

ANRS 168 MONOGEST**Essai pilote d'une prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1 par allègement thérapeutique sans inhibiteur nucléos(t)idique**

Promoteur	Inserm-ANRS		
Nombre de centres	29 pôles hospitaliers en France (infectieux, maternité, pédiatrie)		
Début des inclusions	juin 2016		
Equipe de coordination			
Investigateur coordonnateur	L. Mandelbrot (Hôpital Louis Mourier, Colombes)		
Infectiologie	R. Tubiana (Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris)		
Virologie	V. Avettand-Fenoel (Hôpital Necker, Paris)		
Pharmacologie	G. Peytavin (Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris)		
Pédiatrie	P. Frange (Hôpital Necker, Paris)		
Méthodologie, statistique	J. Warszawski (CESP INSERM U 1018- Le Kremlin Bicêtre)		
Chef de projets	I. Fournier (SC10-US19, Villejuif)		
Objectifs	<p><u>Principal</u> : Estimer la proportion de femmes accouchant avec une PCR ARN VIH-1 (charge virale (CV)) <50 copies/mL sous monothérapie de DRV/r maintenue jusqu'à l'accouchement.</p> <p><u>Secondaires</u> : Estimer la proportion de femmes ayant une CV <50 copies/mL à l'accouchement en intention de traiter ; Estimer la proportion de changements de traitement pour inefficacité virologique ; Estimer la proportion de changements de traitement pour intolérance ; Estimer la proportion de changements de traitement pour une autre cause ; Décrire la tolérance clinique et biologique pour la mère, le déroulement de la grossesse et la tolérance clinique et biologique pour le nouveau-né ; Identifier les facteurs associés à l'échec éventuel de la stratégie, et notamment les caractéristiques maternelles initiales (incluant le niveau d'ADN VIH-1 dans les PBMC à l'inclusion) et l'histoire thérapeutique avant la grossesse.</p>		
Méthodologie	Essai pilote de phase II à un bras, en ouvert, multicentrique		
Durée de l'essai	Inclusions : 18 mois – Suivi par patient : 10 mois pour la mère et 6 mois pour l'enfant		
Sujets à inclure	<p>Femme enceinte, de moins de 15 semaines d'aménorrhée à la préinclusion ; Age \geq 18 ans ; Infection par le VIH-1 documentée par une sérologie et/ou un dosage de l'ARN VIH plasmatique ; Traitement en cours comportant au moins 2 antirétroviraux, quels qu'ils soient ; Traitement bien toléré avec succès virologique depuis au moins 12 mois, défini par une CV < 50 copies/mL. Un blip (CV \geq 50 mais < 400 copies/mL de façon transitoire) ne sera pas considéré comme un critère de non inclusion, s'il est suivi de 2 contrôles successifs de CV < 50 copies/mL à au moins un mois d'intervalle avant l'inclusion ; CV < 50 copies/mL à la préinclusion ; Nombre de lymphocytes CD4 \geq 250/mm³ et nadir des CD4 \geq 200/mm³ ; Consentement libre, éclairé et écrit, signé par la patiente et l'investigateur ; Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.</p> <p>Critères d'inclusion pour le traitement et le suivi de l'enfant prévu par l'essai : Mère incluse dans l'essai ; Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le/les titulaires de l'autorité parentale et l'investigateur pour le traitement prophylactique prévu pour l'enfant et les prélèvements biologiques</p>		
Traitement	<p>Pour la mère : darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg 2 fois par 24h (DRV/r) en monothérapie.</p> <p>Si la patiente débute sa grossesse avec un traitement comportant le DRV/r, elle passera directement à J0 au traitement de l'essai DRV/r en monothérapie. Si la patiente débute sa grossesse avec un traitement ne comportant pas de DRV/r, la tolérance sera évaluée pendant 2 semaines sous forme de trithérapie DRV/r 600mg/100mg deux fois par jour (en remplacement du 3^{ème} agent), associé aux INTI du traitement initial. Si la tolérance clinique au DRV/r, notamment digestive, est satisfaisante après 2 semaines, les INTI seront arrêtés.</p> <p>Pour les femmes qui présenteraient une intolérance pendant cette phase, le traitement sera laissé au choix de l'investigateur mais la patiente sera suivie dans le cadre de l'essai.</p> <p>Pour l'enfant : névirapine une fois par jour pendant 14 jours, à dose fixe adaptée au poids de naissance, soit 15 mg/j pour un poids \geq 2.5 kg ; 10 mg/j pour un poids \geq 2 et <2.5 kg, 2 mg/kg/jour (calculé sur le poids de naissance) en cas de poids < 2 kg quel que soit le terme (Recommandations OMS 2013)</p>		
Critères d'évaluation	<p><u>Principal</u> : Proportion de succès virologique, défini par une CV maternelle < 50 copies/mL à l'accouchement sous monothérapie de DRV/r, sans changement de traitement pour échec virologique. L'échec sera défini par une CV \geq 50 copies/mL à l'accouchement et/ou un changement de traitement antirétroviral pendant la grossesse en raison d'une CV \geq 50 copies/mL.</p> <p>– <u>Secondaires</u> : Proportion de femmes ayant une CV < 50 copies/mL à l'accouchement en intention de traiter ; Proportion de changement de traitement pour inefficacité (définie comme une CV \geq 50 copies/mL à 2 contrôles successifs) ; Proportion de changement de traitement pour intolérance / toxicité ; Proportion de changement de traitement sans motif virologique ou de tolérance ; Facteurs à l'inclusion et à l'accouchement potentiellement associés à un changement de stratégie pour inefficacité : taux d'ADN VIH-1 dans les PBMC, taux de CD4, nadir des CD4, durée d'indélectabilité avant la grossesse, complications obstétricales, observance, Proportion d'issues de grossesse défavorables (taux de prématurité, pertes fœtales, hypotrophie, Apgar bas, malformations), et moyennes et médianes de paramètres biologiques de tolérance chez l'enfant (examens hématologiques et biochimiques) ; Proportion d'interruption de la NVP postnatale avant 2 semaines de vie et motifs ; Diagnostic d'infection VIH chez l'enfant : un cas éventuel de transmission mère-enfant serait considéré comme un événement indésirable grave (EIG) et analysé immédiatement.</p>		
Sujets inclus / espérés	0/120.		
Dernière version du protocole	version 2.0 du 14/12/2015		
Pour information	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Laurent Mandelbrot Hôpital Louis Mourier 178 rue des Renouillers 92701 Colombes Tél. : +33 (0)1 47 60 63 39 laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr</td> <td style="vertical-align: top;">Isabelle Fournier Inserm SC10-US019 16 avenue Paul Vaillant Couturier 94800 Villejuif Tél. : +33 (0)1 45 59 51 68 isabelle.fournier@inserm.fr</td> </tr> </table>	Laurent Mandelbrot Hôpital Louis Mourier 178 rue des Renouillers 92701 Colombes Tél. : +33 (0)1 47 60 63 39 laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr	Isabelle Fournier Inserm SC10-US019 16 avenue Paul Vaillant Couturier 94800 Villejuif Tél. : +33 (0)1 45 59 51 68 isabelle.fournier@inserm.fr
Laurent Mandelbrot Hôpital Louis Mourier 178 rue des Renouillers 92701 Colombes Tél. : +33 (0)1 47 60 63 39 laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr	Isabelle Fournier Inserm SC10-US019 16 avenue Paul Vaillant Couturier 94800 Villejuif Tél. : +33 (0)1 45 59 51 68 isabelle.fournier@inserm.fr		