l'objectif d'élimination pédiatrique et peut améliorer le pronostic des enfants infectés par le VIH en facilitant le TARV précoce
- Composante 3
 - Essai de phase III
 - Essais Randomisé contrôlé, parallèle en ouvert, multi-pays et multi-centres
 - Une description des méthodes utilisées pour minimiser les biais est listée en Section 8
 - Parallèle, 2 bras-randomisation à un ratio 1:1 Contrôle et Intervention.

5.1.1 Rationnel Scientifique pour le design de l'étude

Cette étude vise principalement à améliorer les stratégies existantes pour prévenir la transmission postnatale du VIH en optimisant l'utilisation de la lamivudine comme prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour les enfants à haut risque. À cette fin, des tests de diagnostic POC récemment commercialisés seront utilisés au premier niveau de soins pour la charge virale maternelle du VIH et le diagnostic infantile. Ce diagnostic précoce du nourrisson POC permettra d'optimiser le traitement des nourrissons infectés par le VIH en offrant à tous les bénéfices d'une initiation précoce au TAR. Par conséquent, la portée des «stratégies pour un accès équitable et à grande échelle aux diagnostics, à la prévention et aux interventions de traitement» sera abordée. En outre, cette stratégie est conçue pour être reproductible dans toutes les cliniques de santé maternelle et infantile, d'où le choix de sites en Afrique de l'Ouest et en Afrique du Sud-Est pour la vérifier dans différents contextes culturels, épidémiologiques et d'organisation du système de santé.

Selon des rapports récents de divers pays, jusqu'à 50% des mères qui ont commencé un TARV pendant la grossesse arrêtent de prendre leurs médicaments avant 12 mois (ONUSIDA 2015). Pour ces nourrissons, le risque de VIH-1 est très élevé et aucune stratégie alternative n'est disponible pour réduire ce risque (Van de Perre, 2013). Cependant, dans la grande majorité des pays d'Afrique subsaharienne, toutes les mères assistent à la deuxième visite de vaccination (PEV) lorsque leur enfant est âgé de 6 à 8 semaines (la première visite du PEV pour la vaccination BCG et OPV0 a lieu à l'accouchement, qui est trop tôt pour cette stratégie de sauvetage).

Cette visite du PEV-2 représente une occasion unique :

- D'identifier précocement les enfants infectés par le VIH-1 et,
- D'optimiser le TAR des mères infectées par le VIH-1 et fournir également à leurs enfants un médicament antirétroviral qui peut les protéger du VIH-1, quelle que soit l'adhésion de leur mère au TAR

A la recherche d'un contact universel de la mère et de l'enfant avec un établissement de santé qui pourrait servir d'opportunité pour une intervention réactive de sauvetage PTME, la deuxième visite du Programme Elargi de Vaccination (PEV) semble la plus appropriée. En effet, comme dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest, les premières étapes du PEV réussissent particulièrement à attirer presque toutes les mères et tous les nourrissons, indépendamment de leur présence antérieure aux soins prénatals ou de leur lieu d'accouchement / de naissance (établissements de santé ou à domicile).

Le risque des bras intervention et contrôle est acceptable en raison de l'équipoise expliqué dans le rationnel. Pour le groupe contrôle, le point le plus important est que les mères infectées par le VIH soient observantes et adhèrent au traitement antirétroviral et aux conseils fournis en bénéficiant du programme de prévention national, et les tests de dépistage POC du VIH-1 (utilisant une PCR ADN) seront effectués pour chaque enfant (résultat disponible dans environ 2 heures) à 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois post-partum afin que les enfants infectés par le VIH-1 soient

référé au Programme national pour une confirmation de diagnostic et une initiation immédiate du TARV. En Zambie, une tri-prophylaxie sera administrée aux enfants jusqu'à ce qu'il soit prouvé que les mères ont une charge virale contrôlée conformément aux directives nationales de 2020.

5.1.2 Justification de la dose

Le groupe d'intervention recevra de la lamivudine (10 mg / ml) selon les tranches de poids suivantes:

- 7.5 mg (0.75 ml) deux fois par jour si entre 2 et 4 kg
- 25 mg (2.5 ml) deux fois par jour si entre 4 et 8 kg
- 50 mg (5 ml) deux fois par jour si > 8 kg

Les doses seront adaptées au poids à chaque visite. La lamivudine administrée selon les tranches de poids ci-dessus a été parfaitement tolérée dans l'essai PROMISE-PEP / ANRS 12174 (Nagot, 2016).

5.1.3 Définition de fin d'étude

Un participant est considéré comme ayant terminé l'étude s'il a terminé toutes les phases de l'étude, y compris la dernière visite ou la dernière procédure prévue indiquée dans le calendrier des activités, section 1.3. La fin de l'étude est définie comme l'achèvement de la dernière visite ou procédure indiquée dans le calendrier des activités, au 12e mois ou à la fin de la visite d'étude.

6.2 POPULATION DE L'ÉTUDE

5.2.1 Critères d'inclusion

CRITERE D'INCLUSION POUR LA COMPOSANTE 1

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 1 si l'enfant a une mère qui :

- L'accompagne en personne à la visite PEV-2
- A 15 ans ou plus
- (En Zambie : a signé le formulaire de consentement pour participer à l'étude)

CRITERE D'INCLUSION POUR LA COMPOSANTE 2/3

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 2/3 si l'enfant :

- Est issue d'une grossesse simple
- Est allaité au sein à 2 mois environ (entre 5 et 16 semaine de vie) et la mère a l'intention de continuer d'allaiter jusqu'à ce que son enfant ait 6 mois
- A une mère qui :
 - l'accompagne à la visite 2 du PEV
 - Est âgée de 15 ans ou plus (en Zambie) et 20 ans ou plus (au Burkina Faso)
ou
 - Est âgée entre 15 et 19 ans (inclus) au Burkina Faso et est accompagnée d'un adulte référent de son choix représentant ses intérêts et les intérêts du bébé (parent, membre de la famille ou tuteur, membre d'une association, ...)
 - a été confirmée être infectée par le VIH-1 (avec ou sans VIH-2)
 - A signé le formulaire de consentement pour participer. Pour les mères en Zambie, le consentement doit être signé pas elle-même et un témoin (si la mère est illettrée) ; pour les

mères au Burkina Faso, le consentement doit être signé par elle-même et un témoin (si la mère est illettrée) et/ou un adulte référent (si en dessous de 20 ans au Burkina Faso)

Pour l'enfant en Zambie, le formulaire de consentement doit être signé par la mère. Pour l'enfant au Burkina Faso, le consentement doit être signé par la mère et/ou un adulte référent (si en dessous de 20 ans) . Au Burkina Faso, les deux parents doivent signer le consentement à moins que la mère exerce seule l'autorité parentale, ou si l'obtention du consentement du père est susceptible de mettre en danger la mère et son enfant. En Zambie, la mère exerce seule l'autorité parentale.

CRITERE D'INCLUSION SPECIFIQUE PORU LA COMPOSANTE 2

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 2 si l'enfant :

- A un test PCR POC VIH-1 positif à l'âge de 2 mois

CRITERE D'INCLUSION SPECIFIQUE PORU LA COMPOSANTE 3

Un couple mère-enfant sera inclus dans la composante 3 si l'enfant :

- A un test PCR POC VIH-1 négatif à l'âge de 2 mois

5.2.2 Critères de non-inclusion pour la composante 2/3

Un couple mère-enfant ne sera pas inclus si l'enfant:

- présente des symptômes cliniques ou anomalies biologiques de grade 3 ou 4 de la classification DAIDS pour les événements indésirables le jour de l'inclusion
- présente une malformation congénitale grave
- présente une allergie connue au médicament de l'étude ou à ses composants
- prend de l'emtricitabine en concomitance
- A une mère:
 - vivant à l'extérieur de la zone d'étude ou ayant l'intention de déménager de la région au cours des 12 prochains mois
 - participant à un autre essai clinique le jour de l'inclusion

5.2.3 Considérations du mode de vie

Au cours de cette étude, les participants sont invités à assister à des séances de conseil selon la pratique habituelle de la clinique telles que les pratiques d'allaitement maternel, l'observance du TARV, la planification familiale et les meilleures pratiques de nutrition.

5.2.4 Echechs d'inclusion

Les échecs d'inclusion sont définis comme les participants qui consentent à participer à l'essai clinique de phase III, mais qui ne sont pas randomisés. Un minimum d'informations sur les échecs d'inclusion est nécessaire pour garantir la transparence des échecs d'inclusion, pour répondre aux exigences de publication Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) et pour répondre aux demandes des autorités réglementaires. Les informations minimales incluent la démographie, les détails de l'échec d'inclusion, les critères d'éligibilité, le questionnaire rempli pendant la composante 1 et tout événement indésirable grave (EIG).

5.2.5 Stratégies de recrutement et de rétention

Recrutement

Pour la composante 1, cette étude prévoit de dépister environ 37 000 mères / nourrissons fréquentant le PEV-2 (environ 20 000 au Burkina Faso et environ 17 000 en Zambie) sur une période de 12 mois. Selon les données existantes du programme PTME, le dépistage de 37 000 mères / nourrissons permettra de diagnostiquer environ 48 nourrissons infectés par le VIH-1 au PEV-2 (composante 2), ainsi que de randomiser 2000 nourrissons non infectés (1 000 par bras) nés de mères allaitantes infectées par le VIH âgées de 15 ans ou plus qui répondent aux critères d'éligibilité (Composante 3 - Phase III).

En Zambie, en 2017, les 4 centres de santé participant à l'étude ont signalé une prévalence du VIH de 10%; au total, plus de 29 000 femmes ont fréquenté les consultations anténatales; plus de 20 000 mères assistent aux visites du PEV pour leurs enfants dont près de 3 000 enfants exposés au VIH et infectés par le VIH. Ces chiffres peuvent être atteints compte tenu des taux de fréquentation du PEV-2 dans les sites sélectionnés. Sur la base des données de 2017, on estime que le recrutement de mères infectées par le VIH peut être réalisé en 12 mois, en tenant compte d'un taux conservateur de 15% de femmes qui refuseront de participer à la composante 1 (évaluation de la cascade PTME) et qui ne seront donc pas être pris en considération pour l'étude. Pour être prudent, la présente étude prévoit une période de screening de 17 mois dont une période de recrutement de 11 mois à partir de Juin 2020 afin d'avoir les 600 participants par bras nécessaires pour l'analyse de non-infériorité sur l'efficacité d'une PrEP unique par rapport à une tri-prophylaxie. En conséquence, ces chiffres peuvent être atteints compte tenu des taux de fréquentation du PEV-2 dans les sites sélectionnés en Zambie.

Au Burkina Faso, selon les données 2015 du programme existant, le dépistage d'environ 25 000 couples mère / enfant lors de la deuxième visite du PEV (PEV-2) permettra l'inclusion de 250 nourrissons non infectés nés de mères séropositives âgées de 15 ans ou plus sur une période d'inclusion de 10 mois.

Deux mille participants participeront seront inclus dans le processus de suivi de l'étude clinique randomisée de phase III. Selon l'expérience précédente (Nagot, 2016) de l'étude PROMISE-PEP, mise en œuvre sur les mêmes sites par la même équipe, un taux d'abandon inférieur à 10% est attendu au cours de la première année de suivi (date des mesures du résultat primaire).

Rétention

La principale stratégie de rétention consistera à fournir une formation approfondie et continue sur le site. Si le personnel du site est correctement formé, il sera en mesure de mieux conseiller et conseiller les patients sur l'importance de respecter les visites protocolaires, l'observance aux médicaments et les meilleures pratiques de santé.

Les rendez-vous seront fixés à l'avance même si les personnels de santé peuvent également téléphoner aux participants. Des rappels par SMS seront envoyés aux mères participantes si elles ont consenti à recevoir des rappels par SMS pendant le processus de consentement éclairé. Afin de préserver la confidentialité, le participant recevra un message standard: "Madame, le prochain rendez-vous aura lieu dans 2 jours". Une visite de suivi aura lieu lorsque l'enfant aura 6 mois (4 mois après la première visite) pour les participants dans les deux bras, contrôle et intervention. Pour les participants sous PrEP, des visites mensuelles seront nécessaires pour le réapprovisionnement et le suivi de l'observance de la PrEP et pour vérifier la santé des participants. Il est important que les participants assistent à chaque visite. Si la mère ne se présente pas à son rendez-vous prévu, le personnel de recherche l'appellera le lendemain, en accord avec le formulaire de consentement, pour convenir d'un autre rendez-vous. Les rendez-vous doivent être fixés avant que les participants ne manquent de médicaments. La visite de fin d'étude aura lieu au 12e mois, après 10 mois de suivi.

L'adhésion au traitement sera encore renforcée par un conseil dédié lors des visites mensuelles à la pharmacie (réapprovisionnement en médicaments et évaluation de l'adhésion) et la disponibilité continue du réseau PEV pour le conseil et le soutien.

7 PRODUIT EXPÉRIMENTAL

7.1 ADMINISTRATION DU PRODUIT EXPÉRIMENTAL

6.1.1 Description du produit expérimental

La lamivudine est disponible pour le traitement du VIH sous forme de suspension pédiatrique générique (10 mg / ml) en Zambie et au Burkina Faso, dans le cadre du programme national de lutte contre le VIH. En Zambie, la lamivudine est achetée auprès de firmes pharmaceutiques respectant les BPF.

6.1.2 Dosage et administration du produit expérimental

La suspension buvable de lamivudine sera administrée à l'aide de seringues commerciales adaptées aux différents dosages, et une marque sera apposée sur ces seringues par le prestataire de soins pour indiquer où tirer le piston pour chaque dose en fonction du poids du bébé évalué à chaque visite.

Chaque dose doit être administrée à l'enfant à des heures régulières, en espaçant chaque dose d'environ 12 heures comme suit:

- 7.5 mg (0.75 ml) deux fois par jour si entre 2 et 4 kg
- 25 mg (2.5 ml) deux fois par jour si entre 4 et 8 kg
- 50 mg (5 ml) deux fois par jour si > 8 kg

7.2 PREPARATION/MANUTENTION/STOCKAGE/COMPTABILITÉ

6.2.1 Acquisition et comptabilité

En Zambie, la lamivudine générique sera achetée auprès de sociétés pharmaceutiques conformes aux BPF qui fournissent des ARV à UTH. Au Burkina Faso, la lamivudine est disponible à travers le programme national de lutte contre le VIH.

Les flacons de solution buvable de lamivudine utilisés seront restitués à la Pharmacie/ au site pour le suivi de l'observance médicamenteuse et pour protéger l'environnement d'une élimination inadéquate des médicaments.

6.2.2 Formulation, apparence, emballage et étiquetage

La solution buvable pédiatrique de Lamivudine est un liquide clair, incolore à jaune pâle, aromatisé à la fraise-banane, contenant 10 mg de lamivudine dans chaque 1 ml en flacons fermés avec un système de sécurité pour les enfants. Les flacons de lamivudine contiendront 100 ml ou 240 ml selon le poids de l'enfant. Les flacons de lamivudine achetés localement aux fins de l'étude seront ré-étiquetés (par UTH en Zambie et le centre Muraz au Burkina Faso) pour l'étude avant d'être expédiés vers les différents sites. Les procédures seront expliquées dans le manuel des opérations.

6.2.3 Stockage du produit et stabilité

Stockage entre 20° et 25°C (68° à 77°F); excursions autorisées de 15° à 30°C (59° à 86°F).

6.2.4 Préparation

Ce produit ne nécessite pas de reconstitution.

7.3 OBSERVANCE DU PRODUIT EXPERIMENTAL

Les mères consentantes séropositives au VIH-1 avec des enfants séronégatifs seront randomisées lors de la visite PEV-2. À la suite de la randomisation dans le bras d'intervention, le sirop de lamivudine sera fourni par le professionnel de santé du site aux enfants «à haut risque» dont la mère a une charge plasmatique en ARNm du VIH $\geq 1\ 000$ copies / ml. De même, lors de la visite de suivi à 6 mois, le sirop de lamivudine sera fourni par le personnel de santé du site aux enfants qui étaient «à faible risque» pendant la visite du PEV-2, mais qui ont été classés comme «à haut risque» à la suite du suivi de la charge virale à M6.

Les personnels de santé dans les cliniques de l'étude auront été formés au protocole, au médicament à l'étude et à la documentation de l'étude pendant la phase de formation. La première dose du médicament sera administrée par la mère, sous la supervision du personnel de santé. Cela garantira que les mères ont bien compris comment donner le médicament à leur bébé et elles l'auront fait elles-mêmes

Le personnel de santé sera responsable du médicament de l'étude et gèrera l'approvisionnement de médicaments sur chaque site.

Les mères ayant des enfants sous PrEP (lamivudine) seront invitées à effectuer des visites mensuelles pour le réapprovisionnement de la PrEP de l'enfant et afin de répondre aux questions de suivi sur la santé de la mère, la santé de l'enfant, pour évaluer si l'enfant grandit bien et si le l'enfant prend le traitement adéquatement. Le professionnel de santé conseillera et examinera avec la mère tout événement indésirable possible ,le report des médicaments concomitants, l'observance du médicament à l'étude par le biais de questionnaires et le retour du flacon à chaque visite. Les mères seront encouragées à contacter le professionnel de santé de l'étude si le bébé éprouve des conditions inhabituelles à tout moment, soit pendant les visites d'étude prévues, les visites imprévues et / ou par téléphone.

De plus, pour évaluer pleinement les taux d'observance dans différentes conditions d'intervention, des données agrégées seront collectées dans tous les sites sur les visites de suivi manquées et les visites de fin d'étude (à M6 et M12, respectivement) et les dispensations manquées de TARV et PrEP pendant les visites mensuelles.

En cas d'interruption du traitement pendant 2 semaines ou plus, un test PCR ADN VIH-1 Xpert (HIV QUAL par Cepheid) sera effectué avant la réintroduction du traitement. Les enfants dont le test est positif seront immédiatement orientés vers l'unité pédiatrique de traitement du VIH pour un diagnostic de confirmation (à l'aide d'un échantillon et d'un test différent) et l'initiation précoce d'un traitement antirétroviral, conformément au programme national.

7.4 TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Les médicaments concomitants initiés et les changements de dose doivent être signalés dans le formulaire eCRF. Les médicaments concomitants comprennent les médicaments sur ordonnance (y compris le cotrimoxazole selon les directives nationales), les médicaments en vente libre, les suppléments et les médicaments traditionnels (tels que les herbes traditionnelles).

Médicaments interdits:

La lamivudine 10 mg / ml solution buvable ne doit pas être prise avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (utilisée pour traiter l'infection par le VIH ou l'hépatite B), de l'emtricitabine, une combinaison de ténofovir et d'abacavir ou de ténofovir et de didanosine (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH), ou à fortes doses de cotrimoxazole ou de triméthoprim (un antibiotique), ou de cladribine (utilisée pour traiter la leucémie à tricholeucocytes), ou de sorbitol (selon la version actuelle du RCP de EPIVIR (lamivudine).

Traitements ARV des enfants VIH positifs

Les enfants VIH-1 dont le statut positif est confirmé seront référés au programme national et recevront un TARV conformément aux directives nationales.

8 ARRET DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL ET RETRAIT DU PARTICIPANT

8.1 ARRET DU MÉDICAMENT EXÉRIMENTAL

L'administration de lamivudine doit être interrompue immédiatement si des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies biologiques suggérant une pancréatite apparaissent. L'administration de lamivudine peut également être interrompue si nécessaire, en fonction de la décision du médecin. L'administration de lamivudine peut également être interrompue après la fin confirmée de l'allaitement. L'allaitement sera considéré comme arrêté si la mère confirme qu'elle n'allait plus pendant 2 visites mensuelles consécutives.

Cependant, l'arrêt du traitement de l'étude, la lamivudine, ne signifie pas l'arrêt de l'étude. Les procédures d'étude restantes doivent être achevées comme indiqué par le protocole d'étude. Si une découverte cliniquement significative est identifiée (y compris, mais sans s'y limiter, les changements par rapport à la visite d'inclusion) après l'inclusion, l'investigateur ou le représentant qualifié déterminera si un changement dans la gestion des participants est nécessaire. Toute nouvelle découverte cliniquement pertinente sera signalée comme un événement indésirable (EI).

8.2 RETRAIT DU PARTICIPANT DE L'ETUDE

Les participants peuvent se retirer de l'étude à tout moment sans impact sur leurs soins. Ils peuvent également être retirés de l'étude à la discrétion de l'investigateur. Un chercheur peut interrompre ou retirer un participant de l'étude pour les raisons suivantes:

- Non-conformité significative de l'intervention dans l'étude selon les critères de l'IDSMB.
- Si un événement indésirable clinique (EI), une anomalie de laboratoire ou toute autre condition ou situation médicale survient de telle sorte que la continuation de la participation à l'étude ne serait pas dans le meilleur intérêt du participant.
- Si le participant répond à un critère de non-inclusion (nouvellement développé ou non reconnu précédemment) qui empêche la poursuite de la participation à l'étude.
- Le décès de la mère si le représentant légal de l'enfant décide d'arrêter la participation dans l'étude. Si le représentant légal de l'enfant accepte de continuer, l'enfant sera suivi jusqu'au 12e mois.
- De nouvelles informations concernant l'étude deviennent disponibles, en particulier des informations susceptibles d'affecter la décision du participant de poursuivre l'étude ou qui affectent le rapport bénéfice / risque ou le meilleur intérêt du participant de l'avis du participant ou de l'investigateur.

La raison de l'arrêt ou du retrait du participant de l'étude sera enregistrée sur le formulaire électronique de rapport de cas (eCRF).

8.3 PERDUS DE VUE

Une participante sera considérée comme perdue de vue si **continue à être injoignable pour sa visite M12 malgré les efforts fait pour la contacter.**

Afin de réduire le risque de perte de suivi, les professionnels de santé peuvent téléphoner aux participants et des rappels peuvent être envoyés par SMS si les patients y consentent. Les participants ne recevront des SMS que s'ils sont explicitement d'accord lorsqu'ils fournissent le consentement éclairé. Afin de préserver la confidentialité, le participant recevra un message standard: "Madame, le prochain rendez-vous aura lieu dans 2 jours".

- Les tentatives de contact doivent être documentées dans le dossier médical ou le dossier d'étude du participant
- Si le participant continue à être inaccessible pour sa visite M12, il sera considéré comme ayant abandonné l'étude avec comme raison principale : perte de suivi.

9 MESURES POUR MINIMISER LES BIAIS

Il s'agit d'une étude en ouvert. Il a été décidé de ne pas concevoir un essai en double aveugle afin de mettre en œuvre et d'évaluer l'intervention **réactive** de sauvetage dans des conditions réelles. Bien que la mise en aveugle avec un placebo puisse être envisagé pour la prophylaxie infantile, il ne pourrait pas être possible pour le test POC de charge virale. Les conséquences potentielles de cette non mise en aveugle sont minimisées par une mesure objective / biologique du résultat primaire, mais augmentent le potentiel de contamination entre les bras (cf. ci-dessous). D'autres biais potentiels prévus dans cette étude seront également abordés :

9.1 BIAIS DE SÉLECTION

Un biais de sélection peut se produire si:

- Toutes les femmes n'ont pas été screenées lors de la deuxième visite du PEV pour leur enfant. La condition d'une stratégie de «sauvetage» **réactive** est de couvrir toutes les mères participant à la visite du PEV. Par conséquent, une phase de recherche formative sera mise en œuvre pour discuter avec le personnel du PEV de la manière d'intégrer cette activité supplémentaire dans leur travail de routine. L'objectif est donc d'adopter une approche «opt out» pour le dépistage du VIH au Burkina Faso et une approche «opt in» en Zambie. Toutes les mères infectées par le VIH seront ensuite vues par un professionnel de santé pour obtenir des informations sur l'étude, le consentement et l'inclusion. Toute difficulté à atteindre cet objectif de «complétude» détectée lors de la mise en œuvre de l'étude sera discutée avec l'équipe et les solutions mises en œuvre.

9.2 TAUX DE PERDUS DE VUE ELEVE

The two teams in each country are experienced in conducting PMTCT randomized controlled trials. Contact details and a buddy system may be put in place to ensure a similar achievement in this study.

Les deux équipes de chaque pays sont expérimentées dans la conduite d'essais contrôlés randomisés sur la PTME. Les coordonnées et un système d'accompagnement peuvent être mis en place pour assurer une réussite similaire dans cette étude.

9.3 BIAS D'INFORMATION

Les biais d'information sont peu probables. Les tests POC VIH à utiliser (Cepheid) sont bien validés avec une excellente comparaison avec les méthodes standard. Toutes les informations issues des études cliniques doivent être enregistrées, manipulées et stockées de manière à permettre leur correct report, interprétation et vérification.

Les systèmes d'assurance et de contrôle de la qualité utilisant des indicateurs clés qui seront décrits dans le manuel des opérations se concentreront sur le respect du protocole, la protection des droits et de la sécurité des participants à l'étude, l'obtention de renseignements de suivi complets sur tous les participants inclus et le maintien de normes élevées pour la qualité des données.

9.4 BIAS DE CONTAMINATION

Le risque de contamination entre les bras concerne principalement les mères du bras témoin désireuses de bénéficier de la charge virale VIH pour elles ou de la PrEP infantile. Ce risque sera minimisé par une information précise de l'étude lors de l'inclusion. Le personnel de recherche en charge insistera sur le fait que: i) l'important est qu'elle se conforme à son schéma thérapeutique antirétroviral si elle veut réduire le risque pour son enfant d'être infecté par le VIH, ii) elle bénéficie du programme de prévention national. Les enfants auront un test POC VIH-1 (à l'aide de l'ADN PCR) effectué à 6 mois et 12 mois et les résultats seront disponibles en environ 2 heures. Les mères dans le bras contrôle pourront connaître leur charge virale VIH-1 par leur suivi dans leur clinique de TARV conformément à la pratique actuelle.

9.5 BIAS DE CONFUSION

Il ne devrait pas y avoir de biais de confusion car l'étude est randomisée. Cependant, tout déséquilibre de base sur les principales caractéristiques maternelles et infantiles entre les bras sera vérifié. Le cas échéant, il sera ajusté dans les analyses statistiques à l'aide de modèles appropriés.

Randomisation

Sur chaque site, les nourrissons éligibles seront affectés à l'un des deux bras par une infirmière de recherche qualifiée utilisant un schéma de randomisation centralisé incorporé dans la solution eCRF (REDCap). Les bras de randomisation seront en ouverts. La liste de randomisation sera élaborée par un statisticien indépendant à Montpellier en utilisant un ratio 1: 1, une stratification par site (site signifiant centre de district - comme les CMA au Burkina) et des blocs permutés de tailles 4 et 6.

Dans la pratique, la randomisation sera effectuée après la signature du formulaire de consentement pour la composante 2/3 et la collecte des échantillons de sang de la mère et de l'enfant pour GenXpert (les mêmes échantillons de sang sont nécessaires pour les deux bras). Cette décision a été prise afin de raccourcir la durée des visites des participants puisque le GenXpert QUAL et le VL (pour le groupe d'intervention) seront effectués en même temps et non l'un après l'autre.

10 EVALUATION DE L'ÉTUDE ET PROCEDURES

10.1 SITES DE L'ÉTUDE

PROMISE est un consortium de recherche composé des pays suivants: Burkina Faso, Ouganda, Zambie, Afrique du Sud, France, Suède, Norvège. La première étude a été réalisée en 2005. Deux études majeures ont été menées à ce jour dans lesquelles la Zambie a été impliquée: PROMISE EBF - Promouvoir la santé et la nutrition des nourrissons en Afrique subsaharienne: sécurité et efficacité de la promotion de l'allaitement maternel exclusif dans le domaine du VIH, de 2005 à 2008; PROMISE PEP - Promouvoir la santé et la nutrition du nourrisson en Afrique subsaharienne: innocuité et efficacité de la prophylaxie péri-exposition infantile avec la lamivudine pour prévenir la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel, de 2008 à 2011. L'étude actuelle PROMISE EPI - Promouvoir la santé du nourrisson et nutrition en Afrique subsaharienne: sécurité et efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1: évaluation du programme et intervention réactive de sauvetage innovante intégrée dans le programme élargi de vaccination se déroulera de 2019 à 2021.

Afin de garantir que les résultats de l'étude puissent être généralisés dans la plupart des contextes africains, nous avons choisi les sites d'étude dans deux contextes culturels, géographiques, épidémiologiques et de système de santé distincts: la Zambie et le Burkina Faso ont été sélectionnés en fonction de leur capacité de recrutement, de la prévalence du VIH-1 représentative de l'environnement du Sud-Est (Zambie) et de l'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso), gestion de la PTME, expérience de l'équipe d'étude avec les essais précédents et mise en œuvre de l'option B + par le programme national; ce choix a été facilité par la longue histoire de collaboration au sein du consortium PROMISE. La liste complète des sites d'étude et des membres de l'équipe sera détaillée dans le Manuel des opérations.

Cadre de l'étude – Zambie

La Zambie est divisée en 10 provinces administratives et 105 districts. La gestion de la santé est assurée par les bureaux de santé provinciaux (PHO) (10), les DHO (105) et les organes statutaires. Le pays compte huit hôpitaux de troisième niveau, 34 hôpitaux de deuxième niveau, 99 hôpitaux de premier niveau, 1 839 centres de santé et 953 postes de santé. Tous les hôpitaux de troisième niveau appartiennent au gouvernement. Parmi les hôpitaux de deuxième niveau, 26 appartiennent à l'État et huit appartiennent aux associations de santé des églises de Zambie (CHAZ). (PNHA, 2017).

L'étude proposée se déroulera dans 5 établissements de santé: Chilenje (hôpital de premier niveau), Bauleni (centre de santé), Matero Health Centers (hôpital de premier niveau), **Chaisa (et Mount-Makulu comme site back up)** qui offrent tous services de santé maternelle et infantile (SMI) avec possibilité d'extension à l'hôpital principal de Matero (centre de santé). Parmi les services de SMI figurent les services du PEV, les services de conseil, de dépistage et de traitement du VIH.

University Teaching Hospital (UTH). Un hôpital tertiaire financé par le gouvernement, d'une capacité totale de 2 000 lits. Il fournit principalement des soins cliniques par l'intermédiaire de ses cinq hôpitaux, à savoir: l'hôpital pour enfants de Lusaka, l'hôpital pour adultes, l'hôpital maternel et néonatal, l'hôpital des yeux et l'hôpital des maladies cancéreuses. Tous ces hôpitaux offrent des services de soins ambulatoires et hospitaliers. C'est également un centre médical universitaire / hôpital universitaire qui accueille l'Université de Zambie - École de médecine UNZA-SOM). UTH est la principale institution de référence tertiaire pour tout le pays - y compris les 30 centres de santé primaires et secondaires de Lusaka qui suivent une population d'environ deux millions de personnes, dont 50% d'enfants âgés de moins de 15 ans et 20% de femmes en âge de procréer âge. UTH servira d'administration centrale pour l'étude ainsi que de laboratoire et de pharmacie centrale.

Cadre de l'étude – Burkina Faso

Au Burkina Faso, l'étude sera réalisée dans un premier temps dans 2 districts de Ouagadougou Baskuy et Boulmiougou.

Le district sanitaire de Baskuy est l'un des cinq districts de la région du centre. Le district compte quatre Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS), tous situés en zone urbaine et un Centre Médical(CM) : Samandin.

Le district sanitaire de Boulmiougou est l'un des cinq districts de la région du centre. Le district compte quarante Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) : Onze sont situés dans des zones urbaines et vingt-neuf dans des zones rurales, et un Centre Médical avec Antenne chirurgicale (CMA) : Pissy, desservant différentes municipalités.

Lorsque le recrutement d'une étude compétitive (PREVENIR PEV) sera terminé dans la ville de Bobo-Dioulasso, les CSPS de Dô et Dafra seront également impliquée dans l'étude PROMISE-EPI.

Le district sanitaire de Dô est l'un des huit districts de la région des Hauts-Bassins. Le district compte 27 Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS). Douze sont situés dans des zones urbaines et un Centre Médical avec Antenne chirurgicale (CMA) desservant différentes municipalités (RGPH 2006).

Le district sanitaire de Dafra est situé dans la région des Hauts-Bassins dans la province du Houet. Le district comprend un centre médical avec antenne chirurgicale (CMA) et 16 Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) dont 7 sont situés dans des zones urbaines.

Les données sur la prévention de la transmission mère –enfant issue de l'annuaire statistique 2017 sont les suivantes pour les quartiers de Ouagadougou et Bobo-Dioulasso impliqués dans l'étude :

Annuaire statistique 2017	Ouagadougou		Bobo-Dioulasso	
	Baskuy	Boulmiougou	Dô	Dafra
Vaccination DTC+HepB+Hib1 (PEV-2)	7156	28 706	22 216	11 982
Taux de dépistage	99,6	73,5	89,5	103,1
Nombre de femmes enceintes dépistées VIH+	125	217	126	124
Taux de séropositivité	1,8	1,1	0,7	1
Nombre d'enfant nés vivants de mère VIH+	46	108	111	79
Nombre d'enfants ayant reçu un traitement prophylactique complet aux ARV (%)	37 (80,4%)	113 (104,6%)	98 (88,3%)	139 (175,9%)
Nb d'enfants ayant bénéficié d'un prélèvement pour PCR à 2 mois de vie	37	72	31	58
Nombre d'enfants ayant bénéficié d'un prélèvement pour la PCR après 2 mois de vie	34	32	23	51
Proportion d'enfants ayant bénéficié d'un prélèvement pour la PCR (%)	154,3	96,3	48,6	138
Nb d'enfants testés positif à la PCR	10	8	0	0
Nombre d'enfants testés à 18 mois de vie par les tests rapides	59	28	36	39
Nombre d'enfants testés VIH+ à 18 mois de vie par les tests rapides	6	0	0	3

L'analyse précise de ces données est difficile pour plusieurs raisons: tous les nourrissons nés de mères infectées par le VIH n'ont pas pu être suivis, seuls certains d'entre eux ont eu accès au test de dépistage du VIH-1 (ADN PCR) à l'âge de 2 mois et nous ne pouvons pas savoir si ce sont les mêmes bébés qui ont bénéficié d'un prélèvement PCR à 2 mois de vie et après 2 mois de vie . Cependant nous pouvons noter que 18 enfants ont eu une PCR positive dans les districts de Baskuy et Boulmiougou sur 154 enfants nés vivants de mère VIH positive, soit une prévalence de 11%.

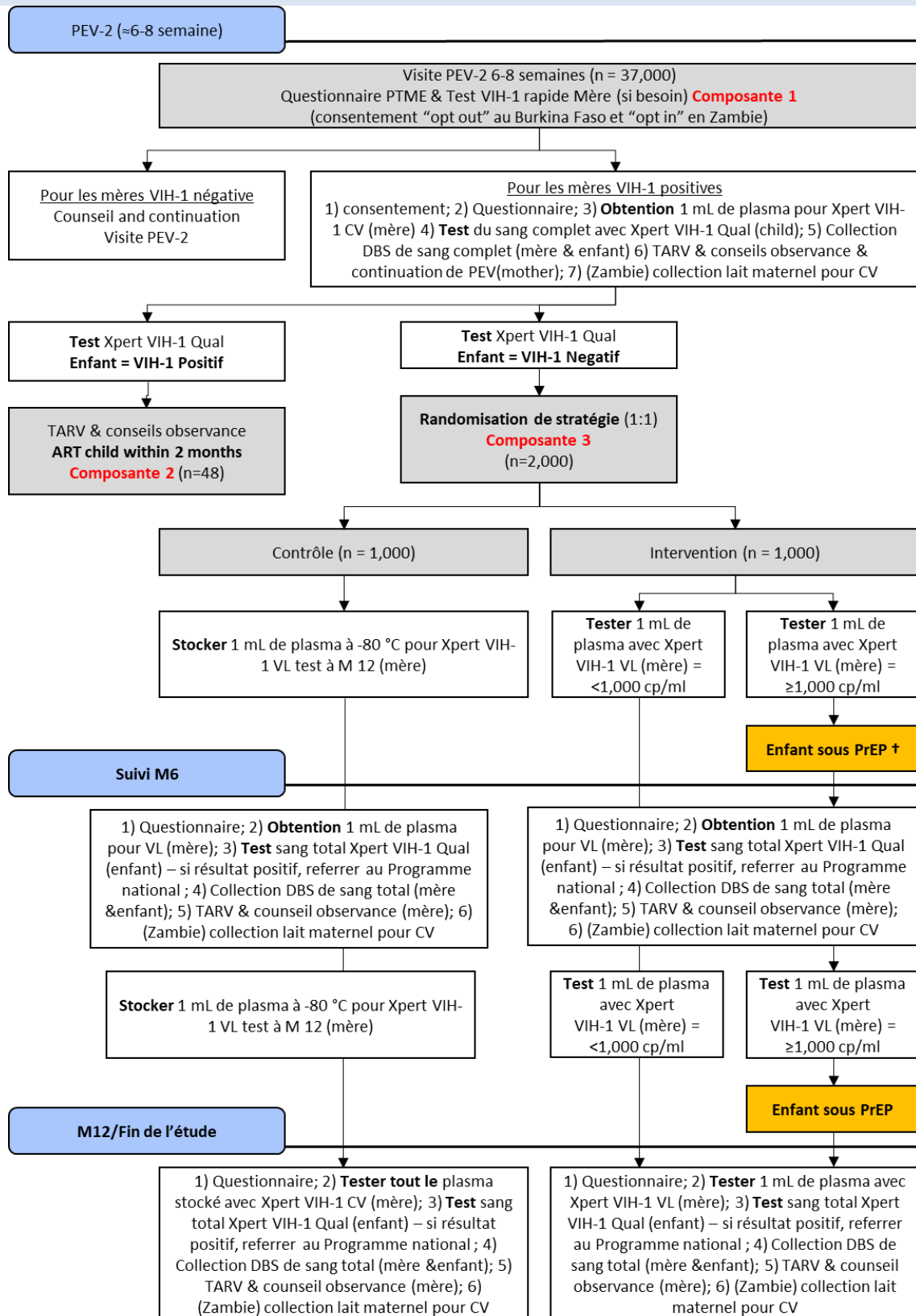
La recherche d'un contact universel des mères et des nourrissons avec un établissement de santé qui pourrait servir d'opportunité pour une intervention de rattrapage de PTME, la deuxième visite du Programme élargi de vaccination (PEV) a été identifiée comme un point d'entrée idéal. En effet, comme dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest, les premières étapes du PEV sont particulièrement efficaces pour attirer la quasi-totalité des mères et des nourrissons, indépendamment de leur participation préalable aux consultations prénatales ou de leur lieu d'accouchement (formations sanitaires ou domicile). Dans la région du Centre et des Hauts Bassins du Burkina Faso, près de 100% des nourrissons de 8 semaines (environ 2 mois) accompagnés de leurs mères assistent à la deuxième visite du PEV (pour le vaccin contre la polio, le pneumocoque, le rotavirus et combinaison diphtérie-tétanos-coqueluche-hépatite B - grippe Haemophilus). Le taux de fréquentation diminue ensuite légèrement (visite 3 du PEV à 12 semaines, visite 4 du PEV à 16 semaines).

Grâce à des discussions préliminaires entre des chercheurs locaux, les principaux responsables des centres PEV et la Direction régionale de la santé, la mise en œuvre d'une stratégie de «rattrapage» de la PTME dans les centres PEV a été appréciée par les différentes parties prenantes, jugée très faisable.

De plus l'étude PREVENIR PEV, dans laquelle le recrutement est en cours depuis décembre 2019 à Bobo-Dioulasso dans les districts de Do et Dafra, montre l'acceptabilité de cette stratégie par le personnel de soin et les patientes.

Les sites d'étude au Burkina Faso ont été choisis en fonction de leur capacité de recrutement, de leur prévalence du VIH-1 représentatif de l'environnement de l'Afrique de l'Ouest, de la prise en charge de la PTME/PEV, de l'expérience de l'équipe d'étude avec les essais précédents et de l'option B + mise en œuvre par leurs Programmes Nationaux.

10.2 SCHÉMA DE L'ÉTUDE



- En Zambie, selon les directives 2020, les nourrissons non infectés exposés au VIH reçoivent une triple prophylaxie (zidovudine, lamivudine et névirapine) jusqu'à ce que la suppression virale de la mère soit prouvée. Dans le groupe intervention, la prophylaxie par trithérapie sera remplacée par une PrEP à base de lamivudine si la mère n'est pas viralement supprimée à la visite PEV-2. Dans le cas où la mère est viralement supprimée à PEV-2, le couple mère/enfant sera orienté vers la clinique de traitement antirétroviral pour l'arrêt de la trithérapie.
- Les directives 2020 en Zambie recommandent un test trimestriel de la charge virale pour les mères qui allaitent. Par souci d'équité, en Zambie, les mères de notre bras intervention seront encouragées à effectuer la charge virale M9 comme le recommandent les directives nationales (fournies par le programme national). Les mesures de charge virale PEV-2, M6 et M12 sont déjà réalisées dans le cadre de l'étude.
- En Zambie, le génotypage de la résistance virale sera effectué pour les enfants ayant une PCR VIH-1 positive à M6 et M12.

10.3 ECHÉANCIER DE SUIVI

Calendrier/Echéancier de suivi des mères

Procédures de l'étude chez la mère	Screening Composante 1 (≈6-8 semaines post-partum)	TARV enfant VIH-1 positif Composante 2 (≈6-8 semaines post-partum)	Phase III Composante 3 (≈6-8 semaines post-partum)	Visites M3, M4 & M5 (si enfants sous PrEP unique)	Mois 6	Visites M7, M8, M9, M10 & M11 (si enfants sous PrEP unique)	Mois 12 /Fin de l'étude
Intervalle acceptable de la visite (jours)			+ 7	± 7	± 14	± 7	± 14
Visites							
Consentement verbal (Opt out) au Burkina Faso et écrit (opt in) en Zambie et Questions PTME C1	X						
Eligibilité de la mère pour C2/C3	X						
Consentement écrit pour C2/C3		X	X				
Données Socio-démographiques		X	X				
Antécédents médicaux		X	X				
EIGs liés à la prise de sang		X	X		X		X
Conseils		X	X	X	X	X	X
Test de laboratoire							

HIV-1 serology – rapid test**	X						
HIV-1 PCR and stored DBS***	X°	X	X		X		X
Lactoserum (seulement en Zambie)****		X	X		X		X

Calendrier/Echéancier de suivi des enfants

Procédure de l'étude chez l'enfant	Screening Composante 1 (PEV- 2)	TARV enfant VIH-1 positif Composante 2 (PEV- 2)	Phase III Composante 3 (PEV- 2)	Visites M3+, M4 & M5 (si enfant sous PrEP unique)	Mois 6	Visites M7, M8, M9, M10 & M11 (si enfant sous PrEP unique)	Mois 12 /Fin de l'étude
Intervalle acceptable de la visite (jours)			+ 7	± 7	± 14	± 7	± 14
Visites chez L'Enfant							
Eligibilité de l'enfant pour C2 ou C3		X	X				
TARV si l'enfant est confirmé HIV-1 positif (C2) selon les recommandations nationales		X					
Randomisation		X (randomisation à tort)	X				
Groupe intervention seulement: Administrer la 1 ^{ère} dose de lamivudine PrEP à l'enfant de mères avec une CV ≥ 1000 copies/mL			X (si mère ≥ 1000 copies/mL à 6-8 semaines) †		X (si mères ≥ 1000 copies/mL à 6 mois)		
Evaluation Clinique		X	X		X		X
Anthropometrie		X	X	Poids seulement	X	Poids seulement	X

Réapprovisionnement en médicament (PrEP unique) basé sur le poids				X	X	X	X
Evaluation de l'observance				X	X	X	X
Recueil des évènements indésirables		X	X	X	X	X	X
Recueil information médicaments concomitants			X	X	X	X	X
Recueil information sur allaitement maternel / alimentation *		X	X	X	X	X	X
Tests de laboratoire							
Xpert VIH-1 Qual et stockage DBS *****		X	X		X ^{oo}		X ^{oo}
Numération Formule Sanguine*****			X		X		X

*Réapprovisionnement en médicament (lamivudine PrEP) basé sur le poids pendant l'allaitement.

* Définition de la fin de l'allaitement = 2 visites consécutives où la mère confirme la fin de l'allaitement.

**Test rapide VIH-1 (test basé sur le sang ou la salive selon les recommandations de la recherche formative) à effectuer pendant le PEV-2 (vers 6-8 semaines d'âge) si les résultats du test rapide suivant les recommandations nationales ne sont pas disponibles au moment de la visite du PEV-2 (au cours des 3 derniers mois au Burkina Faso). En Zambie un test rapide est proposé si le test précédent a été réalisé il y a plus d'un mois. Au Burkina Faso, Pour les femmes venant à la visite PEV-2 avec un statut VIH positif connu, un test SD BIOLINE HIV-1/2 3.0 (Abbott) sera réalisé pour s'assurer de ne pas inclure à tort les femmes infectées par le seul VIH-2.

***Le plasma sera obtenu à partir de 5 ml de sang total veineux de la mère, prélevé à 6-8 semaines, 6 et 12 mois après l'accouchement. En Zambie, dans le groupe contrôle le plasma sera stocké à -80°C jusqu'au mois 12. Dans le groupe intervention une PCR VIH-1 en point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid) sera effectuée et les résultats seront disponibles en 2 heures (le plasma restant sera stocké à -80°C). DBS collecté pour stockage à 6-8 semaines, 6 et 12 mois après l'accouchement à partir de sang total pour la quantification de l'ARN du VIH-1 si demandé et comme contrôle qualité.

**** un minimum de 10 ml de lait exprimé manuellement de chaque sein sera collecté uniquement en Zambie auprès des mères dans le groupe contrôle et intervention en composante 3 à 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois pour le stockage des fractions acellulaires et cellulaires. La charge virale ARN et ADN du VIH-1 dans le lait maternel sera quantifiée à l'aide d'un test à déterminer.

***** Sang capillaire recueilli à l'âge de 6-8 semaines, 6 et 12 mois, PCR VIH-1 en point of care (Xpert HIV-1 Qualitative, Cepheid ; fait sur 100 µl de sang capillaire total ; résultat disponible en 2 heures) chez les nourrissons. DBS collecté pour stockage à 6-8 semaines, 6 et 12 mois après l'accouchement à partir de 400 µl de sang total pour la détection de l'infection au VIH par une PCR ADN du VIH-1 comme contrôle qualité. En Zambie, le sang restant est utilisé pour la numération formule sanguine.

° Pour les mères ayant un résultat indéterminé par le test rapide du VIH, une PCR VIH-1 POC (Xpert VIH-1 qualitatif et Xpert VIH-1 charge virale) sera réalisée.

oo Un génotypage de la résistance virale sera effectué pour les enfants dont la PCR VIH-1 est positive à M6 et M12

† En Zambie, conformément aux directives 2020, les nourrissons non infectés exposés au VIH reçoivent une triple prophylaxie (zidovudine, lamivudine et névirapine) jusqu'à ce que la suppression virale des mères soit prouvée. Dans le groupe intervention, la prophylaxie par trithérapie sera remplacée par une PrEP à base de lamivudine si la mère a une charge virale non contrôlée à PEV-2. Dans le cas où la mère est viralement contrôlée à PEV-2, le couple mère/enfant sera orienté vers la clinique ARV pour l'arrêt de la trithérapie.

10.4 DESCRIPTION DES VISITES DE L'ÉTUDE

Au Burkina Faso, la composante 1 sera réalisée dans les Centres de Santé et de Promotion Sociale (CSPS). Les patientes éligibles pour les composantes 2 et 3 seront orientées vers le Centre Médical avec Antenne chirurgicale (CMA) de son quartier pour la réalisation des activités relatives aux composantes 2 et 3.

9.4.1 Information composante 1 (Jour 0)

Les mères assistant à la deuxième visite du Programme Élargi de Vaccination (PEV-2) sur les sites d'étude de Ouagadougou et Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) sont invitées, après information et manifestation de non-opposition, à répondre à des questions évaluant leur participation (ou non) au Programme de PTME pour leur enfant actuel (approche Opt out). Les mères qui assistent à la deuxième visite du programme élargi de vaccination (PEV-2) sur les sites d'étude de Lusaka (Zambie) sont invitées, après information, à signer un consentement éclairé (opt in). Les mères seront ensuite invitées à effectuer un test rapide de dépistage du VIH-1 (sauf si le dossier médical indique que la mère est séropositive ou que le dernier test a été effectué dans les intervalles acceptés (au cours des 3 derniers mois)).

En Zambie, le consentement éclairé écrit (opt in) et au Burkina Faso le consentement verbal (opt out) pour la composante 1 sera recueilli dans la langue vernaculaire de la mère, par des investigateurs qui auront suivi une formation spécifique. **Un test VIH rapide sera ensuite proposé aux mamans à moins qu'un test n'ait déjà été réalisé dans le mois précédent.**

Pour les mères dont le résultat du test rapide est indéterminé, une PCR VIH-1 (Xpert HIV-1 Qualitative et Xpert HIV-1 viral load, Cepheid) sera réalisée en Point of Care pour confirmer leur statut VIH.

9.4.2 Procédure de consentement éclairé pour la composante 2 et 3 (Jour 0 à 7)

Pour les mères séropositives qui ont participé à la composante 1: présentation de la recherche: objectifs, avantages et contraintes pour la mère et réponse à toutes les questions. Vérifiez les critères d'éligibilité disponibles (à l'exception du diagnostic de l'enfant et de la charge virale de la mère). Avant toute procédure d'essai spécifique pour les composantes 2 et 3, et après un temps de réflexion suffisant, l'investigateur s'assure que la personne a compris les informations contenues dans la fiche d'information

Le consentement éclairé écrit pour les composantes 2 et 3 sera recueilli dans la langue vernaculaire de la mère, par des investigateurs **(agents cliniques et infirmiers formés)** qui auront suivi une formation spécifique.

Le consentement comprendra une autorisation explicite pour le stockage d'échantillons de sang (DBS) pour une éventuelle utilisation future de recherches après l'étude.

En Zambie, le consentement éclairé sera obtenu avec l'aide d'un tiers indépendant (la "personne de confiance" ou le "témoin") pour les femmes analphabètes. Au Burkina Faso, le consentement éclairé sera obtenu avec l'aide d'un tiers indépendant (la «personne de confiance» ou le «témoin») pour les mères analphabètes ou lorsqu'une traduction est requise. Ce témoin signera le formulaire de consentement avec la mère et l'investigateur. La participation à l'étude est gratuite et volontaire. Toute mère peut retirer son enfant de l'étude à tout moment et sans donner de raison, et ce retrait n'affectera pas le niveau ou les normes de soins offerts à la mère ou à l'enfant. De plus amples informations sur le processus de consentement éclairé sont fournies dans la section «Processus de consentement éclairé»

9.4.3 **Collection des échantillons** (Jour 0 à 7)

Après le processus de consentement et la signature du consentement pour les composantes 2 et 3 par les mères admissibles, **les échantillons sanguins des mères et des enfants seront collectés:**

Enfants:

- Les enfants seront testés pour le VIH-1 en utilisant un test PCR ADN VIH-1 (Xpert® HIV-1 Qualitative par Cepheid) sur 100 µl de sang total capillaire.
- Pour les enfants, un DBS sera réalisé pour contrôle qualité à l'aide des 400 µl d'échantillon de sang total collecté pour la détection de l'infection VIH par PCR ADN VIH-1. Des tests supplémentaires peuvent être effectués sur DBS pour quantifier les réservoirs et les génotypes du VIH-1 en cas de résistance aux ARV dans le cas des enfants infectés par le VIH-1. **En Zambie, 2ml de sang capillaire seront prélevés pour permettre la numération formule sanguine.**

Mères:

- Pour les mères, le plasma sera obtenu à partir de 5 ml de sang total veineux.
- Pour les mères, un DBS de sang total sera réalisé grâce au prélèvement de sang pour la quantification de l'ARN du VIH-1 et sera utilisé comme référentiel pour un contrôle qualité si nécessaire.
- Pour les mères en Zambie uniquement, le lait maternel sera collecté pour la quantification de la charge virale ARN et ADN du VIH-1 à 6-8 semaines, 2 mois et 12 mois post-partum dans les deux bras de randomisation. La charge virale sera mesurée. La charge virale ARN et ADN du VIH-1 dans le lait maternel sera quantifiée à l'aide d'un test à déterminer.

9.4.4 Randomisation (Jour 0 à 7)

Les mères infectées par le VIH-1 et leur nourrisson allaité non infecté par le VIH-1 qui répondent aux critères d'éligibilité de l'étude clinique de phase III seront randomisés selon un rapport de 1: 1 dans l'un des deux bras de l'étude - Contrôle et Intervention - afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une intervention réactive de sauvetage PrEP.

La décision de randomiser avant de savoir si le participant sera dans la composante 2 ou 3 a été prise afin de raccourcir la durée de la visite du participant puisque GenXpert QUAL et VL (pour le groupe d'intervention) seront effectués en même temps et non l'un après l'autre.

Dans le groupe témoin, le plasma collecté à l'INCLUSION sera conservé à -80 ° C jusqu'au 12e mois (au 12e mois, les résultats seront partagés). Dans le groupe d'intervention, une PCR VIH-1 au point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid) sera réalisée et les résultats seront disponibles dans 2 heures) (Ceffa, 2016).

Dans le groupe Intervention, le plasma collecté lors de l'INCLUSION sera testé en utilisant la PCR VIH-1 au point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid):

- Les femmes ayant une charge virale VIH-1 indétectable (<1000 copies / ml Xpert® charge virale ARN VIH-1) seront encouragées à maintenir une prise optimale de TARV, une visite de suivi à 6 mois et 12 mois sera également proposée, ainsi que des tests de dépistage du VIH-1 pour leurs enfants par PCR ADN VIH-1
- Les femmes ayant une charge virale plasmatique VIH-1 détectable dont le bébé n'est pas infecté par le VIH-1 seront encouragées à participer à l'essai de phase III: un professionnel de santé formé à l'étude informera la mère de la bonne administration de lamivudine en suspension par voie orale (voir section 8.3.4). La mère sera référée aux services VIH pour adultes (avec une lettre de référence et le résultat de la charge virale) pour une initiation immédiate du TARV ou l'amélioration de l'observance...

9.4.5 Eligibilité pour les composante 2 et 3

Pour les enfants, le processus sera le même dans le groupe témoin et dans le groupe d'intervention :

- Les enfants seront testés pour le VIH-1 en utilisant un test PCR de l'ADN du VIH-1 (Xpert® HIV-1 Qualitative by Cepheid) sur 100 µl de sang total veineux.

- Le résultat du diagnostic de VIH-1 pour l'enfant sera disponible dans les 2-3 heures.
- Les enfants dont le test de dépistage du VIH-1 est positif (Xpert® HIV-1 Qual) seront immédiatement référés à l'unité pédiatrique de VIH pour un diagnostic de confirmation (en utilisant un échantillon et un test différents) et une initiation précoce du TAR, conformément à programme national. Pour ces participants, aucune autre visite n'est prévue dans le cadre de l'étude*.
- Les enfants testés négatifs par le test ADN PCR du VIH-1 (Xpert® HIV-1 Qual) appartiennent à la composante 3 (essai de phase III).

*Les enfants testés positifs après le genXpert HIV-1 Qual seront considérés comme randomisés à tort car aucune randomisation n'aurait dû être faite pour eux (ils appartiennent à la composante 2). Il a été décidé de randomiser avant la réalisation du test qualitatif GenXpert HIV-1 afin de réaliser en même temps le GenXpert HIV-1 qualitatif pour l'enfant et le GenXpert HIV-1 charge virale pour la mère du bras intervention afin de raccourcir la durée des visites des participants.

Pour les Mères :

- Dans le groupe témoin : le plasma collecté lors de la visite PEV-2 sera stocké à -80°C jusqu'au 12ème mois (les résultats seront partagés au 12ème mois), à l'exception des mères d'enfants dont le test POC ADN PCR VIH-1 est positif : pour ces mères, la charge virale VIH-1 en POC sera effectuée lors de cette visite, car aucune autre visite et aucune intervention ne sont prévues pour ces participants.
- Dans le groupe d'intervention : une PCR VIH-1 en POC (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid) sera effectuée et les résultats seront disponibles en 2 heures) (Ceffa, 2016) :
 - Les femmes ayant une charge virale VIH-1 contrôlée (<1000 copies/ml par Xpert® HIV-1 Viral Load RNA) seront encouragées à maintenir une prise optimale de leur ARVs. Une visite de suivi à 6 mois et 12 mois sera proposée, ainsi qu'un test VIH-1 pour leurs enfants par PCR en POC (GenXpert QUAL). Les enfants zambiens sous tri-prophylaxie à W6-8 seront orientés vers la clinique ART pour l'arrêt de la tri-prophylaxie.
 - Pour les femmes dont la charge virale plasmatique du VIH-1 n'est pas contrôlée et dont le bébé n'est pas infecté par le VIH-1 : un professionnel de santé formé à l'étude informera la mère de l'administration correcte de lamivudine en suspension orale (voir section 8.3.4). En Zambie, si l'enfant est sous tri-prophylaxie à PEV-2, la tri-prophylaxie sera remplacée par une mono-prophylaxie (lamivudine) lors de cette visite. Pour la mère : elle sera orientée vers les services VIH pour adultes (avec le résultat de la charge virale) pour l'initiation immédiate d'un traitement antirétroviral ou le renforcement de l'observance.

Les données suivantes seront collectées pour assurer un suivi adéquat et resteront confidentielles. Pour l'enfant : évaluation clinique, anthropométrie, date de naissance, antécédents médicaux, événements indésirables, médicaments concomitants, allaitement. Pour la mère : données sociodémographiques, année de naissance, antécédents médicaux, participation aux séances de conseil, questions de PTME sur l'allaitement maternel, dépistage, traitement ARV, EI liées à la procédure d'étude.

9.4.6 Administration du traitement à la Semaine 6-8 (Jour 0 à 7)

Cette visite correspond au premier jour de traitement pour les enfants du groupe d'intervention éligibles à la PrEP **unique** car leurs mères auront des charges virales ≥ 1000 copies / ml.

Au cours de cette visite à 6-8 semaines:

- L'investigateur prescrira une suspension buvable de lamivudine pendant un mois (jusqu'à la prochaine visite de suivi).
 - Dose: la première administration du médicament sera effectuée par la mère sous la supervision d'un professionnel de santé formé à l'étude. Un premier approvisionnement en suspension buvable de lamivudine couvrant un mois de PrEP sera fourni.

- À moins que le consentement ne soit retiré, tous les participants seront suivis, selon le calendrier défini, jusqu'à la fin de la recherche, même s'ils interrompent leur traitement.

9.4.6 Visites mensuelles à M3, M4 et M5 (Si l'enfant est sous PrEP unique)

Pour les enfants mis sous lamivudine à M2, des visites mensuelles auront lieu à M3, M4 et M5. Lors de ces visites:

- Les données suivantes seront collectées pour assurer un suivi adéquat et resteront confidentielles. Pour la mère: participation aux séances de conseil, questions de PTME sur l'allaitement maternel, traitement ARV. Pour l'enfant: événements indésirables, médicaments concomitants, examen de l'allaitement maternel, respect de la PrEP.
- L'investigateur prescrira la suspension orale de lamivudine pendant un mois (jusqu'à la prochaine visite de suivi)
- Comptabilité des bouteilles de lamivudine
- À moins que le consentement ne soit retiré, tous les participants seront suivis, selon le calendrier défini, jusqu'à la fin de la recherche, même s'ils interrompent leur traitement.

9.4.7 Visite de suivi à M6

Une visite de suivi sera effectuée au M6 pour les participants des deux bras.

Enfants:

- Les enfants seront testés pour le VIH-1 en utilisant un test PCR ADN VIH-1 (Xpert® HIV-1 Qualitative by Cepheid) sur 100 µl de sang capillaire total.
- Le résultat du diagnostic VIH-1 pour l'enfant sera disponible 2 à 3 heures plus tard.
- Les enfants dont le test de dépistage ADN VIH est positif (Xpert® HIV-1 Qual) seront immédiatement référés à l'unité pédiatrique du VIH pour un diagnostic de confirmation du VIH (en utilisant un échantillon et un test différents) et une initiation précoce du TARV selon le programme national.
- Pour les enfants, un DBS sera collecté à l'aide de 400 µl d'échantillon de sang total pour la détection de l'infection à VIH par PCR ADN VIH-1 en tant que contrôle qualité. Des tests supplémentaires peuvent être effectués sur DBS pour quantifier les réservoirs et les génotypes du VIH-1 en cas de résistance aux ARV dans le cas des enfants infectés par le VIH-1 (et pour des recherches sur la genotoxicité mitochondriale en Zambie (étude ancillaire).
- En Zambie, la numération formule sanguine sera réalisé avec le sang restant.

Mères:

- Le plasma sera obtenu à partir de 5 ml de sang total veineux des mères prélevées à 6 mois post-partum. Dans le groupe témoin, le plasma sera conservé à -80 ° C jusqu'à la visite de 12 mois. Dans le groupe d'intervention, une PCR VIH-1 au point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid) sera réalisée et les résultats seront disponibles dans 2 heures) (Ceffa, 2016).
- Pour les mères dans les 2 bras, un DBS de sang total sera réalisé grâce au prélèvement de sang pour la quantification de l'ARN du VIH-1 et sera utilisé comme référentiel pour un contrôle qualité si nécessaire.
- Pour les mères en Zambie uniquement, le lait maternel sera collecté pour la quantification de la charge virale VIH-1 à 6 mois post-partum dans les deux bras de randomisation. La charge virale ARN et ADN du VIH-1 dans le lait maternel sera quantifiée à l'aide d'un test POC à la fin de l'étude. Le reste d'échantillon sera utilisé pour les études ancillaires en micro-chimérisme et sur le réservoir VIH.

Les données suivantes seront collectées pour assurer un suivi adéquat et resteront confidentielles. Pour l'enfant: évaluation clinique, anthropométrie, événements indésirables, médicaments concomitants, allaitement. Pour la mère: données sociodémographiques, participation aux séances de conseil, questions de PTME sur l'allaitement maternel et le suivi de routine concernant le VIH, traitement ARV, Et liées à la procédure d'étude.

Pour les enfants mis sous PrEP (lamivudine) à M6:

- L'investigateur prescrira la suspension orale de lamivudine pendant un mois (jusqu'à la prochaine visite de suivi)
- Dose: la première administration du médicament sera effectuée par la mère sous la supervision d'un professionnel de santé formé à l'étude. Un premier approvisionnement en suspension buvable de lamivudine couvrant un mois de PrEP sera fourni.

Pour les enfants déjà sous PrEP (lamivudine) depuis PEV-2:

- L'investigateur prescrira la suspension orale de lamivudine pendant un mois (jusqu'à la prochaine visite de suivi)
 - Comptabilité des bouteilles de lamivudine
- À moins que le consentement ne soit retiré, tous les participants inclus doivent être suivis, selon le calendrier, jusqu'à la fin de la recherche, même s'ils interrompent leur traitement.

9.4.8 Visites mensuelles à M7, M8, M9, M10, M11 (Si l'enfant est sous lamivudine PrEP)

Pour les enfants à qui on a prescrit de la lamivudine à M2 ou à M6, des visites mensuelles auront lieu à M7, M8, M9, M10 et M11. Lors de ces visites:

- Les données suivantes seront collectées pour assurer un suivi adéquat et resteront confidentielles. Pour la mère: participation aux séances de conseil, questions de PTME sur l'allaitement maternel, traitement ARV. Pour l'enfant: événements indésirables, médicaments concomitants, respect de la PrEP.
- L'investigateur prescrira la suspension orale de lamivudine pendant un mois (jusqu'à la prochaine visite de suivi)
- Comptabilité des bouteilles de lamivudine
- À moins que le consentement ne soit retiré, tous les participants inclus doivent être suivis, selon le calendrier, jusqu'à la fin de la recherche, même s'ils interrompent leur traitement.

9.4.9 Visite à M12 ou visite de fin d'étude

Une visite au M12 / Visite de fin d'étude aura lieu pour les participants des deux bras.

Enfant:

- Les enfants seront testés pour le VIH-1 en utilisant un test PCR ADN VIH-1 (Xpert® HIV-1 Qualitative by Cepheid) sur 100 µl de sang total capillaire.
- Le résultat du diagnostic VIH-1 pour l'enfant sera disponible 2 à 3 heures plus tard.
- Les enfants dont le test de dépistage ADN VIH est positif (Xpert® HIV-1 Qual) seront immédiatement référés à l'unité pédiatrique du VIH pour un diagnostic de confirmation du VIH (en utilisant un échantillon et un test différents) et une initiation précoce du TARV selon le programme national. For children, DBS collected using 400 µl of whole blood sample for detection of HIV infection by HIV-1 DNA PCR as quality control assessment. Additional tests may be carried out on DBS to quantify HIV-1 reservoirs and genotypes for ARV resistance in the instance of HIV-1 infected children.
- **En Zambie: Numération Formule Sanguine sur les échantillons de sang restant**

Mères:

- Le plasma sera obtenu à partir de 5 ml de sang total veineux des mères prélevées à 12 mois post-partum. Dans les deux groupes, le plasma collecté à M12 sera testé grâce à une PCR VIH-1 au point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid). et les résultats seront disponibles dans 2 heures).
- Pour les mères dans les 2 bras, un DBS de sang total sera réalisé grâce au prélèvement de sang pour la quantification de l'ARN du VIH-1 et sera utilisé comme référentiel pour un contrôle qualité si nécessaire.

- Pour les mères en Zambie uniquement, le lait maternel sera collecté pour la quantification de la charge virale VIH-1 à 12 mois post-partum dans les deux bras de randomisation. La charge virale ARN et ADN du VIH-1 dans le lait maternel sera quantifiée à l'aide d'un test POC à la fin de l'étude. Le reste d'échantillon sera utilisé pour les études ancillaires en micro-chimérisme et sur le réservoir VIH.

Les données suivantes seront collectées pour assurer un suivi adéquat et resteront confidentielles. Pour l'enfant: évaluation clinique, anthropométrie, événements indésirables, médicaments concomitants, allaitement. Pour la mère: données sociodémographiques, participation aux séances de conseil, questions de PTME sur l'allaitement maternel et le suivi de routine concernant le VIH, traitement ARV, EI liées à la procédure d'étude.

Pour les enfants déjà sous lamivudine PrEP depuis PEV-2 ou M6:

L'investigateur expliquera que le traitement par lamivudine pour l'enfant est terminé.

À la fin de la visite, l'investigateur informera le comité de pilotage de l'essai de la fin de l'étude pour le participant.

9.4.10 Prise en charge thérapeutique prévue pour les participants à la fin de la recherche ou à l'arrêt précoce

Les femmes seront conseillées dès le début de l'étude sur l'allaitement maternel, l'importance de l'observance aux ARV et de la transmission du VIH. Il est prévu que la plupart des mères de l'étude auront une charge virale contrôlée à 12 mois. Cependant, il est possible que certaines mères échouent virologiquement malgré les conseils sur l'observance et le soutien. Pour l'analyse principale, la date limite sera la visite de 12 mois.

11 CIRCUIT DES PRELEVEMENTS

Composante 1:

Lors de la visite de la composante 1 pendant la visite PEV-2, 6 à 8 semaines après l'accouchement, les procédures de laboratoire suivantes auront lieu: Test rapide de dépistage du VIH en point of care (test basé sur le sang ou la salive suivant les recommandations de la recherche formative) à effectuer 6 à 8 semaines après l'accouchement si les résultats des tests de dépistage au VIH prescrits par les directives nationales ne sont pas disponibles au moment de la Visite PEV-2: Burkina Faso au cours des 3 derniers mois Au Burkina Faso et au cours du dernier mois en Zambie.

Si le premier test rapide VIH-1 est positif, un deuxième test utilisant un kit de test rapide VIH-1 différent sera effectué pour confirmation (par exemple, DETERMINE HIV1 / 2 comme première ligne et SD BIOLINE HIV-1/2 comme test de confirmation).

Au Burkina Faso, pour les femmes rapportant être VIH positives, un test SD BIOLINE HIV-1/2 3.0 (Abbott) sera réalisé pour exclure les femmes mono-infectées par le VIH-2.

Pour les mères dont le résultat du test rapide est indéterminé, une PCR VIH-1 (Xpert HIV-1 Qualitative et Xpert HIV-1 viral load, Cepheid) sera réalisée en POC pour confirmer leur statut VIH.

Composante 2 & 3:

À 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois post-partum, les tests suivants seront effectués:

- **Chez les mères:**
 - Le plasma sera obtenu à partir de 5 ml de sang total veineux des mères. Dans le groupe témoin, le plasma sera conservé à -80 ° C jusqu'à la visite des 12 mois. Dans le groupe d'intervention, une PCR VIH-1 au point of care (Xpert HIV-1 Viral Load, Cepheid) sera réalisée et les résultats seront disponibles dans 2 heures) (Ceffa, 2016).
 - Pour les mères dans les 2 bras, un DBS de sang total sera réalisé grâce au prélèvement d'environ 400µl de sang total pour la quantification de l'ARN du VIH-1 et sera utilisé comme référentiel pour un contrôle qualité si nécessaire.
 - Pour les mères en Zambie uniquement, le lait maternel sera collecté pour la quantification de la charge virale ADN et ARN VIH-1 dans les deux bras de randomisation. Environ 10 ml de chaque sein seront collectés. charge virale ARN et ADN du VIH-1 dans le lait maternel sera quantifiée à l'aide d'un test POC réalisé à la fin de l'étude. Le reste d'échantillon sera utilisé pour les études ancillaires en micro-chimérisme et sur le réservoir VIH.

- **Chez les enfants nés de mères infectées par le VIH-1:**
 - Chez les nourrissons des deux bras: Sang total capillaire prélevé, point of care PCR VIH-1 (Xpert HIV-1 Qualitative, Cepheid; effectué sur 100 µl de sang total capillaire; résultat disponible en deux heures) (Ceffa, 2016).
 - Chez les nourrissons des deux bras, un DBS a été prélevé à l'aide de 400 µl d'échantillon de sang total pour la détection de l'infection par le VIH par PCR ADN VIH-1 en tant qu'évaluation du contrôle de la qualité. Des tests supplémentaires peuvent être effectués sur DBS pour quantifier les réservoirs et les génotypes du VIH-1 pour la résistance aux ARV dans le cas des enfants infectés par le VIH-1.
 - Pour les enfants des deux bras, un DBS sera réalisé pour contrôle qualité à l'aide des 400 µl d'échantillon de sang total collecté pour la détection de l'infection VIH par PCR ADN VIH-1. Des tests supplémentaires peuvent être effectués sur DBS pour quantifier les réservoirs et les génotypes du VIH-1 en cas de résistance aux ARV dans le cas des enfants infectés par le VIH-1.
 - En Zambie: Numération Formule Sanguine sur les échantillons de sang restant

À tout moment de l'étude, les enfants testés positifs par test PCR ADN VIH-1 (Xpert® HIV-1 Qual) seront immédiatement référés à l'unité VIH pédiatrique pour confirmation du diagnostic (en utilisant un échantillon et un test différents) et l'initiation précoce du TARV le cas échéant. En Zambie, les diagnostics de confirmation du VIH chez le nourrisson et les charges virales seront effectués au Laboratoire de référence pour le diagnostic précoce du nourrisson, rattaché au Centre d'excellence pédiatrique (PCOE de l'UTH-Children's Hospital). Le délai d'exécution pour les tests est d'environ 4 jours, et le laboratoire dispose de congélateurs de -800 ° C pour le stockage des échantillons).

Echantillons transférés en France

- Les échantillons de DBS et de lait seront transportés en France pour des évaluations de laboratoire spécifiques non disponibles dans les laboratoires des sites de l'essai, soit pour les examens prévus dans le protocole, soit pour d'autres études ancillaires.
- Un accord de transfert de matériel sera soumis aux autorités réglementaires pour approbation.

12 VIGILANCE DE L'ESSAI

12.1 DEFINITIONS

11.1.1 Définition d'Évènement Indésirable (EI)

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

11.1.2 Définition d'Effet indésirable

Un effet indésirable d'un médicament expérimental correspond à toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

11.1.3 Évènement/Effet indésirable Sérieux (EIG)

Tout événement/effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il:

- entraîne la mort;
- met en danger la vie du participant (événement/effet au cours duquel la participante risquait de décéder; il ne désigne pas un événement/effet qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave);
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation;
- provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable;
- se traduit par une anomalie ou malformation congénitale;
- est un événement indésirable clinique de grade 3 et 4;
- est un événement indésirable biologique de grade 3 et 4;
- est un "événement médical important" (événement considéré par l'investigateur comme médicalement important et pouvant mettre en danger la participante ou nécessiter une intervention, médicale ou chirurgicale, pour prévenir l'une des caractéristiques/conséquences mentionnées ci-dessus);
Exemples: traitement intensif aux urgences hospitalières ou au domicile du participant à la recherche pour un bronchospasme allergique, une crise convulsive ou des troubles de la coagulation.

11.1.4 Effet Indésirable Grave Inattendu (EIGI)

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les Informations de Référence sur la Sécurité (IRS) du médicament expérimental : le résumé des caractéristiques du produit, RCP d'Epivir (lamivudine) 10mg/ml, solution orale.

11.1.5 Fait nouveau

Un fait nouveau est défini comme toute nouvelle donnée de sécurité pouvant modifier significativement l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament expérimental ou de l'essai, susceptible d'affecter la sécurité des participants ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications concernant l'administration du médicament expérimental, la conduite de l'essai ou les documents relatifs à l'essai.

Exemples: un événement indésirable grave qui pourrait être associé aux procédures de l'essai et qui pourrait altérer l'exécution de l'essai, des recommandations du comité de surveillance indépendant de l'essai, le cas échéant, si elles s'avèrent pertinentes pour la sécurité des participants.

12.2 RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR

11.2.1 Notification des EI

L'investigateur doit reporter dans l'eCRF tous les événements indésirables survenant chez l'enfant, exceptés ceux détectés avant la **signature du consentement**.

Si un EI clinique ou biologique est présent à l'inclusion, seule son aggravation doit être notifiée.

11.2.1 Notification des EIG au promoteur

Que faut-il déclarer ?

Pour les nourrissons, l'investigateur doit notifier au promoteur (service de pharmacovigilance Inserm-ANRS) tous les événements indésirables graves à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une notification immédiate (cf. chapitre 15.1.3).

Pour les mères, l'investigateur notifie au promoteur tous les événements indésirables graves liés aux procédures de la recherche (prise de sang).

EIG ne nécessitant pas de notification immédiate au promoteur

- Certaines hospitalisations:
 - admission en hôpital de jour; le participant à la recherche est admis pour une durée inférieure à 24 heures pour une raison médicale non grave (cf. critères de gravité mentionnés ci-dessus);
 - hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche;
 - hospitalisation pour raisons administratives ou sociales;
 - hospitalisation prédéfinie par le protocole.

Situations qui ne sont pas considérées comme des événements indésirables mais comme antécédent médical

- Pathologie préexistante ou détectée avant la première prise du traitement de l'essai et qui ne s'aggrave pas.

L'investigateur adresse également au promoteur (service de pharmacovigilance Inserm-ANRS) tout document pertinent lié à l'EIG (ex: copies des résultats de laboratoire, comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'EIG) sans omettre de rendre les documents anonymes et d'inscrire le numéro d'identification du participant dans l'essai.

L'investigateur doit suivre les participants ayant présentés un EIG jusqu'à la résolution de l'événement indésirable, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur, ou le retour à l'état antérieur, même si le participant est sorti de l'essai.

Tout événement indésirable grave doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche, pendant toute la durée de la recherche, c'est-à-dire à partir de la date de signature du consentement et jusqu'à la fin de suivi du participant.

Les événements indésirables graves subis par un participant après la fin de suivi doivent être notifiés au promoteur si l'investigateur a connaissance de ces derniers. L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants pour détecter des événements indésirables une fois l'essai terminé, sauf indication contraire dans le protocole.

Quand déclarer?

Les EIG à déclarer et tout document pertinent lié à ces EIG doivent être adressés via l'eCRF par l'investigateur au promoteur (service de pharmacovigilance Inserm-ANRS), immédiatement et au plus tard 24 heures après qu'il en ait eu connaissance.

L'investigateur s'assure que les informations pertinentes concernant les suites soient communiquées au promoteur dans un nouveau délai de 7 jours.

Comment déclarer

La notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et détaillé en utilisant le formulaire de "Déclaration initiale d'événement indésirable grave" (situé dans la section EIG de l'eCRF).

La notification initiale doit contenir au moins, tous les éléments suivants: un code de participant identifiable, un notificateur identifiable, le traitement de l'essai, un événement indésirable.

La notification initiale est suivie de rapports complémentaires écrits détaillés en utilisant le formulaire de "Déclaration complémentaire d'événement indésirable grave" (situé dans la section EIG de l'eCRF) afin de suivre l'évolution du cas ou de compléter les informations.

Notification automatique au sponsor via eCRF:

➤ **Notification via l'eCRF:**

L'investigateur complète dans l'eCRF, la section "Déclaration d'événement indésirable grave".

Lorsque le formulaire de déclaration d'EIG est complété, daté et signé par l'investigateur, un email est immédiatement envoyé au service de pharmacovigilance Inserm-ANRS à pharmacovigilance@anrs.fr ainsi qu'au CMG.

➤ **Circuit papier quand l'eCRF n'est pas disponible:**

L'investigateur complète et adresse le formulaire papier de déclaration d'EIG au service de pharmacovigilance Inserm-ANRS, par fax: 01 53 94 60 02 ou par email: pharmacovigilance@anrs.fr.

➤ **Transmission de tout document pertinent anonymisé lié à l'EIG (ex: résultats de laboratoire, comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation...):**

L'investigateur adresse les documents anonymisés au service de pharmacovigilance Inserm-ANRS, par fax: 01 53 94 60 02 ou par email: pharmacovigilance@anrs.fr.

En Zambie, nous nous engageons à envoyer automatiquement à ZAMRA les formulaires SAE **en utilisant le template ZAMRA.**

11.2.3 Evaluation des EIG

L'Évènement indésirable

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement indésirable et en donner, si possible, le diagnostic médical.

La date de survenue de l'événement indésirable doit être antérieure (ou identique) à la date de survenue de la gravité.

En cas de procédure médicale ou chirurgicale (ex: chirurgie, endoscopie, extraction dentaire, transfusion...), l'investigateur doit noter l'événement ayant conduit à une telle procédure.

L'intensité

L'intensité de tous les EI (graves et non graves) doit être évaluée par l'investigateur selon l'échelle de gradation DAIDS for grading the severity of adult and pediatric adverse events (annexée au protocole) ou la table général ci-dessous, et reportée par l'investigateur dans le CRF.

Grade 1	Léger	Gêne légère ou transitoire, sans limitation des activités quotidiennes normales; aucune intervention médicale ou traitement correctif requis.
Grade 2	Modéré	Limitation légère à modérée des activités quotidiennes normales; intervention médicale minimale ou traitement correctif requis.
Grade 3	Sévère	Limitation marquée des activités quotidiennes normales ; une intervention médicale et un traitement correctif ont nécessité une possible hospitalisation.
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital	Limitation sévère des activités quotidiennes normales; une intervention médicale et un traitement correctif sont nécessaires, presque toujours en milieu hospitalier.

La gravité

La décision de qualifier un événement de grave ou non grave est généralement prise par l'investigateur effectuant la notification (voir définition d'EIG).

Le décès de cause connue d'un participant à la recherche doit être notifié comme l'évolution d'un événement indésirable et non comme un événement indésirable. Si la cause de décès n'est pas connue, le décès doit être notifié comme "décès de cause inconnue".

Le lien de causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le traitement de l'essai, la recherche (c'est-à-dire avec la procédure de l'essai) et les éventuels traitements associés pris par le participant à la recherche.

Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le promoteur considère que le lien de causalité est raisonnablement possible sont considérés comme des effets indésirables graves.

Le caractère attendu ou inattendu

L'évaluation du caractère attendu ou inattendu est généralement effectuée par le promoteur.

Le caractère attendu ou inattendu d'un effet indésirable grave est évalué à la lumière des Informations de Référence sur la Sécurité (RCP de la lamivudine).

L'évolution de l'évènement indésirable

L'évolution de l'événement au moment de la notification doit être indiquée sur le formulaire de déclaration initiale d'EIG.

Toute modification de l'évolution de l'événement (résolution, retour à l'état antérieur, aggravation ...) doit être reportée sur un formulaire de déclaration complémentaire d'EIG. Tant que l'événement indésirable n'est pas résolu, toute nouvelle aggravation sera signalée à l'aide du formulaire complémentaire de l'EIG initial correspondant.

Risques potentiels des procédures de la recherche en cas d'évènement indésirable

Se référer à la section « Evaluation du bénéfice/risque »

12.3 RESPONSABILITÉS DU PROMOTEUR

11.3.1 Enregistrement et évaluation des EIG

Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables graves qui lui sont notifiés par le(s) investigateur(s).

Le promoteur évalue le lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et le traitement de l'essai, la recherche (c'est-à-dire avec les procédures de l'essai) et les éventuels traitements associés pris par le participant à la recherche (en cas d'interactions médicamenteuses avec le traitement de l'essai).

En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur, le promoteur devrait consulter celui-ci et l'encourager à émettre un avis à cet égard.

Le lien de causalité établi par l'investigateur ne doit pas être minimisé par le promoteur. Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par le promoteur et l'investigateur diffèrent, elles sont toutes les deux mentionnées dans la déclaration du cas à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique concerné.

Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le promoteur considère que le lien de causalité est raisonnablement possible sont considérés comme des effets indésirables graves.

L'évaluation du caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable grave est généralement effectuée par le promoteur, à la lumière des Informations de Référence sur la Sécurité (RCP de la lamivudine).

Si des informations sur le caractère attendu ou inattendu ont été mises à disposition par l'investigateur effectuant la notification, elles doivent être prises en compte par le promoteur.

11.3.2 Déclaration des données de sécurité aux autorités nationales compétentes et au comité d'éthique

Déclaration des EIGI (Effets Indésirables Graves et Inattendus)

Le CMG doit notifier aux comités d'éthique et aux autorités compétentes du Burkina Faso et de Zambie, ainsi qu'aux membres du Comité Indépendant, tous les EIGI survenus lors de l'essai clinique

En Zambie, tous les EIG associés à un décès doivent être notifiés dans les 24 heures et tous les autres EIG doivent être notifiés dans les 48h aux comités d'éthique et aux autorités compétentes en utilisant un template spécifique.

Les délais applicables à la notification des EIGI sont les suivants, dans la mesure où le comité d'éthique souhaite les recevoir:

- les EIGI ayant entraîné la mort ou menaçant le pronostic vital doivent être notifiés par le promoteur dès que possible à compter du jour où il en a eu connaissance.
- les autres EIGI doivent être déclarés par le promoteur dès que possible et dans un délai maximum de 15 jours calendaires à compter du jour où il en a eu connaissance.

Des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Déclaration des faits nouveaux

Lorsqu'un fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants à la recherche, le promoteur et l'investigateur mettent en place des mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat.

Le promoteur informe le Comité Indépendant des faits nouveaux de sécurité et des mesures prises le cas échéant, sans délai et au plus tard dans un délai de 15 jours calendaires à compter du jour où il en a eu connaissance. Le CMG informe l'autorité nationale compétente du Burkina Faso (ANRP) et de Zambie (ZAMRA) et les comités d'éthique du Burkina Faso et de Zambie des faits nouveaux de sécurité et des mesures prises le cas échéant, sans délai et au plus tard dans un délai de 15 jours calendaires à compter du jour où il en a eu connaissance. Si le fait nouveau nécessite des modifications substantielles, le promoteur doit notifier toute modification substantielle du protocole aux Comités d'éthique du Burkina Faso et de la Zambie, dans les 15 jours suivant la mise en œuvre des mesures de sécurité.

Rapport annuel de sécurité

Le promoteur doit établir une fois par an, pendant toute la durée de l'essai, un rapport annuel de sécurité. Ce rapport sera rédigé par le promoteur, avec l'aide du CMG et validé par l'investigateur coordonnateur de l'essai. Il comporte:

- la liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves attendus et inattendus, survenus dans l'essai concerné, pendant la période couverte par le rapport);
- le tableau récapitulatif de tous les effets indésirables graves attendus et inattendus;
- la liste des décès;
- L'opinion de comité indépendant de surveillance et du conseil scientifique (si applicable)
- une analyse concise et critique de la sécurité des participants à la recherche.

Le rapport annuel de sécurité doit mentionner les versions et dates des IRS (RCP) effectives au départ de la période de notification. Si des changements notables sont apportés aux IRS durant la période du rapport, ceux-ci doivent être indiqués dans le rapport annuel de sécurité. En dépit des changements apportés aux IRS, les IRS effectives au départ de la période serviront d'IRS au cours de cette même période.

Le rapport annuel de sécurité doit être soumis au plus tard 60 jours civils à compter de la date de la première autorisation du promoteur de mener l'essai clinique dans le premier pays.

13 CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES

13.1 HYPOTHÈSES STATISTIQUE

Nous émettons l'hypothèse que le concept d'intervention réactive de sauvetage, basé sur l'utilisation de tests POC lors de la visite EPI-2 et la dispensation de PrEP aux enfants à haut risque peut être intégré dans les services de routine du PEV pour atteindre l'objectif d'élimination pédiatrique et améliorer le pronostic du VIH enfants infectés en facilitant un TARV précoce. Une telle intervention réactive de sauvetage offrira également une opportunité unique de surveiller en temps réel les performances de la cascade PTME. L'ajout d'un questionnaire très court à tous les participants à la visite PEV-2 permettra de saisir les premières étapes de cette cascade, tandis que les tests moléculaires POC fourniront des données biologiques cruciales et quasi complètes qui font actuellement défaut. Dans l'ensemble, des estimations précises de la cascade de soins pourraient être utilisées par les gestionnaires de programme pour détecter les lacunes et mener les actions correctives appropriées.

De plus, en raison de la mise en œuvre des directives 2020 en Zambie, de nouvelles hypothèses ont été définies sur la base du raisonnement précédent :

- L'efficacité d'une mono-prophylaxie avec de la lamivudine chez les enfants non infectés exposés au VIH n'est pas inférieure à celle d'une tri-prophylaxie pour prévenir l'acquisition du VIH.
- Une monoprophylaxie (lamivudine) est plus sûre qu'une prophylaxie à trois médicaments (zidovudine / lamivudine / névirapine).

13.2 CRITÈRES DE JUGEMENT

12.2.1 Critère principal

Composante 3: Taux de transmission du VIH de PEV-2 à 12 mois chez les nourrissons exposés au VIH-1 par l'allaitement maternel.

12.2.2 Critères secondaires

Composante 1 (cascade PTME):

- Proportion de femmes venant à la visite PEV à 6-8 semaines qui:
 - Ont fréquenté la clinique de PTME au moins une fois pendant leur grossesse
 - Ont bénéficié d'un test de dépistage du VIH-1 avant ou après l'accouchement
 - Sont infectées par le VIH.
- Proportion de femmes avec un test VIH positif qui ont :
 - Une charge virale plasmatique contrôlée (<1000 copies d'ARN du VIH/ mL) (information obtenue en composante 2 et 3)
 - Initié les ARVs pendant leur grossesse ou après l'accouchement,
 - Proportion de bébés avec une PCR VIH-1 positive à la naissance
- Proportion de bébés avec une PCR VIH-1 positive qui ont initiés les ARV à 6-8 semaines

Composante 2: Proportion de nourrissons allaités infectés par le VIH identifiés lors de la deuxième visite du PEV et qui n'étaient pas engagés dans les soins du VIH à ce moment-là, qui seront mis sous ART dans les deux mois suivant cette visite

Composante 3:

- Pour tous les participants de la composante 3 en Zambie :
- Proportion des niveaux de charge virale VIH-1 plasmatique concordant avec les niveaux de charge virale VIH-1 du lait maternel.
- Pour tous les participants du bras intervention et de la sous-population du bras contrôle avant l'introduction des directives zambiennes 2020 (y compris le bras témoin du Burkina Faso)
 - Taux de transmission du VIH à l'âge de 12 mois
 - Taux d'événements indésirables à l'âge de 12 mois, y compris les décès et les événements de grade 3 ou 4 sur l'échelle pédiatrique DAIDS parmi les personnes non infectées par le VIH.
 - Survie sans VIH à l'âge de 12 mois, définie comme la proportion d'enfants vivants et séronégatifs à 12 mois.
- Pour tous les participants du groupe intervention et la sous-population du bras contrôle suite à la mise en œuvre des directives zambiennes 2020.
 - Taux de transmission du VIH à l'âge de 12 mois
 - Taux d'événements indésirables à l'âge de 12 mois, y compris les décès et les événements de grade 3 ou 4 sur l'échelle pédiatrique DAIDS.
 - Survie sans VIH à l'âge de 12 mois, définie comme la proportion d'enfants vivants et séronégatifs à 12 mois.

13.3 TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Les calculs de la taille de l'échantillon sont basés sur le résultat principal, c'est-à-dire le taux d'infection à VIH des nourrissons à 12 mois. Ce taux est supposé être d'environ 5%, variant entre 3% et 6%. Ces taux sont conservateurs; le taux de PTME « officiel » en Zambie était bien supérieur à 10% en 2015. L'intervention réactive de sauvetage devrait faire baisser ce taux, pour atteindre environ 2%. Une réduction de 50% du taux actuel de PTME en utilisant l'intervention de « sauvetage » serait jugée suffisamment satisfaisante pour mériter d'être mise en œuvre. Le tableau ci-dessous présente diverses hypothèses de taille d'échantillon, tenant compte des différentes hypothèses de taux de transmission dans les deux bras, avec 80% de puissance, 5% de niveau de signification et 15% de taux de perte de vue. L'inclusion de 2000 enfants permettra de couvrir les hypothèses les plus raisonnables (voir tableau ci-dessous):

En 2017, 4 des 5 centres de santé participant à l'étude en Zambie ont signalé une prévalence du VIH de 10%; au total, plus de 29 000 femmes ont fréquenté l'ANC; plus de 20 000 mères ont assisté aux visites du PEV pour leurs enfants et il y avait près de 3 000 enfants exposés au VIH et infectés par le VIH.

Au Burkina Faso, le taux de transmission mère-enfant est difficile à déterminer. Selon l'annuaire statistique de 2017, 18 enfants ont eu une PCR positive dans les districts de Baskuy et Boulmiougou sur 154 enfants nés vivants de mère VIH positive, soit une prévalence de 11%.

Taux de transmission dans le groupe contrôle

		3%	4%	5%	6%
Taux de transmission dans le groupe intervention	1%	1992	1127	766	575
	1.5%	3827	1725	1058	741
	2%	9246	2852	1500	978
	2.5%	39537	3048	2254	1327

Un calcul de la taille de l'échantillon a été effectué suite à la mise en œuvre des directives 2020 en Zambie afin de pouvoir ajouter une analyse de non-infériorité sur l'efficacité d'une mono-prophylaxie par rapport à une tri-prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à l'âge d'un an : avec un taux de transmission du VIH dans le bras de comparaison de 1% et une limite supérieure pour la différence " bras d'intervention - bras de comparaison " de 2%, 600 participants par bras seront nécessaires (niveau de confiance : 95% (unilatéral) ; puissance 90%).

13.4 POPULATIONS POUR L'ANALYSE

- L'ensemble de données en intention de traiter comprendra tous les participants randomisés pour l'essai de phase III.
- L'ensemble de données de sécurité: définit le sous-ensemble de participants pour lesquels des analyses de sécurité seront effectuées et comprendra les participants qui ont pris au moins une dose d'intervention de l'étude.
- Analyse per protocole: définit le sous-ensemble de participants de l'analyse complète (intention de traiter) qui se conforment suffisamment au protocole pour garantir que ces données soient susceptibles de représenter les effets de l'intervention de l'étude selon le modèle scientifique tel que défini dans le plan d'analyse statistique et IDSMB. La population d'étude par protocole sera validée par le comité scientifique et décrite dans le plan d'analyse. A priori, les participants dont la compliance médicamenteuse est estimée

à plus de 80% et qui ont assisté au moins à la visite de suivi de 6 mois seront inclus dans les analyses Per-Protocol.

13.5 ANALYSES STATISTIQUES

12.5.1 Approche générale

Tous les tests seront bilatéraux. Les résultats descriptifs, les estimations de l'efficacité et de l'innocuité et leurs IC à 95% correspondants seront présentés. La signification statistique est fixée à $p < 0,05$. Des facteurs de confusion potentiels peuvent être envisagés pour un ajustement supplémentaire s'ils sont jugés déséquilibrés au départ. Les données manquantes seront prises en compte et des imputations appropriées (détaillées dans le plan d'analyse statistique (SAP) seront effectuées si nécessaire.

Les logiciels statistiques SAS et R seront utilisés pour analyser les données.

12.5.2 Statistiques descriptives de base

Les caractéristiques de base des deux bras seront présentées et les différences seront évaluées sans aucun test statistique mais des seuils prédéfinis décrits dans le PAS. Les variables catégorielles seront résumées en pourcentages et les variables continues en tant que moyennes avec écart-type pour les variables gaussiennes, sinon en médianes avec des intervalles interquartiles. Une analyse descriptive globale sera réalisée et rapportée avant l'évaluation de l'efficacité de l'intervention. En particulier, la durée de l'allaitement maternel, l'adhésion aux médicaments, les décès et les perdus de vue.

12.5.3 Analyse du critère principal de jugement

Les analyses du critère principal seront réalisées en intention de traiter et feront l'objet d'un rapport en tant que tel. Tous les nourrissons randomisés et éligibles seront analysés dans leur groupe de traitement initial. Les retraits et les décès non infectés par le VIH seront censurés à la dernière mesure de résultats. Si un nourrisson est perdu de vue ou décède après une seule ADN-PCR positive, il sera considéré comme infecté par le VIH-1. Le résultat principal sera l'acquisition du VIH-1 (c'est-à-dire sans PCR de confirmation du VIH) entre la semaine 6-8 et 12 mois pour les bébés nés de femmes infectées par le VIH.

Les taux de transmission VIH seront comparés en utilisant le test du chi-2 ou le test exact de Fisher selon le nombre d'évènements observés.

Tous les efforts possibles seront entrepris pour obtenir le statut VIH des enfants à 12 mois. Une analyse de sensibilité sera mise en œuvre, prenant en compte diverses hypothèses d'infection au VIH-1 chez les enfants perdus de vue ou décédés à 12 mois, sans statut VIH connu. Parmi ces hypothèses, il sera envisagé d'évaluer la probabilité d'infection par le VIH en fonction des caractéristiques maternelles de base.

Les infections par le VIH-1 survenant entre 6-8 semaines et 12 mois seront également comparées entre les deux bras à l'aide d'un modèle de risque proportionnel avec rapport de risque (modèle de Cox) et son IC à 95% ajusté pour tout facteur de confusion potentiel identifié au départ.

12.5.4 Analyse des critères secondaires

Pour la composante 1 (cascade PTME): Proportion de femmes EPI-2 n'ayant pas consulté au moins une fois la clinique PTME au cours de leur grossesse, proportion ayant subi un test de dépistage du VIH-1 avant la naissance ou pendant l'accouchement, proportion avec une infection par le VIH-1 et proportion d'entre elles avec une charge virale VIH indétectable (< 1000 copies / ml), proportion ayant initié un TARV pendant la grossesse ou après l'accouchement,

proportion de bébés avec une PCR VIH-1 positive, proportion d'enfants qui ont été testés avec une PCR à la naissance proportion de bébés infectés par le VIH-1 suivant des soins anti-VIH à 6-8 semaines (c'est-à-dire TARV initié).

Pour la composante 2: Proportion de nourrissons infectés par le VIH identifiés lors de la deuxième visite du PEV et qui n'ont pas été pris en charge à ce moment mais qui seront mis sous TARV dans les 2 mois suivant cette visite.

Pour la composante 3 :

- Pour tous les participants de la composante 3 en Zambie :

Pour les mères séropositives avec un consentement éclairé en Zambie, la collecte du lait maternel aura lieu à 6-8 semaines, 6 mois et 12 mois post-partum.

La performance diagnostique de la charge virale VIH plasmatique pour identifier les nourrissons à risque de transmission par rapport à la charge virale VIH du lait maternel sera évaluée en utilisant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

La concordance entre les niveaux de charge virale VIH-1 plasmatique et les niveaux de charge virale VIH-1 du lait maternel sera évaluée à l'aide de la statistique du kappa de Cohen.

- Pour tous les participants du bras intervention et de la sous-population du bras contrôle suivant la mise en œuvre des directives zambiennes 2020

Le taux de transmission du VIH et le taux de survie sans VIH à l'âge de 12 mois seront comparés pour évaluer la non-infériorité d'une mono prophylaxie par rapport à une tri-prophylaxie. La différence entre les deux bras (bras intervention - bras contrôle) sera calculée avec son intervalle de confiance à 95% et la limite supérieure de l'intervalle sera comparée à 2% (marge de non-infériorité). La non-infériorité sera démontrée si la limite supérieure de l'intervalle est inférieure à la marge de non-infériorité.

Les analyses de sécurité sont décrites dans la section 12.5.5.

Cette section sera développée dans le plan d'analyse statistique.

Étant donné que cette stratégie de sauvetage réactive est basée sur une large couverture de jeunes enfants fréquentant le PEV-2, il sera important de mener des analyses de coût efficacité / économies. Les analyses de coût et de coût-efficacité seront détaillées dans une étude ancillaire. Elles seront effectuées du point de vue des gouvernements car, en fin de compte, tous les coûts d'intervention et les coûts des TAR seront à la charge des gouvernements, qui seront également les bénéficiaires de toute économie de coûts qui s'accumulera avec le temps. La liste de vérification CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) sera utilisée pour documenter l'analyse économique et pour rendre compte des résultats (Husereau, 2013). Les analyses coût-efficacité quantifieront les années de vie ajustées sur l'incapacité économisées et les économies de coûts.

12.5.5 Analyses de sécurité

La sécurité de l'intervention sera évaluée chez les enfants non infectés par le VIH-1:

- Taux de mortalité, calculé comme le nombre de décès divisé par le nombre d'enfants randomisés, avec des intervalles de confiance à 95%
- La proportion d'enfants qui ont eu au moins un événement de grade 3 ou 4 à l'échelle pédiatrique DAIDS, avec un IC à 95%, à 6 et 12 mois.
- Le nombre total d'événements de grade 3 ou 4 à l'échelle pédiatrique DAIDS
- Une analyse descriptive de tous ces événements

12.5.6 Analyses intérimaires prévues

Non-applicable.

12.5.7 Analyses de sous-groupes

Toutes les analyses de sous-groupes seront considérées comme exploratoires. Les déterminants de l'infection par le VIH-1 seront identifiés, y compris la charge virale du lait maternel. Cette section sera développée dans le PAS

12.5.8 Tabulation des données individuelles des participants

Si applicable, cette section sera développée dans le SAP.

12.5.9 Critère exploratoire

Aucun critère exploratoire n'a été identifié à ce stade.

14 DOCUMENTS ET CONSIDÉRATIONS OPÉRATIONNELLES

14.1 CONSIDÉRATIONS RELATIVES À LA RÉGLEMENTATION, À L'ÉTHIQUE ET À LA SURVEILLANCE DES ÉTUDES

13.1.1 Processus de consentement éclairé

En obtenant et en documentant le consentement éclairé, l'investigateur doit se conformer aux exigences réglementaires applicables et adhérer aux BPC et aux principes éthiques qui trouvent leur origine dans la Déclaration d'Helsinki. Avant le début de l'essai, l'investigateur devrait avoir l'approbation écrite ou l'opinion favorable du comité d'éthique concernant le formulaire de consentement éclairé et toute autre information écrite à fournir aux sujets.

Ni l'investigateur, ni le personnel de l'essai ne devrait contraindre ou influencer indûment un sujet à participer ou à continuer de participer à un essai.

Aucun des renseignements oraux et écrits concernant l'essai, y compris le formulaire de consentement éclairé écrit, ne devrait contenir un libellé qui amène la participante (ou son bébé) à renoncer ou à paraître renoncer à des droits légaux, ou qui libère ou semble libérer l'investigateur, l'établissement, le promoteur ou leurs agents de toute responsabilité en cas de négligence.

L'investigateur, ou une personne désignée par l'investigateur, devra faire particulièrement attention aux participantes âgées de 15 à 20 ans comme expliqué ci-dessous.

Certaines des mères recrutées dans le cadre de cette recherche seront des adolescentes ou de jeunes adultes (de 15 à 18 ans en Zambie et jusqu'à 20 ans au Burkina Faso). Ces adolescents et jeunes adultes seront inclus dans l'étude parce qu'il est probable qu'ils en tireront un bénéfice direct, que la recherche ne peut être effectuée uniquement avec des mères âgées de 20 ans ou plus (ce sont les jeunes mères qui ont un risque plus élevé d'infections non contrôlées) et que la recherche ne comporte que des risques minimes.

En raison de la stigmatisation entourant le VIH, l'obtention du consentement des parents, du tuteur légal ou du père de l'enfant peut exposer une jeune mère à un risque plus élevé d'interrogatoire ou même d'intimidation et de violence physique ou verbal par ses parents, son tuteur légal ou le père de l'enfant.

Les critères d'inclusion des mères âgées de 15 à 18/20 ans seront les mêmes que pour les mères âgées de 20 ans ou plus - toutes les exigences du processus de consentement éclairé s'appliqueront, comme la participation volontaire, la fourniture de tous les renseignements pertinents et l'absence de coercition, d'influence indue et d'incitatifs inappropriés. Les avantages potentiels pour le participant à la recherche ne seront pas exagérés et les risques seront réduits au minimum. Dans le cas des mères âgées de 15 à 18/20 ans, des précautions supplémentaires seront prises pour s'assurer qu'elles sont informées de la recherche dans la mesure compatible avec leur compréhension.

De plus, Au Burkina Faso, en fonction de l'environnement familial et social des jeunes femmes, celle-ci sera accompagnée par un adulte référent de son choix représentant ses intérêts ; cela pourra être un parent, un tuteur, un membre de la famille ou un représentant associatif. Cette personne supervisera le processus de consentement éclairé et signera et datera personnellement le consentement éclairé écrit conjointement avec les femmes âgées de 15 à 19 ans au Burkina Faso.

Le langage utilisé dans l'information orale et écrite sur l'essai, y compris le formulaire de consentement éclairé écrit, devrait être aussi peu technique que possible et devrait être compréhensible pour la participante, le témoin impartial ou le représentant de patients, s'il y a lieu.

Un témoin impartial (ne faisant pas partie de l'équipe d'étude) sera toujours **nécessaire pour obtenir le consentement des** mères analphabètes. Avant d'obtenir le consentement éclairé, l'investigateur, ou une personne désignée par l'investigateur, devrait accorder à la participante, témoin et/ou adulte référent, suffisamment de temps et d'occasions pour informer des détails de l'essai et décider de participer ou non à l'essai. Toutes les questions concernant l'essai doivent trouver une réponse satisfaisante pour la participante, témoin ou l'adulte référent.

Avant la participation à la recherche, le formulaire de consentement éclairé écrit doit être signé et daté personnellement par la participante, par la personne qui a mené la discussion sur le consentement éclairé, et les cas échéant, par le témoin ou l'adulte référent. Afin de pouvoir effectuer un diagnostic du VIH pour les nourrissons de mères séropositives, les mères fourniront un consentement éclairé au nom de leurs enfants. Les mères recevront les informations leur permettant de décider dans le meilleur intérêt de leurs nourrissons. On veillera à minimiser le risque et l'inconfort pour tous les participants.

La participation à l'étude est gratuite et volontaire. Toute mère peut se retirer, ainsi que son enfant ou les deux, de l'étude à tout moment et sans donner aucune raison, et ce retrait n'aura aucune conséquence sur le niveau ou la qualité des soins donnés à la mère et/ou à son enfant. Le consentement doit inclure une autorisation explicite de conserver des échantillons de sang pour une utilisation dans de futures recherches après l'étude.

En Zambie, le processus de consentement éclairé sera mis en œuvre avec une troisième personne indépendante (le «témoin») pour les mères analphabètes. Au Burkina Faso, le processus de consentement éclairé sera mis en œuvre avec une tierce personne indépendante (le «témoin») pour les mères analphabètes ou lorsqu'une traduction est requise. Ce témoin signera le formulaire de consentement avec la mère et l'investigateur. Les fiches d'information et les formulaires de consentement éclairé seront traduits dans les langues locales (Bemba & Nyanja) en Zambie une fois la version du modèle en anglais approuvée. Les versions traduites (et les traductions inversées) seront fournies à l'IRB zambien pour être tamponnées avant l'initialisation de l'étude.

Les participants ne recevront des SMS leur rappelant la prochaine visite que s'ils expriment leur accord lors du consentement éclairé. Afin de préserver la confidentialité, le participant acceptant de recevoir des SMS recevra un message standard: "Madame, le prochain rendez-vous aura lieu dans 2 jours". De même, le consentement éclairé comprendra une approbation explicite sur la conduite à suivre en cas de découvertes fortuites (ci-dessous). Le personnel de l'étude doit s'assurer qu'à chaque fois qu'un participant analphabète consent, un témoin soit présent pendant le processus de consentement éclairé; le témoin peut également rencontrer et discuter avec la personne à la fin de la visite. Un témoin doit être une personne autre que la personne qui obtient un consentement éclairé et doit être impartial et ne pas faire partie de l'équipe d'étude. Le témoin doit être présent pendant tout le processus

de consentement et vérifier que, à sa connaissance, le candidat a compris et accepte le formulaire de consentement éclairé.

Récapitulation du processus de consentement éclairé:

1. Dans le cas d'une mère illettrée, le témoin écrit le nom de la participante en lettres majuscules sur la ligne "Nom de la participante" et enregistre la date actuelle. Le témoin doit écrire ses initiales après chaque inscription faite pour la participante (les deux copies).
2. La participante doit faire sa marque ou empreinte du pouce sur la ligne « empreinte digitale (si la mère est illettrée)" (les deux copies).
3. Si la mère est illettrée, le témoin, après que la participante a fait sa marque, écrit son propre nom en lettres majuscules, signe et date dans la section témoin (les deux copies).
4. Au Burkina Faso, si la mère est âgée de 15 à 20 ans, l'adulte référent vérifie que la patiente a reçu l'information en accord avec son niveau de compréhension... et signe et date le consentement...
5. Le personnel de l'étude qui obtient le consentement doit écrire son propre nom, signer et dater sur les lignes appropriées sur les deux copies. Fournir l'un des formulaires de consentement éclairé originaux signés et datés à la participante et classer l'autre dans son cahier d'étude. Si la participante ne veut pas emporter son exemplaire à la maison, le documenter dans le dossier clinique et le classer dans son dossier. Donner à la participante les coordonnées de la personne à contacter en cas d'urgence.
6. Documenter dans le dossier clinique de la participante le nom de l'investigateur qui a recueilli le consentement, la date à laquelle le consentement éclairé a été obtenu et l'identifiant de la participante dans l'étude.
7. Une fois que le processus de consentement éclairé est terminé et que toutes les signatures requises ont été obtenues, procéder à l'examen préalable de l'étude.

13.1.2 Amendements, Consentement/Accord et autres documents informatif fournis au participant

Avant le début de l'essai, l'investigateur doit obtenir l'approbation écrite/ l'opinion favorable du formulaire de consentement écrit et de toute autre information écrite à fournir aux participants et la part du comité de protection des personnes/Comité d'éthique indépendant. Les amendements au protocole doivent être approuvés par le comité scientifique avant de soumettre l'amendement au CE / comité d'éthique institutionnel. Tout amendement au protocole devra être examiné et approuvé par la CE / CISR avant que les modifications ne soient apportées à l'étude. De même, toutes les modifications apportées au formulaire de consentement seront approuvées par EC /comité d'éthique institutionnel ; une décision sera prise quant à savoir si un nouveau consentement doit être obtenu des participants qui ont donné leur consentement, en utilisant un formulaire de consentement préalablement approuvé.

13.1.3 Procédures de consentement et documentation

Composante 1:

Dans le cadre des programmes nationaux de routine, les femmes participant au PEV-2 seront informées (ou rappelées) du principe du dépistage du VIH. Après avoir consenti oralement à la procédure de dépistage par les femmes au Burkina Faso et le consentement éclairé signé par les femmes et un témoin en cas de mères analphabètes en Zambie, les femmes seront consécutivement invitées à répondre à un questionnaire standardisé simple et bref. Un test rapide du VIH-1 (test sanguin fourni par le programme national) sera effectué pendant la visite PEV-2 (6 à 8 semaines après l'accouchement) si les résultats de test rapide du VIH de la pratique habituelle (au cours des 3 derniers mois au Burkina Faso) ne sont pas disponibles au moment de la visite du PEV-2. **En Zambie un test rapide sera réalisé si le dernier test a été fait il y a plus d'un mois.** Les résultats du dépistage du VIH effectué au PEV-2 seront disponibles lors de la visite du PEV-2 (généralement dans l'heure). Les mères non infectées par le VIH seront invitées à poursuivre la visite du PEV-2.

Composante 2:

Les mères infectées par le VIH seront également invitées à poursuivre la visite PEV-2, mais elles se verront également proposé un consentement éclairé écrit afin d'évaluer leur charge virale et de diagnostiquer leurs enfants. Un consentement éclairé écrit sera obtenu avant toute activité liée à la composante 2 ou à la composante 3. Le consentement éclairé sera obtenu en langue vernaculaire de la mère des couples mère-enfant participants, par le personnel de recherche après une formation spécifique. Le consentement comprendra une autorisation explicite de conserver des échantillons de sang pour de futures utilisations de recherche après l'étude. Les participants ne recevront des SMS leur rappelant la prochaine visite que s'ils expriment leur accord lors d'un consentement éclairé. Afin de préserver la confidentialité, le participant acceptant de recevoir des SMS recevra un message standard: "Madame, le prochain rendez-vous aura lieu dans 2 jours". Le processus de consentement éclairé sera mis en œuvre avec une troisième personne indépendante (le «témoin») en Zambie pour les femmes analphabètes. Au Burkina Faso, le consentement éclairé sera obtenu avec l'aide d'un tiers indépendant (la "personne de confiance" ou le "témoin") pour les mères analphabètes ou lorsqu'une traduction est requise. Ce témoin signera le formulaire de consentement avec la mère et l'investigateur. Au Burkina Faso, les mères entre 15 et 19 ans (inclus) seront accompagnées d'un adulte référent de leur choix représentant leurs intérêts et les intérêts de l'enfant (parent, membre de la famille ou tuteur, membre d'une association, etc.)). Cet adulte référent signera également le formulaire de consentement. La participation à l'étude est gratuite et volontaire. Toute mère peut se retirer elle-même, son enfant ou les deux de l'étude à tout moment et sans motiver sa décision, et ce retrait n'aura aucune conséquence sur le niveau ou la qualité des soins prodigués à la mère ou à son enfant. Afin de pouvoir effectuer un diagnostic de VIH sur les enfants de mères séropositives, les mères fourniront un consentement éclairé au nom de leurs enfants. Les mères recevront les informations leur permettant de décider au nom et dans l'intérêt de leurs enfants. On veillera à minimiser le risque et l'inconfort pour tous les participants.

Le site de l'étude gardera un consentement éclairé original signé, un deuxième original ou une copie de l'original sera remis à la mère ou au témoin car il contient des informations importantes. Les documents sources sur le site d'étude doivent documenter qui a signé la feuille de consentement, quand elle a été signé et daté.

Découvertes fortuites (la politique sera ajoutée à la fiche d'information du patient et au formulaire de consentement éclairé) : des découvertes fortuites médicales imprévues peuvent être identifiées au cours de l'étude. Si cela se produit, un personnel de l'étude assigné contactera le médecin de l'étude pour déterminer si le résultat est significatif et si une enquête plus approfondie est nécessaire. Si le résultat est significatif et qu'une enquête plus approfondie est nécessaire, le médecin de l'étude en informera le participant et, avec le consentement du participant, celui-ci sera adressé à un expert approprié pour un suivi ultérieur.

Les constatations fortuites non médicales imprévues, y compris, mais sans s'y limiter, la violence ou la négligence physique, sexuelle, émotionnelle seront signalées par le personnel de l'étude affecté au médecin de l'étude. Le médecin de l'étude sera responsable du soutien du patient et de la notification de ces cas aux autorités compétentes.

13.1.4 Interruption/arrêt de l'étude

Cette étude ne devrait pas être temporairement suspendue ni interrompue prématurément. Cependant, si l'étude est interrompue ou suspendue prématurément par décision du comité scientifique, les investigateurs coordinateurs et le promoteur informeront rapidement les sites d'étude, les comités d'éthique institutionnels, les CE, les autorités nationales doivent être informées de la fin ou de la suspension. Les sites d'étude contacteront les participants, le cas échéant, et les soins aux participants continueront.

Il sera du devoir du Comité indépendant (équivalent à un DSMB indépendant) de fournir une recommandation d'arrêter ou de modifier la conception principalement basée sur des preuves concernant des problèmes de sécurité et de toxicité. Si des problèmes de sécurité importants apparaissent, le comité indépendant aura pleinement accès aux données pertinentes sur l'efficacité et la sécurité pour évaluer les profils bénéfice-risque relatifs des schémas d'étude pour l'élaboration de leurs recommandations. L'étude peut reprendre une fois les préoccupations résolues et satisfaisantes pour le promoteur, les comités d'éthiques institutionnel, les CE et les autorités réglementaires, le cas échéant.

13.1.5 Considerations légales et réglementaires

Les comités d'éthique et les autorités réglementaires compétentes de chaque pays approuveront la version finale du protocole, la fiche d'information, le formulaire de consentement et tout autre document d'essai pertinent avant le début de l'étude. Ils seront tenus au courant de l'avancement de l'étude jusqu'à sa fin, puis seront informés des conclusions de l'étude.

L'étude sera menée en conformité avec les lois et réglementations de chaque pays, ainsi qu'avec les réglementations internationales.

Ceci inclut :

- Les recommandations de bonnes pratiques cliniques pour la recherche biomédicale sur les médicaments à usage humain et les bonnes pratiques cliniques ICH E6 (R2) du 09 novembre 2016 ainsi que Directive européenne no. 2005/28 / CE établissant les principes et lignes directrices détaillées concernant l'application des bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les conditions d'octroi d'une autorisation de fabrication ou d'importation de ces médicaments. Cet essai est également mené conformément aux réglementations locales. (accessible à l'adresse https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2_016_1109.pdf)
- Bonnes pratiques de laboratoire clinique (BPL. Organisation mondiale de la santé au nom du Programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales, 2009. Accessible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>).
- Dans le pays du promoteur : Le Code de la santé publique, tel que modifié par la loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 et ses textes subséquents, et la loi n° 2012-300 du 05 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé) et ses textes subséquents.

L'essai sera réalisé en conformité avec les réglementations nationales et internationales pertinentes, notamment les directives éthiques internationales du CIOMS pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, la déclaration d'Helsinki (principes éthiques pour la recherche médicale impliquant des sujets humains), le protocole de Nagoya et la charte éthique de l'ANRS pour la recherche dans les pays en développement.

Assurance

Le sponsor de l'essai souscrit une police d'assurance responsabilité civile couvrant tout dommage résultant directement de la participation à l'essai. Le promoteur Inserm-ANRS souscrit un contrat d'assurance responsabilité civile auprès de Beah: Office Européen des Assurances Hospitalières conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique. Une copie du certificat d'assurance est jointe à l'annexe A3. De plus, toute modification entraînant une modification des termes du contrat d'assurance fera l'objet d'une mise à jour du contrat et du certificat et annexée au protocole.

13.1.6 Protection des données et confidentialité

Toutes les données collectées sur les patients seront strictement confidentielles et codées. Seules les personnes mandatées par le promoteur et impliquées dans la gestion de l'étude et les autorités sanitaires peuvent accéder aux

dossiers médicaux des patients afin de vérifier l'exactitude des données collectées. Afin de respecter la confidentialité des patients, chaque sujet se verra attribuer un code.

Pour la composante 1 : les réponses aux questions ne permettront pas l'identification de la mère ou l'enfant. Un numéro d'entrée dans l'étude sera attribué à chaque participante automatiquement par le logiciel REDCap. Ce numéro sera séquentiel et incrémenté selon l'arrivée de cette dernière. Ce numéro est unique à la composante 1 et ne sera pas réutilisé dans la composante 2.

Exemple : | _ | _ | _ | - | _ | _ | _ |

Site number-Participant number

Pour la composante 2 et 3:

Toutes les informations recueillies sur les personnes se prêtant à l'étude resteront strictement confidentielles et codées.

Seules les personnes mandatées par le promoteur, impliquées dans l'étude et des représentants des autorités de santé peuvent avoir accès aux dossiers médicaux des patients pour vérifier la qualité des données recueillies.

Afin de respecter la confidentialité des participants, chacun se verra attribuer un code d'identification lors de la signature du consentement de la Composante 2&3.

Format du code utilisé pour la Composante 2 : | _ | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ | (Code site – numéro séquentiel et lettre)

Seul le code du sujet sera indiqué dans le formulaire CRF. Les données de l'essai seront enregistrées et gérées électroniquement à l'INSERM UMR 1058, Montpellier, France et à l'unité de pharmacovigilance ANRS. L'Inserm-ANRS déclare à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) que la gestion des données est conforme aux exigences de la loi modifiée n° 78-17 du 6 janvier 1978 - loi 2018-493 - du 20 juin 2018 relative à l'information technologie, fichiers et libertés civiles. L'investigateur doit mettre à la disposition des personnes ayant accès à ces documents et données (personnes mandatées par le promoteur pour le contrôle et l'audit de la qualité) les documents et données individuels strictement nécessaires au suivi, au contrôle de la qualité (y compris le suivi) et à l'audit de l'essai autorité judiciaire). Toute personne ayant accès aux données, y compris l'investigateur, est soumise au secret professionnel.

13.1.7 Traitement des données et tenue des registres

La collecte des données est de la responsabilité du personnel du site de l'essai clinique, sous la supervision de l'investigateur du site. Il incombe à l'investigateur de garantir l'exactitude, l'exhaustivité, la lisibilité et la véracité des données déclarées. Les données enregistrées dans l'eCRF dérivées des documents source doivent être cohérentes avec les données enregistrées sur les documents source.

Les données seront entrées dans le système **Research Electronic Data Capture**, logiciel REDCap. REDCap est un système EDC développé par l'Université de Vanderbilt qui est conforme à 21 CFR Part 11, un système de capture de données fourni par le centre de coordination de données INSERM UMR 1058, Montpellier, France. REDCap est validé pour répondre aux exigences de sécurité, de qualité et de surveillance des données conformément aux directives BPC ICH. De plus, REDCap a une conception facile à utiliser et à une adaptabilité spécifique et répond aux normes de collecte de données conformes à la HIPAA. Le système de données comprend une protection par mot de passe et des contrôles de qualité internes, tels que des vérifications de écarts automatiques, pour identifier les données qui semblent incohérentes, incomplètes ou inexacts. Le gestionnaire de données mettra en œuvre des contrôles de test et de vérification intégrés pour garantir l'exhaustivité, la cohérence et la fiabilité des données. Tous les audits seront approuvés par les investigateurs, l'équipe d'étude et le statisticien avant la programmation. Chaque opération effectuée dans REDCap est suivie par une trace de vérification et peut être facilement trouvée au niveau du projet.

13.1.8 Visites de Monitoring

Le monitoring du site clinique est effectué pour s'assurer que les droits et le bien-être des participants à l'essai sont respectés, que les données déclarées sont exactes, complètes et vérifiables, et que la conduite de l'essai est

conforme au protocole/amendement actuellement approuvé, aux ICH BPC et aux exigences réglementaires applicables.

- Le suivi de cette étude sera effectué par des moniteurs formés aux BPC avec des connaissances thérapeutiques étendues.
- Le monitoring sera effectué sur place par des moniteurs ou assistants de recherche clinique de l'étude. Cependant, le monitoring centralisé sera également assuré par le Centre de Méthodologie et de Gestion (par exemple, Data Manager).
- Les détails du monitoring du site clinique sont documentés dans un plan de monitoring. Le plan de monitoring décrit en détail qui effectuera le monitoring, à quelle fréquence le monitoring sera effectué, le niveau de surveillance et le circuit des rapports de monitorings.

Au minimum, le moniteur visitera régulièrement chaque site d'essai pendant toute la durée de l'essai, y compris la configuration, la mise en œuvre et la fin de l'essai. Lors de ces visites, le moniteur sera en charge de ce qui suit, selon le plan de monitoring:

- Vérifier que l'essai est mené conformément au protocole, aux SOP et aux bonnes pratiques cliniques
- Établir et maintenir à jour le classeur investigateur
- Vérifier que le processus de consentement éclairé a été respecté pour chaque patient
- Surveiller la conformité avec le protocole d'essai, les SOP et les bonnes pratiques cliniques, y compris les critères d'éligibilité et la notification des EIG;
- Effectuer la vérification des données source conformément au plan de monitoring
- Effectuer SDV sur les données d'essai clés identifiées dans le plan de monitoring. A minima
 - Pour la composante 1 en Zambie : un suivi à 100% dans chaque site sur le consentement éclairé lors de la première semaine d'inclusion. Ensuite, un échantillon de 10 à 20 % est contrôlé lors de chaque visite de suivi. En cas de déviation majeure constatée dans un consentement du processus de la composante 1, les dix consentements éclairés suivants après la visite de suivi où la déviation a été identifiée seront vérifiés.
 - 100% des données réglementaires : consentement éclairé et événements indésirables sérieux
 - Pour la composante 2/3 : 100% des données clés et biothèque (à définir dans le plan de monitoring)
- Vérifier que l'intimité et que la confidentialité est respectée
- Contrôler que les formulaires de notification des EIG ont été correctement déclarés et transmis au service de pharmacovigilance Inserm-ANRS et à l'équipe d'étude concernée, et que les autres formulaires de notification d'événement ont été remplis en temps voulu
- Surveiller la gestion des médicaments
- Surveiller la gestion des échantillons sanguin et biobanque
- Surveiller la mise en œuvre des contrôles qualité et la gestion de la qualité des évaluations en laboratoire
- Suivre et contribuer à la mise en œuvre et à la résolution des actions correctives / préventives.

Font parties des visites de monitoring:

- Une visite d'initiation sera effectuée dans chaque site avant de commencer l'inclusion
- Une visite de clôture doit avoir lieu dans chacun des centres qui comprend au moins un participant.

Des visites de co-monitoring seront effectuées par le chef de projet pour s'assurer que les pratiques de monitoring sont appliquées de manière cohérente sur tous les sites participants et que les moniteurs respectent les BPC.

13.1.9 Assurance qualité et contrôle qualité

Chaque site clinique assurera la gestion interne de la qualité de la conduite de l'étude, la collecte, la documentation et l'achèvement des données et des échantillons biologiques. Des procédures de contrôle qualité seront mises en œuvre en commençant par le système de saisie des données et des vérifications du contrôle qualité des données qui seront effectuées sur la base de données seront générées. Toute donnée manquante ou anomalie de données sera communiquée au (x) site (s) pour clarification / résolution.

À la suite de l'écriture des procédures opératoires normalisées (SOP), les moniteurs vérifieront que l'essai clinique est mené, que les données sont générées et que les échantillons biologiques sont collectés, documentés (enregistrés) et déclarés conformément au protocole, Conférence internationale sur l'harmonisation des bonnes pratiques cliniques (ICH BPC) et les exigences réglementaires applicables (par exemple, Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), Bonnes pratiques de fabrication (BPF)).

Le site d'investigation fournira un accès direct à tous les sites liés aux essais, aux sources de données / documents et aux rapports à des fins de surveillance et d'audit par le promoteur et d'inspection par les autorités locales et réglementaires. En d'autres termes, un accès direct aux données et documents sources sera mis à disposition pour la surveillance, les audits, le comité d'examen institutionnel / le comité d'éthique indépendant et les inspections réglementaires.

13.1.10 Utilisation future des échantillons et des données biologiques stockés

Echantillons biologiques stockés

Avec l'approbation du participant et tel qu'approuvé par les comités d'éthiques institutionnels et CE locaux, les échantillons de sang séché (DBS) étiquetés avec un numéro d'étude unique du participant seront expédiés au dépôt d'échantillons biologiques INSERM UMR 1058, Montpellier, France pour un stockage à long terme (15 ans après la fin de l'étude) et analyse future (pour la caractérisation de la résistance au VIH, **les recherches sur la genotoxicité mitochondriale en Zambie...** le cas échéant). Les cartes DBS seront stockées à -20 ° C. Des échantillons de lait maternel seront stockés en Zambie mais ils peuvent être expédiés en France si les analyses futures nécessitent une technologie non disponible en Zambie (**réservoir VIH et microchimerisme**). Les échantillons de lait maternel seront conservés jusqu'à 15 ans après la fin de l'étude. Les investigateurs veilleront à ce que les échantillons biologiques ne soient pas éliminés ou retirés des sites d'essai sans notification préalable et approbation du promoteur ou de son représentant.

Les données collectées pour cette étude seront analysées et stockées au Centre de Coordination des Données de l'INSERM UMR 1058, Montpellier, France pendant 15 ans après la fin de l'étude. Une fois l'étude terminée, les données anonymisées et archivées seront transmises et stockées au centre de coordination des données de l'INSERM UMR 1058, Montpellier, France.

Toute utilisation des échantillons biologiques et / ou des données de l'étude pour des analyses pour d'autres études non répertoriées dans le protocole doit être approuvée par les investigateurs coordinateurs de l'étude, le conseil scientifique (SAB) et le promoteur. Ces études devraient recevoir l'approbation des autorités nationales d'éthique et de réglementation de chaque pays où elles seront menées. Après la dissolution du conseil scientifique, l'utilisation des données sera soumise à la responsabilité de l'ANRS et des investigateurs coordinateurs.

13.1.11 Audit et Inspection

Le promoteur peut demander à tout moment à un auditeur indépendant d'auditer l'essai.

Les autorités sanitaires nationales peuvent demander à tout moment à un inspecteur indépendant d'inspecter l'essai.

Tous les audits seront approuvés par le promoteur, les investigateurs coordinateurs, l'équipe d'étude et le statisticien avant la programmation.

13.1.12 Conservation des dossiers d'étude

Il s'agit d'un essai de produits expérimentaux approuvés. Les documents essentiels à l'étude seront conservés pendant au moins quinze (15) ans après la fin de l'essai, sous la responsabilité de chaque investigateur et du promoteur. Ces documents doivent cependant être conservés pendant une période plus longue, si la réglementation locale l'exige. Aucun dossier ne sera détruit sans le consentement écrit du promoteur, le cas échéant. Il est de la responsabilité du promoteur d'informer l'investigateur lorsque ces documents n'ont plus besoin d'être conservés. Les investigateurs veilleront à ce que les dossiers d'essais ne soient pas éliminés ou retirés des sites d'essai sans notification préalable et approbation du promoteur ou de son représentant. Chaque investigateur conservera une copie papier du trial master file (TMF) contenant tous les documents d'étude (protocole, ICF / PIS, CRF, assurance, approbations IRB, journaux de délégation de tâches sur site, CV des membres de l'équipe, justificatifs de formation, etc.) La liste des documents d'étude essentiels sera détaillée dans le manuel d'étude et examinée avec les moniteurs de l'étude tout au long de l'étude.

13.1.13 Déviation au protocole

Une déviation au protocole est toute non-conformité au protocole d'essai clinique, à la Conférence internationale sur l'harmonisation des bonnes pratiques cliniques (ICH BPC) ou aux exigences de l'étude. La non-conformité peut être de la part du participant, de l'investigateur ou du personnel du site d'étude. En raison des écarts, des actions correctives doivent être développées par le site et mises en œuvre rapidement.

Ces pratiques sont cohérentes avec ICH BPC:

- 4.5 Conformité au protocole, sections 4.5.1, 4.5.2 et 4.5.3
- 5.1 Assurance qualité et contrôle qualité, section 5.1.1
- 5.20 Non-conformité, sections 5.20.1 et 5.20.2

L'investigateur / l'institution doit mener l'essai conformément au protocole approuvé par le promoteur et qui a reçu l'approbation / l'avis favorable du comité d'examen indépendant ou du comité d'éthique et des autorités réglementaires, le cas échéant. L'investigateur ne doit pas mettre en œuvre de dérogation ou de modification du protocole, sauf si cela est nécessaire pour éliminer un ou des dangers immédiats pour les participants à l'essai, ou lorsque le ou les changements impliquent uniquement des aspects logistiques ou administratifs de l'essai (par exemple, changement de moniteur (s), changement de numéro (s) de téléphone.

Le chercheur principal, ou la personne désignée par le chercheur principal, doit documenter et informer l'équipe d'étude de tout écart par rapport au protocole approuvé via le «Formulaire de déviation du protocole» dans l'eCRF à l'aide de REDCap. L'équipe d'étude doit informer immédiatement le promoteur en cas d'écart majeur et réglementaire le comité scientifique de tout écart de protocole.

Les déviations au protocole seront classifiées comme MAJEURES ou MINEURES :

- **Les déviations majeures** au protocole sont des conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter, ou portent, atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien être des participants ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les déviations majeures au protocole seront immédiatement notifiées par l'investigateur (ou personne déléguée) dans les 48 heures à l'équipe de l'étude et au Comité d'Ethique. Elles seront aussi rapportées par l'investigateur (ou personne déléguée) dans le dossier source et à l'équipe de l'étude via l'eCRF.
- **Les déviations mineures** (ou non-conformités mineures) au protocole sont tout à fait admissibles dans le cadre de la gestion des circonstances non prévues dans le protocole. Il s'agit de déviations n'entraînant pas d'augmentation du risque minimal et ne doivent pas être rapportées au Comité d'Ethique. Elles seront rapportées par l'investigateur (ou personne déléguée) dans le dossier source et à l'équipe de l'étude via le eCRF.

De plus amples détails sur la gestion et la définition des écarts de protocole seront inclus dans le plan de projet et le plan d'analyse statistique (SAP).

15 ROLES CLES ET GOUVERNANCE DE L'ETUDE

15.1 CONSEIL SCIENTIFIQUE

14.1.1 Composition

Il est composé des personnes suivantes: investigateurs coordonnateurs, membres du comité de pilotage de l'essai: le méthodologiste, statisticien, coordonnateurs de laboratoire, chef de projet, associations de patients, experts en épidémiologie, virologie, gynécologie, pédiatrie et santé familiale, chefs de projet de chaque CMG, un représentant du promoteur et un représentant du service de pharmacovigilance de l'ANRS. Le conseiller éthique sera invité aux réunions du comité scientifique en tant que membre sans droit de vote. L'EDCTP sera invité à y assister.

14.1.2 Fréquence des réunions

Le comité scientifique se réunit avant l'ouverture des sites cliniques et au moins deux (2) fois par an jusqu'à la fin de la recherche. Une réunion extraordinaire peut, à tout moment, être convoquée par décision du président du comité scientifique à la demande du promoteur ou d'un ou plusieurs membres.

14.1.3 Rôle

Le Conseil Scientifique de la recherche a pour mission de veiller au bon déroulement de la recherche

- Il s'assure régulièrement de la bonne marche de la recherche et du respect du protocole, notamment en ce qui concerne la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
- Il assure l'information de l'ensemble des investigateurs et autres participants de la recherche,
- Il assure le suivi scientifique de la recherche : maintien de la pertinence des questions de recherche de la recherche et de la validité des méthodes mises en œuvre pour y répondre,
- Il veille à l'application des règles d'accès aux données de la recherche et de communication et publication de ses résultats,
- Il maintient un lien permanent avec le promoteur, le Comité de surveillance indépendant et les investigateurs.
- Il valide le plan de communication
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de la recherche, notamment :
 - Les mesures permettant de faciliter le recrutement dans la recherche,
 - Les amendements au protocole avant leur présentation au EC,
 - Les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'essai,

Après chaque réunion, un compte rendu de séance, signé par le président du comité scientifique de l'essai, sera envoyé aux membres du comité scientifique selon les SOPs de l'ANRS. Selon les besoins et l'étape du projet, le comité indépendant et le conseiller en éthique seront invités sur une base ad hoc. La personne en charge de l'étude à EDTCP est également invitée à assister en tant qu'observateur.

15.2 COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE (EQUIVALENT DU DSMB)

14.1.4 Composition

Il est composé des personnes suivantes: un épidémiologiste, un pédiatre, un virologue, un biostatisticien, un expert en santé et en famille de reproduction.

14.1.5 Fréquence des réunions

Le comité de surveillance indépendant se réunira avant le début des inclusions et deux fois par an jusqu'à la fin de l'essai. Le promoteur, le comité scientifique de l'essai ou le comité de surveillance indépendant peuvent demander d'augmenter la fréquence de ces réunions. La première réunion peut avoir lieu conjointement avec le comité scientifique.

14.1.6 Rôle

Ce comité a un rôle consultatif pour l'investigateur coordonnateur et le Conseil Scientifique. Il surveille les principales mesures des résultats d'innocuité et d'efficacité et la conduite globale de l'essai, dans le but de protéger la sécurité et les intérêts des participants à l'essai. Ses membres fourniront des conseils généraux sur l'avancement de l'essai, y compris le taux d'inclusions, la qualité du suivi, le taux global d'événements indésirables liés au médicament, les changements de marqueurs biologiques, l'incidence globale des critères de jugement principaux et la nombre de sujets nécessaires. Il sera chargé d'examiner les données concernant les résultats cliniques et les échecs virologiques et d'informer le comité scientifique de l'essai de toutes les décisions qu'il doit prendre pour poursuivre ou interrompre l'essai, telles que:

- Arrêt prématuré de la recherche (pour toxicité ou parce que la recherche n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;
- Modifications substantielles du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de la recherche, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;

Le comité indépendant aura accès, lors de sa mise en œuvre, aux données globales de sécurité et d'efficacité, ainsi qu'à toute information justifiant tout changement affectant le déroulement de l'essai. Il peut demander une analyse statistique intermédiaire. Pendant l'essai, le comité peut être appelé à délibérer sur des questions relatives à l'intégrité scientifique et éthique de l'essai, après accord du comité scientifique de l'essai, ou à l'initiative des investigateurs coordinateurs, du CMG coordinateur ou d'autres participants à l'essai. Le comité indépendant fournira un rapport écrit officiel, contenant son avis, au comité scientifique de l'essai et au promoteur après chaque réunion.

En raison de l'utilisation d'un régime de PrEP différent dans le bras d'intervention de celui recommandé dans les nouvelles directives nationales zambiennes, le DSMB agira en tant que comité d'adjudication des événements cliniques en Zambie. Les rapports trimestriels sur la transmission du VIH et les EIG dans les deux bras en Zambie seront analysés par le DSMB à partir de juillet 2020.

15.3 COMITÉ DE PILOTAGE

14.1.7 Composition

L'étude PROMISE-EPI est dirigée par l'Investigateur Coordinateur, Prof. Philippe Van de Perre, et divisée en 6 Work Packages. Les leaders de chaque « Work Package » sont listés ci-dessous. Le comité de pilotage de l'essai est composé du promoteur, des chefs de chaque « work package » et des membres de l'équipe nommés par ces responsables.

Investigator Coordinators

Pr. Philippe Van de Perre, Dr Paulin Fao, Dr. Chipepo Kankasa	
UMR 1058 " Pathogenesis and Control of Chronic Infections" INSERM - Université Montpellier – EFS	
Inserm ADR Languedoc-Roussillon 60, rue de Navacelles 34394 Montpellier Cedex 5	
Phone: +33(0)4 34 35 91 11	
p-van_de_perre@chu-montpellier.fr	
Work Packages de l'étude	
Description du Work Package	Responsable du Work Package
WP[1] Coordination et gestion du projet (y compris la gestion du comité de pilotage, du comité scientifique et du comité indépendant)	Pr. Philippe Van de Perre
WP[2] Essai Clinique, traitement, soin et soutien au Burkina Faso	Dr. Paulin Fao
WP[3] Essai Clinique, traitement, soin et soutien en Zambie	Dr. Chipepo Kankasa
WP[4] Aspects biologiques	Dr. Jean-Pierre Molès
WP[5] Data management & analyses statistiques	Prof. Nicolas Nagot
WP[6] Communication, dissémination, capacité	Prof. Thorkild Tylleskär

14.1.8 Fréquence des réunions

Des réunions régulières de l'équipe du projet permettent de suivre l'avancement de la recherche. Les participants du comité de pilotage communiqueront fréquemment et auront des réunions téléphoniques de groupe mensuels réguliers ou selon les besoins de l'étude.

14.1.9 Rôle

Le comité de pilotage est l'organe de coordination de l'étude, pour tous les aspects scientifiques et administratifs. Il sera responsable de la conduite de l'étude. Il enverra des rapports techniques au sponsor, aux comités d'éthique et aux organismes de réglementation, et des rapports financiers au sponsor. Les réunions du comité de pilotage recevront et fourniront des commentaires à l'EDCTP, au comité scientifique, au comité indépendant et au groupe consultatif communautaire en diffusant l'ordre du jour et les compte-rendu de réunions par courrier électronique et via le site Web. De plus, le comité scientifique et le comité indépendant tiendront également des réunions périodiques (décrites ci-dessus). Les éléments d'action de ces réunions seront suivis et mis en œuvre avec le soutien de l'équipe de gestion de projet (WP1).

15.4 GROUPE CONSULTATIF COMMUNAUTAIRE

Les groupes consultatifs communautaires (GCC) au Burkina Faso et en Zambie conseilleront le comité scientifique et le comité directeur des essais sur les perspectives communautaires. Ce groupe sera composé de membres bénévoles de la communauté identifiés par le biais d'organisations non gouvernementales travaillant dans le domaine du VIH-1 et d'organisations civiques. Le but de ce groupe est de fournir des conseils et des idées aux investigateurs concernant les attitudes, les perceptions et les comportements de la communauté qui pourraient influencer la mise en œuvre ou le résultat de l'essai. En particulier, le GCC jouera un rôle important en offrant un soutien par les pairs à la population qui est plus susceptible d'être perdue de vue que d'autres, comme les femmes plus jeunes et celles qui commencent tout juste le TARV. Le rôle du GCC est purement consultatif. Ce n'est pas un organe de décision et,

en tant que tel, il n'a pas de droit de veto. Cependant, les conseils donnés par le GCC sont généralement bien informés et utiles à l'essai. Le GCC agira également comme une structure de communication entre la communauté qui comprend les participants et les investigateurs pour donner leur avis sur les préoccupations des participants et communiquer des messages clés sur l'étude. Les membres du GCC se réuniront régulièrement et recevront des honoraires pour leur temps passé.

15.5 CONSEILLE INDEPENDANT EN ETHIQUE (CIE).

Conseiller indépendant en éthique (CIE). Le CIE devrait: évaluer les buts, les objectifs et la méthodologie de l'étude; avoir un aperçu des opérations tout au long de l'étude; Fournir des directives claires sur les dilemmes éthiques; Encourager la divulgation des questions et des problèmes; Encourager la transparence; le CIE doit rendre compte directement à l'EDCTP afin de garantir son indépendance. Les rapports à l'EDCTP doivent comprendre: une référence o l'objectif / tâche / problème concerné; Les actions et décisions convenues; Prochaines étapes.

16 POLITIQUE DE PUBLICATION ET DE PARTAGE DE DONNEES ET D'ÉCHANTILLONS

Cette étude sera menée conformément aux politiques et réglementations de publication et de partage de données et d'échantillons suivantes: Toutes les présentations ou publications orales ou écrites des résultats de l'essai doivent être préalablement approuvées par les investigateurs coordinateurs et le comité scientifique de l'essai. La communication des principaux résultats suivra la déclaration CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Les présentations ou publications orales ou écrites mentionneront "cette recherche fait partie du programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne (subvention NUMÉRO RIA2016MC-1617 - PROMISE-EPI", le numéro de référence de l'essai et l'acronyme (ANRS 12397 PROMISE-EPI), le nom de tous les chercheurs qui ont inscrit ou suivi des patients dans l'essai et la composition des membres du comité scientifique de l'essai. Les présentations ou publications orales ou écrites mentionneront "cette recherche est **promue par l'Inserm-ANRS**". Le comité scientifique de l'essai sera seul compétent pour décider de la mention de toute autre personne dans les publications relatives à l'essai, s'il l'estime justifié. Le comité scientifique validera le plan de publication.

Toutes les données de recherche et tous les échantillons collectés seront sous la responsabilité du CMG et des investigateurs coordinateurs. En cas de demande par d'autres équipes de recherche d'utiliser les résultats obtenus lors de la recherche et / ou d'utiliser des échantillons stockés, ces équipes rédigeront une proposition et la transmettront aux principaux chercheurs, au comité scientifique et aux comités d'éthique pour approbation. Après la dissolution du comité scientifique, les données et échantillons seront sous la responsabilité de l'ANRS et des investigateurs coordinateurs. En cas de demande par d'autres équipes de recherche d'utiliser les résultats obtenus lors de la recherche et / ou d'utiliser des échantillons stockés, ces équipes rédigeront une proposition et la transmettront à l'ANRS, qui prendra une décision en accord avec les investigateurs coordinateurs et les comités d'éthique. Les détails du protocole sont accessibles via Clinical Trials.gov (identifiant: NCT03870438). De plus, cela sera développé dans le plan de diffusion et d'exploitation qui sera publié sur le site Web du projet (travaux en cours - <https://promise.w.uib.no/projects-studies-trials/>)

Dans le cas d'études auxiliaires, les résultats de ces études ne peuvent être publiés qu'avec l'accord de l'investigateur coordinateur et du comité scientifique de l'essai, et uniquement après publication des résultats de l'étude principale à citer (ANRS 12397 PROMISE-EPI). Les résumés ou la publication des résultats des études complémentaires réalisées sur la base de données biologiques ou d'échantillons de l'ANRS 12397 PROMISE-EPI doivent IMPÉRATIVEMENT être soumis à l'Inserm-ANRS, le promoteur de l'essai, avant la soumission.

14.2 POLITIQUE DE CONFLIT D'INTÉRÊT

L'indépendance de cette étude vis-à-vis de toute influence réelle ou perçue, telle que par l'industrie pharmaceutique, est critique. Par conséquent, tout conflit d'intérêts réel des personnes qui ont un rôle dans la conception, la conduite, l'analyse, la publication ou tout autre aspect de cet essai sera divulgué et géré. En outre, les personnes qui ont un conflit d'intérêts perçu seront tenues de gérer ces conflits d'une manière appropriée à leur participation à la conception et à la conduite de cette étude. La direction de l'étude, en collaboration avec le promoteur, a établi des politiques et des procédures pour que tous les membres du groupe d'étude divulguent tous les conflits d'intérêts et établira un mécanisme pour la gestion de toutes les dualités signalées.

17 REFERENCES

1. Abrams EJ; Langwenya N; Gachuhi A; Zerbe A; Hlophe T; Mthethwa-Hleta S; Nuwagaba-Biribonwoha H; Sahabo R; Okello V; Myer L: Impact of Option B+ on ART Uptake and Retention in Swaziland: A Stepped-Wedge Trial. Abstract 34. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2016, Boston, Massachusetts.
2. Andrews CD, Heneine W. Cabotegravir long-acting for HIV-1 prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10: 258-263.
3. Ceffa S, Luhanga R, Andreatti M, Brambilla D, Erba F, Jere H, Mancinelli S, Giuliano M, Palombi L, Marazzi MC. Comparison of the Cepheid GeneXpert and Abbott M2000 HIV-1 real time molecular assays for monitoring HIV-1 viral load and detecting HIV-1 infection. *J Virol Method* 2016; 229: 35-39.
4. Cortez JM Jr, Quintero R, Moss JA, Beliveau M, Smith TJ, Baum MM. Pharmacokinetics of injectable, long-acting nevirapine for HIV prophylaxis in breastfeeding infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 59-66.
5. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, Leroy V, Simonon A, Cartoux M, Combe P, Ouangré A, Ramon R, Ky-Zerbo O, Montcho C, Salamon R, Rouzioux C, Van de Perre P, Mandelbrot L for the Ditrane study group. Six month efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine in reducing vertical transmission of HIV in breast-fed children. A double-blind placebo controlled multicentre trial, ANRS 049a, Côte d'Ivoire and Burkina Faso. *Lancet* 1999; 353: 786-92.
6. Dryden-Peterson, S., Shapiro, R.L., Hughes, M.D., Powis, K., Ogwu, A., Moffat, C., Moyo, S., Makhema, J., Essex, M., Lockman, S., 2011. Increased risk of severe infant anemia after exposure to maternal HAART, Botswana. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 56, 428–436
7. Flexner CW. Long-acting antiretroviral therapy: a shot in the dark or a paradigm shift? Abstract 0147. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017, Seattle, Washington.
8. Fogel J, Li Q, Taha TE, Hoover DR, Kumwenda NI, Mofenson LM, Kumwenda JJ, Fowler MG, Thigpen MC, Eshleman SH: Initiation of antiretroviral treatment in women after delivery can induce multiclass drug resistance in breastfeeding HIV-infected infants. *Clin Infect Dis* 2011, 52: 1069-1076.
9. Foissac F, Blume J, Tréluyer JM, Tylleskär T, Kankasa C, Meda N, Tumwine JK, Singata-Madliki M, Harper K, Illamola SM, Bouazza N, Nagot N, Van de Perre P, Blanche S, Hirt D; ANRS 12174 Trial Group. Are Prophylactic and Therapeutic Target Concentrations Different? The Case of Lopinavir/ritonavir or Lamivudine Administered to Infants for the Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission during Breastfeeding. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01869-16.
10. Gourlay A, Birdthistlel , Mburu G, Iorpenda K, Wringe A. Barriers and facilitating factors to the uptake of antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society* 2013; 16: 18588.
11. Husereau D, Drummond M, Petro S, Cars well C, Mother D, Greenberg D, Augusto ski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Med* 2013; 11: 80.
12. Jani I, Meggi B, Loquiha O, Tobaiwa O, Mudenyanga C, Mutsaka D, Mabunda N, Vubil A, Vojnov L, Peter T. Effect of point-of-care testing on antiretroviral therapy initiation rates in infants. Abstract 26. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017, Seattle, Washington.

13. Kesho Bora Study Group. Triple-antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breastfeeding compared to AZT/sdNVP prophylaxis to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: the Kesho Bora randomized controlled clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 171-80.
14. Kuhn L, Technau K, Strehlau R, Shiao S, Patel F, Sherman GG, Tiemessen C, Aldrovandi GM, Coovadia A, Abrams EJ. Treatment of acute HIV infection in neonates. Abstract 27. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017, Seattle, Washington.
15. Kumwenda, N.I., Hoover, D.R., Mofenson, L.M., Thigpen, M.C., Kafulafula, G., Li, Q., Mipando, L., Nkanaunena, K., Mebrahtu, T., Bulterys, M., Fowler, M.G., Taha, T.E., 2008. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N. Engl. J. Med.* 359, 119–129.
16. Lidstrom J, Guyon AB, Musonda RM, Owor M, Onyango-Makubi C, Church JD: Multi-class resistance arises frequently in HIV-infected breastfeeding infants whose mothers initiate HAART postpartum In: 17th conference on retroviruses and opportunistic infections. San Fransisco; 2010.
17. MacPherson, P., et al (2015) 'Service delivery interventions to improve adolescents' linkage, retention and adherence to antiretroviral therapy and HIV care' *Tropical Medical International Health*, 2015 Aug; 20(8): 1015–1032
18. Maman D, Huerga H, Mukuil, Chilima B, Kirubi B , Van Cutsem G, Masiku C, SzumilinE, Ellman T, Etard JF. Most breastfeeding women with high viral load are still undiagnosed in sub Saharan Africa. Abstract 32. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015, Seattle, Washington.
19. Maman D, Zeh C, Mukui I, Kirubi B, Masson S, Opolo V, Szumilin E, Riche B, Etard JF. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; 29: 1557-65.
20. Manigart O, Crepin M, Leroy V, Meda N, Valea D, Janoff EN, Rouet F, Dequae-Merchadoux L, Dabis F, Rouzioux C, Van de Perre P; Diminution de la Transmission Mere-Enfant Study Group. Effect of perinatal zidovudine prophylaxis on the evolution of cell-free HIV-1 RNA in breast milk and on postnatal transmission. *J Infect Dis* 2004; 190: 1422-1428.
21. Mofenson LM. State of the Art in Prevention of Mother-to-Child Transmission. 2nd Workshop on Prevention Trials in Infants Born to HIV-Positive Mothers; February 5-7, 2017, Maputo Mozambique.
22. Mwapasa V, Pro G, Chinkhumba J, Mukaka M, Kobayashi E, Stuart A, Gunda A, Joseph J, Sugandhi N, Chimbwandira FM, Eliya M. Mother-infant pair clinic and SMS messaging as innovative strategies for improving access to and retention in eMTCT care and Option B+ in Malawi: a cluster randomized control trial (the PRIME study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 Suppl 2: S120-4.
23. Myer L, Phillips T, Zerbe A, Brittain K, Le Roux SM, Remien R, Mellins CA, McIntyre JA, Abrams EJ, for the Maternal-Child Health-Antiretroviral Therapy (MCH-ART) study. Integration of postnatal services improves MCH and ART outcomes: a randomized trial. Abstract 24. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017, Seattle, Washington.
24. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, Mwiya M, Kwagala M, Traore H, Sunday A, Singata M, Siuluta C, Some E, Rutagwera D, Neboua D, Ndeezi G, Jackson D, Maréchal V, Neveu D, Engebretsen IM, Lombard C, Blanche S, Sommerfelt H, Rekacewicz C, Tylleskär T, Van de Perre P, for the ANRS 12174 Trial Group. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir–ritonavir versus lamivudine to

prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 566-73.

25. Oyeledun B, Oronsaye F, Oyelade T, Becquet R, Odoh D, Anyaïke C, Ogirima F, Ameh B, Ajibola A, Osibo B, Imarhiagbe C, Abutu I; Lafiyan Jikin Mata Study Team. Increasing retention in care of HIV-positive women in PMTCT services through continuous quality improvement-breakthrough (CQI-BTS) series in primary and secondary health care facilities in Nigeria: a cluster randomized controlled trial. *The Lafiyan Jikin Mata Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 Suppl 2: S125-31.
26. Palombi L, Pirillo MF, Marchei E, Jere H, Sagno JB, Luhanga R, Floridia M, Andreotti M, Galluzzo CM, Pichini S, Mwenda R, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Liotta G, Giuliano M. Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the Option B-Plus approach in Malawi. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1027-30.
27. Payne HA, Watters S, Hsiao M, Callard R, Babiker A, Cotton MF, Otwombe K, Violari A, Gibb DM, Klein NJ. Early and sustained virological suppression limits HIV proviral DNA reservoir: CHER evidence. Abstract 35. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015, Seattle, Washington.
28. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M, Jr., Chun TW, Strain M, Richman D, Luzuriaga K: Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 2013, 369:1828-1835.
29. Reimers P, Israel-Ballard K, Spies L, Tanser F, Thior I, Scott Gordon W, Coutsooudis A. A Protocol for a Cluster Randomized Trial on the Effect of a "feeding buddy" Programme on adherence to the Prevention of Mother-To-Child-Transmission Guidelines in a Rural Area of KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72 Suppl 2: S130-136.
30. Rollins N, Little K, Mzolo S, Horwood C, Newell M-L. Surveillance of mother-to-child transmission prevention Programmes at immunization clinics: the case for universal screening. *AIDS* 2007; 21: 1341–1347.
31. Rollins N, Mzolo S, Moodley T, Esterhuizen T, van Rooyen H. Universal HIV testing of infants at immunization clinics: an acceptable and feasible approach for early infant diagnosis in high HIV prevalence settings. *AIDS* 2009; 23: 1851–1857.
32. Rollins N, Mahy M, Becquet R, Kuhn L, Creek T, Mofenson L. estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex Transm Infect* 2012; 88: i44-i51.
33. Rollins N, Becquet R, Orne-Gliemann J, Phiri S, Hayashi C, Baller A, Shaffer N; INSPIRE Team. Defining and analyzing retention-in-care among pregnant and breastfeeding HIV-infected women: unpacking the data to interpret and improve PMTCT outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 Suppl 2: S150-6.
34. Rollins NC, Essajee SM, Bellare N, Doherty M, Hirschschall GO. Improving Retention in Care Among Pregnant Women and Mothers Living With HIV: Lessons From INSPIRE and Implications for Future WHO Guidance and Monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75 Suppl 2(2):S111-S114.
35. Rosenberg NE, van Lettow M, Tweya H, Kapito-Tembo A, Bourdon CM, Cataldo F, Chiwaula L, Sampathkumar V, Trapence C, Kayoyo V, Kasende F, Kaunda B, Speight C, Schouten E, Eliya M, Hosseinipour M, Phiri S; PURE Malawi Consortium. Improving PMTCT uptake and retention services through novel approaches in peer-based family-supported care in the clinic and community: a 3-arm cluster randomized trial (PURE Malawi). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 Suppl 2: S114-9.

36. Shapiro RL, Rossi S, Ogwu A, Moss M, Leidner J, Moffat C, Lockman S, Moyo S, Makhema J, Essex M, Capparelli E: Therapeutic levels of lopinavir in late pregnancy and abacavir passage into breast milk in the Mma Bana Study, Botswana. *Antiviral therapy* 2013, 18:585-590.
37. Sinunu MA, Schouten EJ, Wadonda-Kabondo N, Kajawo E, Eliya M, Moyo K, Chimbwandira F, Strunin L, Kellerman SE. Evaluating the impact of prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi through immunization clinic-based surveillance. *PLoS One* 2014; 9: e100741.
38. STOP AIDS (2016) 'Adolescents and young people and HIV'.
39. Technau KG, Kuhn L, Coovadia A, Murnane PM, Sherman G. Xpert HIV-1 point-of-care test for neonatal diagnosis of HIV in the birth testing Programme of a maternity hospital: A field evaluation study. *Lancet HIV* 2017; 4:e442–e448
40. Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, Chimbwandira F, Chirwa Z, Ng'ambi W, Bakali A, Phiri S, Myer L, Valeri F, Zwahlen M, Wandeler G, Keiser O; Ministry of Health in Malawi and IeDEA Southern Africa. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ('Option B+') in Malawi. *AIDS* 2014; 28: 589-98.
41. Tylleskär T, Jackson D, Meda M, Engebretsen IMS, Chopra M, Diallo HA, Doherty T, Ekström EC, Fadnes LT, Goga A, Kankasa C, Klungsøyr JI, Lombard C, Nankabirwa V, Nankunda JK, Van de Perre P, Sanders D, Shanmugam R, Sommerfelt H, Wamani H, Tumwine JK, MD, and the PROMISE-EBF study group. Exclusive breastfeeding promotion by peer counsellors in Sub-Saharan Africa: results from the PROMISE-EBF multi-centre cluster-randomised behavioural intervention trial. *Lancet* 2011; 378: 420-427.
42. UNAIDS, 2013. 'Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013'
43. UNAIDS, 2015. Progress Report on the Global Plan. Toward the Elimination of New HIV Infections among Children and Keeping their Mothers Alive.
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2774_2015ProgressReport_GlobalPlan_en.pdf
44. UNAIDS, 2017. United Nations Children's Fund and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Step Up the Pace: Towards an AIDS-free generation in West and Central Africa, UNICEF West and Central Africa Regional Office and UNAIDS Regional Support Team for West and Central Africa, Dakar, 2017.
45. Van de Perre P, Rubbo PA, Viljoen J, Nagot N, Tylleskär T, Lepage P, Vendrell JP, Tuillon E. HIV-1 reservoirs in breast milk and Translational Challenges in Eliminating HIV-1 transmission through breastfeeding. *Sci Transl Med* 2012; 4: 143sr3.
46. Van de Perre P, Tylleskar T, Delfraissy JF and Nagot N. Evidence-based public health policies: the case of the prevention of mother-to-child HIV transmission. *Brit Med J* 2013, 346: f3763.
47. Van de Perre P, Meda N, Tylleskär T, Tumwine J, Nagot N, Kankasa C. Why are infants exposed to HIV by breastfeeding deprived from PrEP? *Brit Med J* 2017; in press.
48. Van de Perre Philippe, Kankasa Chipepo, Nagot Nicolas, Meda Nicolas, Tumwine James K, Coutoudis Anna et al. Pre-exposure prophylaxis for infants exposed to HIV through breast feeding *BMJ* 2017; 356 :j1053
49. Van't Klooster G, Hoeben E, Borghys H, Looszova A, Bouche MP, van Velsen F, Baert L, Pharmacokinetics and disposition of rilpivirine (TMC278) nanosuspension as a longacting injectable antiretroviral formulation. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010; 54: 2042–2050.

50. World Health Organisation. WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Second edition 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf
51. World Health Organisation. Global Guidance on Criteria and Processes for Validation: Elimination of mother to-child transmission of HIV and syphilis. June 2014. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/emtct-validation-guidance/en/>
52. WHO UNICEF. Guideline Updates on HIV and Infant Feeding. 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246260/1/9789241549707-eng.pdf>
53. Zachary D, Mwenge L, Muyoyeta M, Shanaube K, Schaap A, Bond V, Kosloff B, de Haas P, Ayles H. Field comparison of OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 antibody test and two blood-based rapid HIV antibody tests in Zambia. BMC Infect Dis 2012; 12: 183.
54. Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, Lwamba HM, Okonji J, Anyango E, Bondo P, Masaba R, Fowler MG, Nkengasong JN, Thigpen MC, Thomas T: HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis. PLoS medicine 2011, 8:e1000430.

18 ANNEXES

1- Étude ancillaire sciences sociales

MINISTERE DE LA SANTE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR, DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION

COMITE D'ETHIQUE POUR
LA RECHERCHE EN SANTE

BURKINA FASO

Unité – Progrès – Justice

DELIBERATION N° 2020-5-090

1. TITRE DE LA RECHERCHE

« ANRS 12397 PROMISE-EPI : Prévention de la transmission VIH-1 mère-enfant : évaluation du programme et intervention de rattrapage innovante basée sur le programme élargi de vaccination ».

2. REFERENCE DU PROTOCOLE

Version 4.0_28oct2019

3. DOCUMENTATION

Protocole de recherche
Copie reçu de paiement

4. REFERENCE DU DEMANDEUR

INSP – CENTRE MURAZ

Investigateur principal : Dr Paulin FAO, MD, MPH

5. SITE DE LA RECHERCHE

Burkina Faso

6. DATE DE LA DELIBERATION

06 mai 2020

7. ELEMENTS EXAMINES

- Conception scientifique et conduite de la recherche ;
- Soins et protection des participants à la recherche ;
- Protection de la confidentialité des données du participant à la recherche ;
- Processus de consentement éclairé ;
- Budget de la recherche ;
- CVs

8. OBSERVATIONS

- certains Cvs ne sont pas à jour tels que celui de Nicolas Nagot qui date du 16 août 2017.
- la copie de l'assurance n'est pas jointe.

9. MEMBRES AYANT SIEGE

- Dr Séni KOUANDA ;
- Dr Germaine MINOUNGOU/COMPAORE;
- Mr Mathias SAM;
- Dr. Maminata TRAORE
- Dr S. Pierre YAMEOGO
- Dr Fla KOUETA
- Dr Clotaire NANGA

10. AVIS DU COMITE

Favorable

11. RESERVES

12. RECOMMANDATIONS

Avis favorable sous réserve d'envoyer les éléments manquants au comité avant le démarrage des activités.

Ouagadougou, le 06 mai 2020

Le Rapporteur



Dr Maminata TRAORE/COULIBALY

Le Président



Pr. Séni KOUANDA, Directeur de recherche
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques



Agence Nationale de Régulation
Pharmaceutique

N°2020 09731 /MS/SG/ANRP/DHEC/MIK

Ouagadougou, le 17 AOUT 2020

La Directrice Générale
Présidente du Comité technique d'examen
des demandes d'autorisation d'essais cliniques

A

ANRS-INSERM

Promoteur de l'étude

Représenté par Dr FAO Paulin

Tel : 00 226 70 35 39 41

Objet : Suite réservée aux dossiers
d'essais cliniques en cours d'évaluation

Monsieur le Promoteur,

Suite à votre demande d'autorisation d'essais cliniques ci-dessous référencé, soumis à l'ANRP le 3 juillet 2020, je vous informe que conformément à la procédure en vigueur, votre dossier devrait être examiné en session extraordinaire dans un délai de un (1) mois.

« Prévention de la transmission VIH-1mère enfant: évaluation du programme et intervention de rattrapage innovante basée sur le programme élargi de vaccination (ANRS1297 PROMISE-EPI)»

Selon l'article n°8 de l'arrêté n°2010-292 portant conditions d'octroi des autorisations d'essai clinique, le ministère de la santé dispose de 90 jours pour la notification de la décision d'octroi, d'ajournement ou de refus de l'autorisation d'essai clinique. Passé ce délai l'autorisation est réputée accordée.

Néanmoins, vous devez notifier à l'ANRP du début de votre étude. Par ailleurs, dès la tenue de la session, vous devrez vous conformer aux recommandations issues de ladite session.

Dans l'assurance de votre compréhension, veuillez agréer, **Monsieur le Promoteur**, l'expression de ma parfaite collaboration.

Pièce jointe :

- Programmation annuelle

Ampliations :

- Archive/Chrono



Dr Aminata P. NACOULMA

MINISTERE DE LA SANTE,
DE L'HYGIENE PUBLIQUE
ET DU BIEN-ETRE

BURKINA FASO

Unité - Progrès - Justice

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR, DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION

COMITE D'ETHIQUE POUR LA
RECHERCHE EN SANTE

N° 2022 000070 /MS/MESRSI/CERS

Ouagadougou, le

14 AVR 2022

Le Président

Au

Dr Paulin FAO
Investigateur Principal
Centre Muraz

Monsieur l'investigateur principal,

Nous accusons réception de votre **Amendement au protocole du projet « ANRS 12397 PROMISE-EPI prévention de la transmission VIH-1 mère-enfant : évaluation du programme et intervention de rattrapage innovante et réactive basée sur le programme élargi de vaccination » version 5.0 du 28 aout 2020**

Après examen du document, le comité en sa session ordinaire du 06 avril 2022 estime que l'amendement apporté au protocole ne remet pas en cause la poursuite des travaux.

Veillez recevoir, **Monsieur**, mes sincères salutations.


Pr Fla **KOUETA**

