

Observatoire national du suivi de l'allaitement maternel au sein chez les mères vivant avec le
VIH en France - LACTAVIH

PROCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Version N°2.1 du 07/03/2025
Code projet AP-HP : APHP240181

Investigateur Coordonnateur (Responsable scientifique / Responsable de la mise en œuvre) :

Prénom NOM : Laurent MANDELBROT
Service : Gynécologie-Obstétrique
Hôpital : Louis Mourier
Coordonnées : laurent.mandelbrot@aphp.fr

Responsable scientifique :

Prénom NOM : Sarah TUBIANA
Service : Centre de Ressources Biologiques
Hôpital : Bichat
Coordonnées : sarah.tubiana@aphp.fr

Promoteur (Responsable du traitement) : AP-HP et par délégation :

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris cedex 10

Structure chargée du suivi de la recherche : Unité de Recherche Clinique Paris Nord Secteur Ouest
(URC PNSO)

Adresse : 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France
Réfèrent projet : Maëlle COUPEZ maelle.coupez@aphp.fr
Coordination projets : Isabelle HOFFMANN isabelle.hoffmann@aphp.fr
Coordination médicale : Cornélia HOUNKONNOU cornelia.hounkonnou@aphp.fr

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

**Page de signature
d'un protocole de recherche n'impliquant pas la personne humaine**

Titre : Observatoire national du suivi de l'allaitement maternel au sein chez les mères allaitantes vivant avec le VIH en France - LACTAVIIH

Version N° 2.1 du 07/03/2025

Code projet APHP : APHP240181

Investigateur coordonnateur

Titre Prénom Nom : Pr Laurent MANDELBROT Date :/...../.....
Service : Gynécologie-Obstétrique Signature :
Hôpital : Louis Mourier
Ville : Colombes

Promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Date :/...../.....
Délégation à la Recherche Clinique et à Signature :
l'Innovation
Hôpital Saint Louis
75010 PARIS

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

TABLE DES MATIÈRES

<u>RESUME</u>	4
<u>Liste des abréviations</u>	7
<u>Liste des illustrations</u>	8
<u>1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES RELATIVES AU DOMAINE CONCERNE</u>	9
<u>1.2. DESCRIPTION DU OU DES ELEMENTS SUR LESQUELS PORTE LA RECHERCHE</u>	10
<u>1.3. RESULTATS ATTENDUS ET PERSPECTIVES / HYPOTHESES/ JUSTIFICATION DE L'INTERET PUBLIC</u>	12
2. OBJECTIFS	12
<u>2.1. OBJECTIF PRINCIPAL</u>	12
<u>2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES</u>	12
3. METHODE ET POPULATION	13
<u>3.1. TYPE D'ÉTUDE</u>	13
<u>3.2. POPULATION D'ÉTUDE</u>	13
<u>3.3. CRITÈRES DE JUGEMENT</u>	13
<u>3.4. MÉTHODOLOGIE</u>	14
<u>3.5. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE</u>	15
<u>3.6. PÉRIODE DE L'ÉTUDE</u>	20
<u>3.7. SOURCES DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL</u>	20
4. ASPECTS STATISTIQUES	21
<u>4.1. JUSTIFICATION STATISTIQUE DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON</u>	21
<u>4.2. DESCRIPTION DES MÉTHODES STATISTIQUES</u>	21
5. GESTION DES DONNEES	22
<u>5.1. MODALITÉS DE RECUEIL DES DONNÉES</u>	22
<u>5.2. CIRCUIT DES DONNEES ET METHODE DE PROTECTION DE LEUR CONFIDENTIALITE</u>	23
<u>5.3. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES</u>	25
6. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX	25
<u>6.1. RÔLE DU PROMOTEUR</u>	25
<u>6.2. MODALITES D'INFORMATION DE LA POPULATION CONCERNEE</u>	25
<u>6.3. DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUE ET LIBERTE</u>	26
<u>6.4. DEMANDE D'AVIS AU COMITE D'ETHIQUE</u>	26
<u>6.5. RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR VIS-A-VIS DU PROMOTEUR</u>	26
<u>6.6. RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE</u>	26
7. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	27
8. DIRECTION DE L'ETUDE	27
<u>8.1. UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE PARIS NORD SECTEUR OUEST (URC PNSO)</u>	27
<u>8.2. EQUIPE DE LAURENT MANDELBROT</u>	27
<u>8.3. COMITÉ DE PILOTAGE</u>	27
<u>8.4. CONSEIL SCIENTIFIQUE</u>	28
9. BIBLIOGRAPHIE	29
10. ADDENDA	30
<u>10.1. LISTE DES VARIABLES</u>	30
<u>10.2. SUPPORTS UTILISES POUR LE RECUEIL DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL</u>	31
<u>10.3. LISTE DES EQUIPES ASSOCIEES A LA RECHERCHE</u>	31

RESUME

Titre <i>(le titre de votre étude sera rendu public)</i>		Observatoire national du suivi de l'allaitement maternel au sein chez les mères vivant avec le VIH en France
ACRONYME <i>(le titre de votre étude sera rendu public)</i>		LACTAVIH
Equipe(s) projet	Nombre d'équipes associées à l'étude, recherche ou évaluation* :	2
	Nom, titre et fonction du responsable de l'équipe coordinatrice :	Pr Laurent MANDELBROT Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Université de Paris, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France
Contexte de l'étude, recherche ou évaluation		La diffusion des futures recommandations d'experts sur l'allaitement maternel au sein montre l'importance de s'assurer que l'ouverture à l'allaitement maternel au sein dans le contexte VIH n'entraîne pas une recrudescence de transmissions mère-enfant postnatales en France.
Objectifs principal et secondaires		<p><u>Objectif principal :</u> Evaluer la sécurité de l'allaitement maternel au sein de mères allaitantes vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Décrire le nombre annuel de nouveaux cas d'allaitement maternel au sein de mères allaitantes vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM ; 2) Décrire les caractéristiques des mères allaitantes vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM ; 3) Décrire les cas d'échappement virologique et de pertes de vue chez les mères allaitantes vivant avec le VIH ; 4) Décrire les caractéristiques cliniques et immuno-virologiques des mères allaitantes en cas d'infection du nourrisson
Préciser en quelques lignes la justification d'intérêt public de l'étude, la recherche ou l'évaluation		Les résultats obtenus grâce à cet observatoire auront un impact tangible sur la prise en charge des enfants nés de mère vivant avec le VIH. Ces résultats permettront aussi d'optimiser les politiques de santé en matière de prise en charge dans le domaine du VIH

Type d'étude (cohorte rétrospective, cas témoin...)	Observatoire national basé sur données de soins
Population concernée (critères d'inclusion et de non inclusion)	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> Mère vivant avec le VIH Allaitement maternel au sein
	<p><u>Critères de non inclusion</u> :</p> Opposition à participer à l'étude
Taille de la population d'étude	1000-1500 femmes allaitantes vivant avec le VIH en 3 ans
Information des participants	<p><u>Information individuelle ou collective</u> :</p> <p>Information collective pour les praticiens : Une communication large et répétée sera faite auprès des différentes sociétés savantes des professionnels de santé et associations en relation avec des femmes vivant avec le VIH, et via le site de l'ANRS MIE</p> <p>Information individuelle pour les patientes : La femme vivant avec le VIH sera informée par le praticien, une note d'information leur sera remise</p>
Origine des données de santé à caractère personnel (source(s) utilisées)	<ul style="list-style-type: none"> - Comptes-rendus d'hospitalisation - Dossiers médicaux
Mode de recueil des données à caractère personnel (papier, électronique...) et lieu d'hébergement de la base de données**	Le recueil des données à caractère personnel se fera sur une plateforme sécurisée certifiée HDS. Les données seront ensuite pseudonymisées et reportées par un technicien d'études cliniques centralisé dans un eCRF hébergé au sein de l'URC PNSO.
Méthode et critères d'appariement le cas échéant	NA
Circuit des données à caractère personnel et modalité de protection de leur confidentialité***	Les données du dossier médical seront recueillies sur un fiche de déclaration qui sera téléversé sur une plateforme certifiée HDS. Les données seront ensuite pseudonymisées et transcrites, par un TEC centralisé, dans un eCRF hébergé à l'URC PNSO.
Principales variables et méthode d'analyse des données	<p>Nombre annuel de nouveaux cas d'allaitement maternel au sein</p> <p>Description des caractéristiques des mères allaitantes vivant avec le VIH</p> <p>Proportion de survenue d'échappement virologique et de pertes de vue chez les femmes allaitantes vivant avec le VIH</p> <p>Description des caractéristiques cliniques et immuno-virologiques des mères allaitantes vivant avec le VIH en cas d'infection du nourrisson.</p>

	Un diagramme de flux permettra de rendre compte de la population d'analyse.
Calendrier et organisation de l'étude, recherche ou évaluation****	<ul style="list-style-type: none"> - Durée prévue de la déclaration des cas dans l'observatoire : 3 ans - Durée de participation à l'observatoire : durée de l'allaitement maternel au sein + 3 mois post-sevrage de l'allaitement maternel au sein - Fin de l'observatoire : 45 mois à compter de la date de la première déclaration de cas d'allaitement maternel au sein de l'observatoire

* Détailler dans le protocole, pour chaque équipe, le nom et fonction des personnes participant à l'étude

** Joindre le cas échéant en fin de protocole le(s) support(s) utilisé(s) pour le recueil des données à caractère personnel

*** Attribution d'un code individuel : préciser la structure alphanumérique du code (par exemple : nom du centre numéro d'ordre), utilisation d'une ou plusieurs tables de correspondance (conservation dans les centres investigateurs ou centralisation), localisation de ces tables et durée de conservation..., sécurisation des échanges.

**** Si plusieurs équipes sont associées à l'étude, recherche ou évaluation, précisez le rôle de chacune.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMS : Allaitement maternel au sein
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ARV : Antirétroviraux
CMG : Centre de méthodologie et de gestion
CPP : Comité de protection des personnes
CRH : Compte-rendu d'hospitalisation
CV : Charge virale
DEBRC : Département d'Epidémiologie Biostatistique et Recherche Clinique
DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
DROM-COM : Départements et Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer
eCRF: electronic Case Report Form
HDS : Hébergeur des Données de Santé
PrEP : Pre-Exposure Prophylaxis
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
TARV : Traitement antirétroviral
TasP : Treatment as Prevention
TEC : Technicien d'études cliniques
URC PNSO : Unité de Recherche Clinique Paris Nord Secteur Ouest
VIROPREG : Grossesse et infections virales : impact sur la femme enceinte et l'enfant. Etude de cohorte prospective nationale

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Circuit intégral de l'observatoire sur l'allaitement maternel en contexte VIH.....	17
Figure 2: Circuit des données dans l'observatoire	24
Tableau 1: Eléments spécifiques de LACTAVIIH ET VIROPREG	11
Tableau 2: Synthèse de la déclaration et du suivi des cas d'allaitement maternel au sein (AMS) dans l'observatoire	18

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

1.1. Etat actuel des connaissances relatives au domaine concerné

Jusqu'à présent, en France, comme dans la plupart des pays à ressources élevées, l'allaitement maternel au sein (AMS) était contre-indiqué en cas d'infection maternelle par le VIH, malgré les nombreux bénéfices de l'allaitement, cela en raison du risque bien documenté de transmission postnatale.

Cette contre-indication est actuellement rediscutée dans le contexte du Treatment as Prevention (TasP) avec l'obtention d'une charge virale indétectable au long cours chez la majorité des femmes sous traitement ARV [1] et de la Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). Les recommandations suisses envisagent depuis 2018 l'option d'un allaitement maternel lorsque les conditions sont favorables [2]. D'autres recommandations internationales (USA, Grande Bretagne) préconisent l'allaitement artificiel, mais proposent un accompagnement des femmes qui optent néanmoins pour l'allaitement maternel au sein [3]. Il est envisagé pour les futures recommandations d'experts françaises, qui seront rendues publiques début 2024, de proposer un accompagnement et un suivi dans un cadre défini des femmes qui choisiront d'allaiter. Dans l'attente de nouvelles recommandations, les cliniciens et associations signalent qu'un nombre croissant de femmes allaitent. Or, il n'y a aucun outil de surveillance à l'heure actuelle.

En l'absence de traitement antirétroviral chez la mère ou l'enfant, l'AMS comporte un risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant qui est cumulatif pendant toute la durée de l'allaitement ; ce risque est élevé en l'absence de traitement antirétroviral ou de mauvais contrôle de la charge virale maternelle. Lorsque la mère prend un traitement antirétroviral, avec une charge virale contrôlée pendant la grossesse et l'allaitement au sein, le risque de transmission mère-enfant est très faible ; on ne peut toutefois pas affirmer un risque nul faute de données suffisantes à ce jour [4]. La persistance sous traitement antirétroviral efficace de VIH dans le lait (surtout cellules infectées) est décrite.

Chez les mères ayant débuté un traitement antirétroviral pendant la grossesse, deux méta-analyses [5,6] estiment le risque de transmission post-natale chez les enfants à 0.2% par mois d'allaitement.

Plusieurs essais randomisés ont démontré l'efficacité du traitement antirétroviral maternel (TasP), ainsi que de la PrEP chez l'enfant [6]. Aucun essai publié à ce jour n'a combiné la TasP et la PrEP.

Il n'y a pas de données publiées permettant de connaître le risque de transmission par le lait d'une femme en situation de succès virologique au long cours, car il n'y a pas de grande étude de cohorte de mères ayant une charge virale VIH constamment indétectable. Dans des études en Afrique, seuls quelques cas de transmission postnatale ont été décrits chez des enfants dont les mères étaient sous TARV en succès virologique, toutefois il n'était pas documenté que la charge virale était indétectable au moment de la transmission. Il y a très peu de données publiées issues de pays à ressources élevées à ce jour (décembre 2023) : 20 enfants allaités en Suisse, 72 aux USA et Canada, 13 en Italie, 2 en Belgique, 30 en Allemagne. Dans ces différentes séries, il n'y a pas eu de cas de transmission mais les effectifs sont trop faibles pour valider statistiquement l'hypothèse d'une absence de transmission résiduelle.

1.2. Description du ou des éléments sur lesquels porte la recherche

Nous proposons la mise en place du premier observatoire national français de suivi des cas d'AMS de mères vivant avec le VIH. Les futures recommandations d'experts françaises en cours d'élaboration (coordonnées par le P Delobel, chapitre coordonné par L. Mandelbrot), devraient élargir l'AMS aux femmes vivant avec le VIH sous certaines conditions et dans un cadre défini pour les femmes qui choisiront d'allaiter. L'ouverture des recommandations nécessitera de mettre en place une surveillance des cas afin de s'assurer de la sécurité de l'AMS des mères allaitantes vivant avec le VIH-1/VIH-2. Actuellement, aucune étude mère-enfant nationale française n'a pour objectif l'évaluation des cas d'AMS. Les nouvelles recommandations de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/recommandations_vih_grossesse_22_mai_2024.pdf) prévoient un renforcement des modalités de suivi post-natals de la mère vivant avec le VIH et du nouveau-né en cas d'allaitement au sein.

La mise en place d'une future cohorte mère-enfant qui prendra la suite de la cohorte EPF : Enquête Périnatale Française est en cours. En effet, la cohorte EPF étudiait la transmission mère-enfant du VIH avec une fin des inclusions qui a eu lieu en juin 2022. La future cohorte VIROPREG « Grossesse et infections virales : impact sur la femme enceinte et l'enfant. Etude de cohorte prospective nationale », à promotion ANRS MIE, se basera sur l'expérience de la cohorte EPF avec une actualisation des objectifs scientifiques sur le VIH, sur l'évaluation de nouvelles pratiques comme l'allaitement maternel au sein chez les femmes vivant avec le VIH et une extension à d'autres infections virales survenant pendant la grossesse. Cependant, VIROPREG privilégiera la représentativité des centres plutôt que leur exhaustivité sur le territoire national.

Dans ces conditions, nous avons jugé nécessaire la mise en place d'un système permettant un recueil exhaustif de tous les cas d'AMS chez les mères allaitantes vivant avec le VIH. Pour répondre à ce besoin, nous proposons l'initiation d'un observatoire s'appuyant sur un mode de déclaration simplifiée des cas d'AMS par les praticiens sur le territoire national via une plateforme certifiée sécurisée. L'organisation de cet observatoire tient compte de la charge de travail des cliniciens, de la disparité des ressources de personnel recherche sur le territoire national et de l'impact environnemental. Les données et informations transmises par les professionnels de santé déclarants via une plateforme sécurisée seront enregistrées et traitées de façon centralisée par du personnel de recherche habilité du Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG) de l'hôpital Bichat.

Liens entre LACTAVIH et VIROPREG

L'observatoire LACTAVIH et la cohorte VIROPREG sont deux études dont les objectifs scientifiques et la méthodologie diffèrent mais qui apporteront des informations complémentaires. Le tableau ci-dessous recense les spécificités de ces deux études incluant les avantages de LACTAVIH par rapport à VIROPREG pour l'étude de la sécurité de l'allaitement maternel au sein de FVVIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM.

Tableau 1: Eléments spécifiques de LACTAVIIH ET VIROPREG

LACTAVIIH	VIROPREG
Exhaustivité : Tous les centres prenant en charge les FVVIH souhaitant allaiter (en métropole ou dans les DROM-COM) pour étudier la sécurité de l'AMS des FVVIH	Inclusion exclusivement des cas d'AMS dans les centres participant à la cohorte VIROPREG (environ 20 centres) pour décrire les pratiques en termes d'allaitement maternel et étudier les marqueurs virologiques dans le lait maternel (objectif 2ndaire)
Tout professionnel de santé en contact avec une FVVIH souhaitant allaiter déclarera le cas d'AMS	Investigateurs des centres participants à VIROPREG feront les inclusions
Collecte de données cliniques simples justifiant le recueil d'une non-opposition de la patiente	Collecte de données cliniques et de prélèvements pour une évaluation approfondie des cas d'AMS nécessitant le recueil du consentement éclairé signé de la patiente
Déclaration simplifiée des cas d'AMS par les praticiens via une plateforme sécurisée avec une charge de travail minimale pour les praticiens faisant la déclaration des cas d'AMS	Inclusion des patientes lors d'une visite physique avec un personnel d'aide à l'investigation clinique supplémentaire nécessaire dans les centres
Observatoire basé sur des données de soins	Etude nécessitant un suivi prospectif avec recueil de données spécifiques pour la recherche (administration de questionnaires et réalisation de prélèvements pharmacologiques, virologiques)

Connexions envisagées entre LACTAVIIH et VIROPREG

Les deux études seront complémentaires. Il y aura la possibilité d'une co-inclusion des FVVIH dans VIROPREG et LACTAVIIH avec

- Une information claire et précise des deux études par les équipes auprès des FVVIH
- La nécessité pour l'investigateur de faire de façon simultanée la déclaration du cas d'allaitement sur la plateforme sécurisée pour l'observatoire LACTAVIIH et l'inclusion dans le module allaitement de VIROPREG
- La possibilité que le TEC centralisé de LACTAVIIH ait des informations de suivi complémentaires d'une patiente de VIROPREG si les coordonnées d'un investigateur de VIROPREG sont renseignées dans LACTAVIIH

1.3. Résultats attendus et perspectives / Hypothèses/ Justification de l'intérêt public

Cet observatoire permettra d'obtenir des informations exhaustives sur la sécurité de l'AMS pratiquée par des mères vivant avec le VIH sur tout le territoire national. Ces informations sont très attendues par les cliniciens (pédiatres, infectiologues, obstétriciens, sages-femmes), les professionnels paramédicaux qui assurent le suivi, les associations de patients et par les femmes directement concernées.

Les résultats obtenus grâce à cet observatoire auront un impact tangible sur la prise en charge des enfants nés de mère vivant avec le VIH. Ces résultats permettront ainsi d'optimiser les politiques de santé en matière de prise en charge dans le domaine du VIH.

Par ailleurs, l'utilisation d'un système national de surveillance simplifié pour détecter les cas d'AMS sur tout le territoire français permettra d'avoir :

- Une description des cas de transmission mère-enfant suite à la pratique de l'AMS en France
- Une analyse, sur le plan national, des caractéristiques des mères allaitantes et vivant avec le VIH et des potentiels enfants infectés suite à l'AMS en contexte VIH en France.

De plus, cet observatoire pourrait permettre des collaborations internationales avec des acteurs scientifiques travaillant sur la même thématique.

Hypothèses de travail

Un observatoire national avec un recueil exhaustif des cas d'AMS pratiqué par des mères allaitantes vivant avec le VIH permettrait de détecter une éventuelle recrudescence des transmissions post-natales mère-enfant en France ou de conforter l'hypothèse de la sécurité de cet AMS dans des conditions optimales de succès virologique et de prophylaxie.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

Evaluer la sécurité de l'allaitement maternel au sein de mères allaitantes vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM.

2.2. Objectifs secondaires

- 5) Décrire le nombre annuel de nouveaux cas d'allaitement maternel au sein de mères allaitantes vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM ;
- 6) Décrire les caractéristiques des mères allaitantes vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les DROM-COM ;
- 7) Décrire les cas d'échappement virologique et de pertes de vue chez les mères allaitantes vivant avec le VIH ;
- 8) Décrire les caractéristiques cliniques et immuno- virologiques des mères allaitantes en cas d'infection du nourrisson

3. METHODE ET POPULATION

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'un observatoire national visant l'exhaustivité du recueil des cas d'allaitement maternel au sein d'enfants nés de mère allaitante vivant avec le VIH en France.

3.2. Population d'étude

La population d'intérêt concerne toute mère allaitante vivant avec le VIH résidant en France métropolitaine et dans les départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer (DROM-COM).

➤ Critères d'inclusion

- Mère vivant avec le VIH (VIH-1 ou VIH-2)
- pratiquant un allaitement maternel au sein ;

➤ Critère de non inclusion

- Opposition à participer à l'étude

3.3. Critères de jugement

En rapport avec les objectifs de l'étude, les critères de jugement sont les suivants :

3.3.1. Critère de jugement/d'évaluation principal

La sécurité de l'allaitement maternel au sein sera évaluée par la survenue d'une infection par le VIH de l'enfant né de mère allaitante vivant avec le VIH. L'infection par le VIH via l'allaitement sera définie chez l'enfant pendant la période d'allaitement ou dans les 3 mois après le sevrage complet de l'allaitement maternel au sein, ceci en l'absence de transmission mère-enfant pendant la grossesse ou l'accouchement (PCR ARN et/ou ADN VIH positive à la naissance).

3.3.2. Critères de jugement secondaires

- 1) Nombre annuel de nouveaux cas d'allaitement maternel au sein d'enfants nés de mère allaitantes vivant avec le VIH ;
- 2) Caractéristiques des mères allaitantes vivant avec le VIH (pays de naissance, âge, lieu d'accouchement, parité, traitement antirétroviral à l'accouchement, charge virale à l'accouchement et pendant l'allaitement, ...) ;
- 3) Proportion de survenue d'échappement virologique et de pertes de vue chez les femmes allaitantes vivant avec le VIH ;
- 4) Caractéristiques cliniques (âge, parité, terme, lieu et mode d'accouchement, traitement antirétroviral à l'accouchement) et immuno-virologiques (scénario optimal dans les 6 derniers

mois de grossesse (oui/non), charge virale à l'accouchement et pendant l'allaitement) des mères allaitantes vivant avec le VIH en cas d'infection du nourrisson.

3.4. Méthodologie

Il s'agit d'un observatoire national visant l'exhaustivité du recueil des cas d'allaitement maternel au sein d'enfants nés de mères allaitantes vivant avec le VIH en France. Tous les praticiens exerçant dans les hôpitaux/centres du territoire national, recevant des femmes vivant avec le VIH et souhaitant pratiquer l'AMS seront invités à participer à l'observatoire. Le recensement des cas sera effectué via une déclaration simplifiée des cas d'AMS par les professionnels de santé prenant en charge des mères allaitantes vivant avec le VIH.

A l'occasion du séjour d'accouchement ou lors d'une consultation de suivi en post-partum d'une mère allaitante vivant avec le VIH, le professionnel de santé, ayant vérifié au préalable la non-opposition de la patiente et remis la note d'information, déclarera le cas d'allaitement maternel au sein via une plateforme sécurisée respectant la conformité au RGPD. Une fiche de déclaration préremplie, regroupant les coordonnées des praticiens, de la patiente et de son nouveau-né, ainsi que les informations essentielles concernant la grossesse et l'accouchement, sera mise à disposition sur le site de l'ANRS MIE. Les praticiens déclarant l'allaitement maternel téléverseront le formulaire complété directement sur la plateforme sécurisée. Le lien URL de l'espace dédié à l'étude sur le site de l'ANRS MIE sera notifié dans les différentes communications de l'observatoire.

Les informations téléversées sur la plateforme sécurisée ne seront accessibles qu'à un technicien d'étude clinique (TEC) dédié centralisé à l'URC PNSO. Le TEC centralisé aura un accès uniquement en consultation des documents téléversés. Les documents téléversés par les praticiens ne pourront être ni téléchargés ni copiés sur un autre support par le TEC centralisé.

Ce dernier sera responsable de saisir les informations nécessaires à l'étude dans un eCRF hébergé à l'URC PNSO au sein de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Les données seront saisies sur l'eCRF CleanWeb dans deux modules différents : (1) un module pour le recensement des coordonnées de la patiente et de son(s) nouveau-né(s) ; le module étant chiffré avec une infrastructure PKI, via l'utilisation d'un Key Management Service, et (2) un module pour la saisie des données de santé pseudonymisées (sans mention du nom ni du prénom des patientes). Toutes les informations nécessaires à l'étude qui ne seraient pas renseignées dans les documents téléversés sur la plateforme sécurisée seront recueillies par téléphone auprès des praticiens suivant les mères allaitantes vivant avec le VIH et leur(s) nourrisson(s). Le TEC centralisé sera chargé de contacter les praticiens (avec les informations situées dans le module Coordonnées de CleanWeb) pour récupérer les données manquantes sous forme de résultats de charge virale de la mère et de PCR de l'enfant ou de comptes-rendus via la plateforme. Ce contact aura lieu une fois par trimestre jusqu'à 3 mois post-sevrage complet de l'AMS par la mère vivant avec le VIH.

Pour respecter le principe de minimisation des données entrantes, les mesures suivantes seront prises :

- Des accès nominatifs seront prévus pour les intervenants de la plateforme à savoir l'administrateur et le TEC. Tous les accès seront tracés dans des journaux d'événements (connexion, ajout de fichiers, consultations, ...)
- Les comptes seront protégés par des mots de passe complexes avec une double authentification (par SMS ou code OTP)
- La déconnexion de la plateforme sera systématique au bout de 15 minutes de non utilisation
- Les documents téléversés par les praticiens seront automatiquement supprimés au bout de 30 jours de la plateforme

Les forces de cet observatoire résident (i) dans l'utilisation d'une application sécurisée, certifiée hébergement des données de santé (<https://lactaviih.netexplorer.pro/ul/jQq7KCqV48X>) pour une déclaration simplifiée de tous les cas d'allaitement maternel au sein par les praticiens, (ii) la complétion des eCRF par un TEC habilité de l'URC sans déplacement physique dans les différents centres entraînant un gain de temps et une réduction de l'empreinte carbone de l'étude, (iii) la centralisation de toutes les données de l'observatoire sur une plateforme sécurisée ; tout ceci garantissant le respect de la confidentialité des données des mères allaitantes vivant avec le VIH et de leurs enfants.

3.5. Déroulement de la recherche

Les informations sur l'allaitement maternel au sein seront téléversées sur une plateforme sécurisée centralisée à l'URC PNSO. L'url de la plateforme sécurisée sera notifiée dans les différentes communications de l'observatoire. Une communication large et répétée sera faite auprès des différentes sociétés savantes des professionnels de santé et des associations en relation avec des femmes vivant avec le VIH : Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Collège National des Pédiatres Universitaires (CNPU), Collège des pédiatres des hôpitaux généraux (COLPEHGE), Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), Société Française de Néonatalogie (SFN), Société Française de Pédiatrie (SFP), Société Française de Médecine Périnatale (SFMP), Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF), Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS), association des patients (TRT-5)... Un espace dédié à l'étude LACTAVIIH sera hébergé sur le site de l'ANRS MIE. La base de données de l'observatoire sera hébergée sur un serveur sécurisé de l'URC PNSO de l'hôpital Bichat.

3.5.1. Déclaration des cas

L'information de l'existence de l'observatoire sera communiquée lors des consultations prénatales ou en post-partum de la femme vivant avec le VIH et répondant aux critères d'éligibilité. La femme vivant avec le VIH sera informée par son obstétricien, son infectiologue ou par le pédiatre prenant en charge son nouveau-né, avec remise de la note d'information.

Après l'accouchement, le professionnel de santé s'assurera de la non-opposition de la mère allaitante vivant avec le VIH à participer à l'étude. Une fois la non-opposition obtenue, le professionnel de santé se connectera à l'adresse url de l'observatoire. La fiche d'information de l'étude sera disponible sur la plateforme sécurisée et pourra être téléchargée par le praticien.

Un lien de dépôt unique permettra au professionnel de santé de :

- Faire la déclaration du cas d'allaitement maternel au sein
- Téléverser les informations du séjour d'accouchement de la patiente et
- Téléverser les coordonnées des praticiens prenant en charge (i) la patiente pour son VIH ou (ii) le nouveau-né : obstétricien, infectiologue, médecin traitant ou pédiatre.

Le téléversement des informations du séjour d'accouchement et des coordonnées des praticiens se fera via une fiche de déclaration (voir annexe en 10.4) disponible sur l'espace dédié à l'observatoire sur le site de l'ANRS MIE.

En cas de déclaration d'un cas d'allaitement maternel au sein, le système informatique générera automatiquement un mail d'alerte au TEC centralisé avec identification du centre qui fait la déclaration.

3.5.2. Recueil des informations pour chaque cas

Un eCRF sera créé à l'URC PNSO pour le recueil des informations pseudonymisées des cas d'allaitement maternel au sein. Un TEC centralisé dédié sera responsable du report pseudonymisé des informations téléversées dans l'eCRF. Le TEC centralisé aura accès, uniquement en consultation, aux données des patientes sur la plateforme sécurisée et sera chargé de créer les dossiers des patientes et de compléter les données pseudonymisées dans l'eCRF dédié à l'observatoire. Il pourra ainsi renseigner les informations contenues sur la fiche de déclaration téléversée.

Les coordonnées des praticiens prenant en charge la mère allaitante vivant avec le VIH et le nouveau-né permettront au TEC centralisé de contacter ultérieurement ces praticiens et de compléter les données de suivi de la patiente dans l'eCRF. Le suivi des cas sera donc assuré de façon centralisée par le TEC. Les informations de suivi concerneront notamment les résultats de la charge virale VIH de la mère allaitante pendant l'allaitement maternel au sein, le traitement antirétroviral de la mère, le type, la durée et le motif d'arrêt de l'allaitement, les résultats des PCR VIH du nourrisson pendant l'allaitement jusqu'à 3 mois post-sevrage complet de l'allaitement. Ces données seront collectées via la plateforme sécurisée suite à un appel téléphonique trimestriel du TEC centralisé aux praticiens. Les informations téléversées par les praticiens seront automatiquement supprimées de la plateforme au bout de 30 jours.

Dans le but d'obtenir une exhaustivité des cas et de pouvoir évaluer l'impact des recommandations sur la transmission mère-enfant, l'observatoire est prévu initialement pour une durée de trois ans.

Un contrôle de qualité des données sera fait systématiquement de façon périodique sur l'ensemble des données. Le protocole de validation des données de l'observatoire se fera via le contrôle des données manquantes, des doublons, des incohérences et des corrections effectuées sur les données recueillies.

La **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-dessous résume le circuit de l'observatoire.

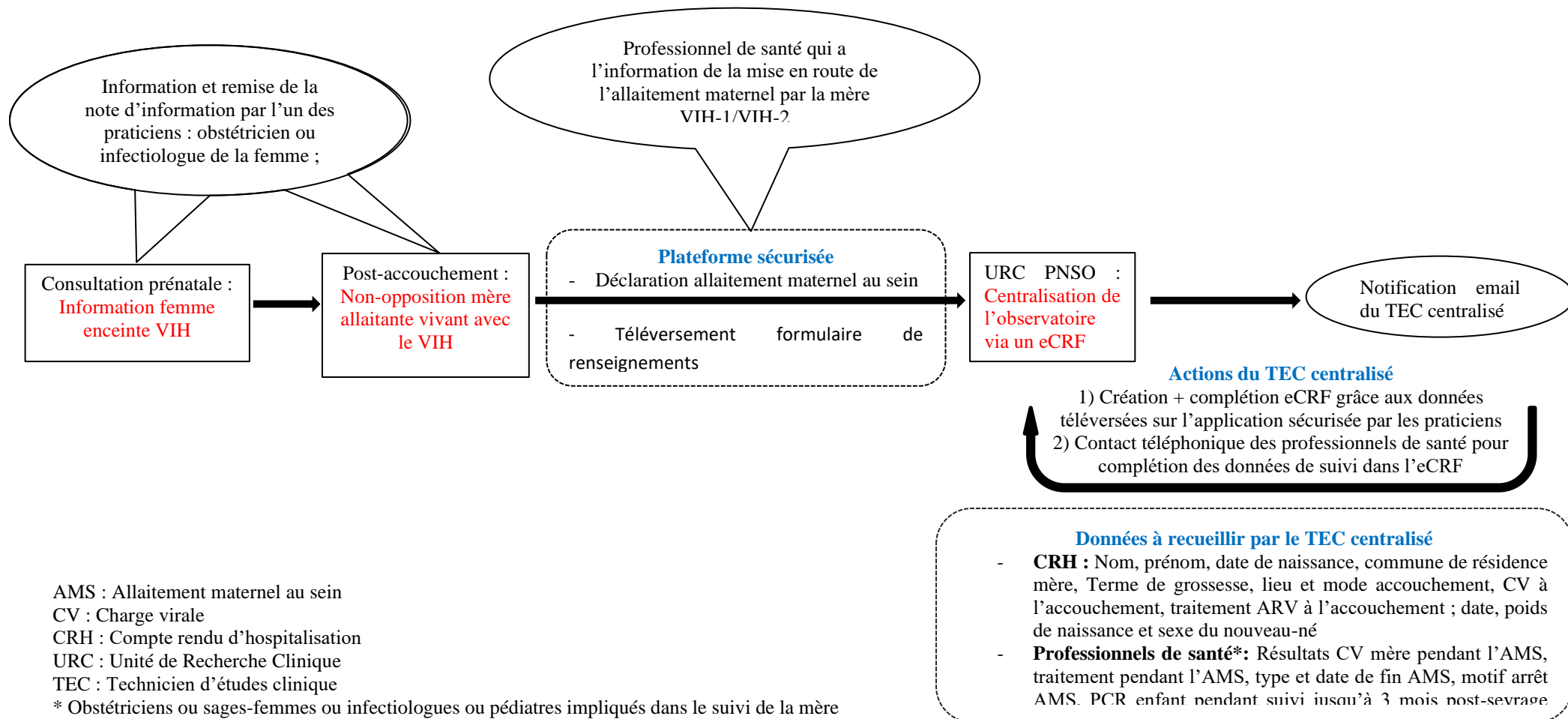


Figure 1: Circuit intégral de l'observatoire sur l'allaitement maternel en contexte VIH

Tableau 2: Synthèse de la déclaration et du suivi des cas d'allaitement maternel au sein (AMS) dans l'observatoire

Actions	Acteurs	Moment	Moyen	Lieu
Information sur l'observatoire	Praticien : obstétricien, sage-femme, médecin traitant, infectiologue, pédiatre	- Consultation prénatale - Séjour d'accouchement	- Orale - Site de l'ANRS MIE	- Etablissement de santé (hôpital) - Espace Web de l'observatoire
Recueil de la non opposition et remise de la note d'information		Après accouchement	- Oral et écrit	Centre de santé
Déclaration des cas d'AMS		Après accouchement	Déclaration écrite	Plateforme sécurisée
Téléversement de la fiche de déclaration		Lors de la déclaration du cas d'AMS	Téléversement des documents	
Coordonnées des praticiens : obstétricien, sage-femme, médecin traitant, infectiologue, pédiatre			Déclaration écrite	
Données de suivi de la mère allaitante et du nourrisson via les praticiens impliqués dans le suivi : médecin traitant, infectiologue, pédiatre	TEC centralisé	Début de l'AMS jusqu'à 3 mois post-sevrage complet de l'AMS	Téléversement des documents suite à un appel téléphonique des praticiens impliqués dans le suivi (obstétricien, médecin traitant, infectiologue, pédiatre)	

Nécessité et faisabilité d'un observatoire prospectif national

La diffusion des futures recommandations d'experts sur l'allaitement maternel au sein montre l'importance de s'assurer que l'ouverture à l'allaitement maternel au sein dans le contexte VIH n'entraîne pas une recrudescence de transmissions mère-enfant postnatales en France.

La future cohorte mère-enfant VIROPREG privilégiant la représentativité plutôt que l'exhaustivité des centres sur le territoire national, il apparaît nécessaire de mettre en place un observatoire national qui permette un recueil exhaustif, faisable sur le plan national et simplifié portant sur l'allaitement maternel au sein des mères allaitantes vivant avec le VIH. Pour obtenir un maximum d'informations sur la sécurité de l'AMS en contexte VIH, il nous semble nécessaire de recueillir des données de suivi des mères allaitantes vivant avec le VIH et de leurs enfants jusqu'à 3 mois après le sevrage complet de l'AMS.

Plusieurs arguments sont en faveur de la faisabilité de cet observatoire au niveau national :

- 1) La publication des nouvelles recommandations d'experts sur l'AMS ;
- 2) Une large communication sur le plan national avec des rappels réguliers auprès des sociétés savantes : Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Collège National des Pédiatres Universitaires (CNPU), Collège des pédiatres des hôpitaux généraux (COLPEHGE), Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), Société Française de Néonatalogie (SFN), Société Française de Pédiatrie (SFP), Société Française de Médecine Périnatale (SFMP), Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF), Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS), association des patients (TRT-5) La communication se fera avec l'appui du service de communication de l'ANRS MIE. Un espace dédié à l'étude sera également présent sur le site de l'ANRS MIE.
- 3) La déclaration des cas d'AMS via une plateforme sécurisée qui sera simple et rapide. Ce système a déjà utilisé pour la réalisation d'un observatoire pédiatrique et a prouvé son utilité et son succès pour ce type d'étude [7] ;

La plateforme garantit :

- Une protection des comptes par des mesures de sécurité complexes et une double authentification
 - Un accès aux documents en mode « consultation » uniquement sans possibilité de téléchargement ni de copies sur d'autres supports
 - Une suppression automatique des documents téléversés sur la plateforme après un délai court (30 jours)
 - Une traçabilité des différents accès dans des journaux d'évènements (connexion, ajout de fichiers, consultations...)
- 4) Le téléversement sécurisé et rapide des informations nécessaires à l'observatoire par les différents professionnels de santé du territoire national sur une plateforme sécurisée, certifiée HDS. Les professionnels de santé déclarants n'auront donc qu'un nombre minimal d'informations à transmettre ;
 - 5) La complétion des données de l'observatoire dans un eCRF qui sera centralisé au niveau de l'URC et réalisé par des techniciens d'études cliniques (TEC) centralisés habilités ;
 - 6) L'utilisation de la plateforme sécurisée qui permettra une réduction de l'empreinte carbone habituellement issue des déplacements des TEC dans les centres sur le territoire national.

Justification du type d'étude

Cette étude n'a pas pour objectif une évaluation approfondie des cas d'AMS. En effet, une telle évaluation nécessiterait des ajouts d'intervention à visée de recherche et un investissement

financier. Dans la mesure où une évaluation approfondie de l'AMS est prévue dans le cadre de la future cohorte VIROPREG avec l'ajout d'interventions à type de prélèvements pharmacologiques, virologiques et de questionnaires, le recueil exhaustif et simplifié des cas d'AMS nous semble plus adapté pour l'observatoire. Une observation exhaustive sur le plan national des cas d'AMS nous semble donc suffisante pour évaluer la sécurité de l'AMS en France.

Un autre type d'étude a été envisagé pour assurer la surveillance épidémiologique des cas d'AMS en France : la réalisation d'un registre national.

La mise en place d'un registre national ne nous a pas paru réalisable au vu des moyens humains et financiers nécessaires pour le maintien de l'exhaustivité des cas d'AMS. Un recueil d'informations du soin en temps réel aurait nécessité la disponibilité de TEC dans tous les centres sur le plan national en sachant que l'information d'AMS ne sera pas forcément connue à l'avance. La recherche d'informations complémentaires manquantes dans les différentes bases de données du soin nécessiterait également un temps humain et financier important. D'un point de vue réglementaire, le recueil du consentement de la mère allaitante vivant avec le VIH aurait également été obligatoire.

Ainsi pour assurer le meilleur compromis entre l'exhaustivité, la faisabilité et le coût financier, nous proposons donc la mise en place de l'observatoire avec une déclaration simplifiée des cas d'AMS.

3.6. Période de l'étude

- **Durée prévue de la déclaration des cas dans l'observatoire** : 3 ans
- **Durée de participation à l'observatoire** : durée de l'allaitement maternel au sein + 3 mois post-sevrage de l'allaitement maternel au sein
- **Fin de l'observatoire** : 3 ans + 9 mois à compter de la date de la première déclaration de cas d'allaitement maternel au sein de l'observatoire

3.7. Sources des données à caractère personnel

Les données à caractère personnel seront issues des comptes rendus d'hospitalisation que les praticiens renseigneront sur une fiche de déclaration puis téléverseront sur la plateforme sécurisée. Elles comprendront des informations nominatives et des données clinico-biologiques.

- Les données nominatives sont les suivantes :
 - ✓ **Mère allaitante vivant avec le VIH** : nom, prénom, date et pays de naissance
 - ✓ **Nouveau-né** : nom, prénom, date et lieu de naissance
 - ✓ **Professionnels de santé** (pédiatre, obstétricien, sage-femme, infectiologue) : noms-prénoms, coordonnées téléphoniques, adresses mail

Seul le TEC centralisé de l'étude aura accès à ces données nominatives. Ces données seront supprimées de la plateforme sécurisée au bout de 30 jours. Ces données seront renseignées dans le module « Coordonnées » de l'eCRF CleanWeb et y seront conservées jusqu'à la fin de suivi des participantes et de leur(s) nouveau-né(s)

- Les données clinico-biologiques saisies dans l'eCRF :

- ✓ **Mère allaitante vivant avec le VIH** : âge, terme d'accouchement, lieu et mode d'accouchement, scénario optimal (charge virale < 50 copies/ml) dans les 6 derniers mois de grossesse (Oui/Non), traitement antirétroviral de la mère à l'accouchement, traitements ARV et charge virale plasmatique VIH de la mère pendant la durée de l'AMS ;
- ✓ **Nouveau-né** : sexe, poids de naissance, type d'AMS (exclusif, partiel), date de fin de l'AMS, motif d'arrêt de l'AMS, résultats des PCR ARN/ADN VIH de l'enfant effectuées depuis la naissance jusqu'à 3 mois post-sevrage complet de l'AMS.

4. ASPECTS STATISTIQUES

4.1. Justification statistique de la taille de l'échantillon

Cet observatoire sera mis en place suite aux nouvelles recommandations d'experts. Le nombre de mères allaitantes vivant avec le VIH en France n'est donc pas connu. Le recrutement vise une exhaustivité sur tout le territoire national. Compte tenu de l'estimation du nombre annuel de naissances d'enfants nés de mère infectées par le VIH en France de l'ordre 1000-1300 [8,9], en supposant que 70-80% des mères infectées par le VIH seront en succès virologique au long cours et seront donc éligibles à l'allaitement maternel au sein, et que moins de la moitié de ces mères éligibles mettront réellement en place un allaitement maternel au sein, nous pouvons faire l'hypothèse d'un nombre annuel maximal de l'ordre de 300-500 cas de mères allaitantes vivant avec le VIH.

4.2. Description des méthodes statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées au sein de l'URC PNSO par un biostatisticien dédié.

Analyses descriptives

Un diagramme de flux permettra de rendre compte de la population d'analyse. Celle-ci sera décrite avec les données qualitatives et quantitatives recueillies à l'inclusion de la mère allaitante. Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage (prévalence) avec l'intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives seront décrites en termes de médiane, intervalle interquartile et étendue ou moyenne, écart-type, et intervalle de confiance à 95%.

Analyse principale

Pour évaluer la sécurité de l'allaitement maternel parmi les mères vivant avec le VIH incluses et suivies jusqu'à 3 mois après le sevrage de l'enfant, la proportion de survenue d'infection par VIH chez l'enfant sera estimée avec son intervalle de confiance à 95%.

Analyses secondaires

(i) Le nombre annuel de nouveaux cas de mères allaitantes vivant avec le VIH sera estimé par les effectifs d'inclusion par an. Leur répartition géographique sera étudiée avec un descriptif en effectif et fréquence par région et une visualisation cartographique au global et par an.

(ii) Les caractéristiques des mères allaitantes vivant avec le VIH (pays de naissance, âge, lieu d'accouchement, parité, traitement antirétroviral à l'accouchement, charge virale à

l'accouchement et pendant l'allaitement, ...) seront décrites pour les variables qualitative en fréquences absolues et relatives, pour les variables quantitatives avec les indicateurs de tendance centrale (moyenne, médiane), et de dispersion (écart-type, intervalle interquartile, amplitude).

(iii) Les proportions de survenue d'échappement virologique et de pertes de vue chez les femmes allaitantes vivant avec le VIH entre l'inclusion et 3 mois après le sevrage de l'enfant seront estimés avec son intervalle de confiance à 95%.

(iv) Les caractéristiques cliniques (âge, parité, terme, lieu et mode d'accouchement, traitement antirétroviral à l'accouchement) et immuno-virologiques (scénario optimal dans les 6 derniers mois de grossesse (oui/non), charge virale à l'accouchement et pendant l'allaitement) des mères allaitantes vivant avec le VIH parmi celles ayant un enfant infecté par VIH seront décrites pour les variables qualitative en fréquences absolues et relatives, pour les variables quantitatives avec les indicateurs de tendance centrale (moyenne, médiane), et de dispersion (écart-type, intervalle interquartile, amplitude).

Les méthodes statistiques usuelles seront utilisées pour des comparaisons éventuelles entre sous-groupes. Selon les répartitions observées, le test de Student ou le test de Wilcoxon seront utilisés dans le cas de comparaisons de moyennes. Pour comparer des proportions, les tests du Chi-Deux et test de Fisher seront utilisés.

Les analyses seront effectuées avec le logiciel R version 4.4 et versions ultérieures ou SAS® version 9.4 et versions ultérieures.

5. GESTION DES DONNEES

5.1. Modalités de recueil des données

L'observatoire sera multicentrique sur tout le territoire national. Compte tenu de la multiplicité des praticiens pouvant intervenir dans le suivi de la femme vivant avec le VIH et de son enfant, un cahier d'observation sera développé au niveau de l'URC pour le recueil des informations téléversées sur la plateforme.

Toutes les informations requises par l'étude seront téléversées sur une plateforme sécurisée par le praticien qui a recueilli la non opposition de la femme à participer à l'étude. Les données seront transcrites de façon pseudonymisée dans l'eCRF CleanWEB (Telemedicine Technologies®) par le TEC centralisé au fur et à mesure de leur obtention sur la plateforme sécurisée. Chaque déclaration de cas d'AMS sera enregistrée dans l'eCRF. Les données de l'observatoire seront issues (i) des fiches de déclaration (complétées grâce aux comptes rendus d'hospitalisation) que les praticiens téléverseront sur la plateforme sécurisée et (ii) des renseignements sur les données de suivi de l'AMS téléversés par les praticiens suite aux appels téléphoniques périodiques du TEC centralisé. En cas de données manquantes lors du remplissage de l'eCRF par le TEC centralisé, ce dernier organisera des appels téléphoniques avec les praticiens de chaque cas pour une complétion des informations. Les données seront centralisées et hébergées sur un serveur de l'URC.

Les données saisies dans la base de données seront soumises à des contrôles de cohérence. Les modalités de saisie, de codage, de contrôle, de validation et de gel des données sont décrites dans un guide « data management ».

5.2. Circuit des données et méthode de protection de leur confidentialité

5.2.1. Circuit

L'URC disposera d'un compte Administrateur, créé lors de la mise en place du Service, lui conférant des droits d'administration complets de la plateforme, en totale autonomie.

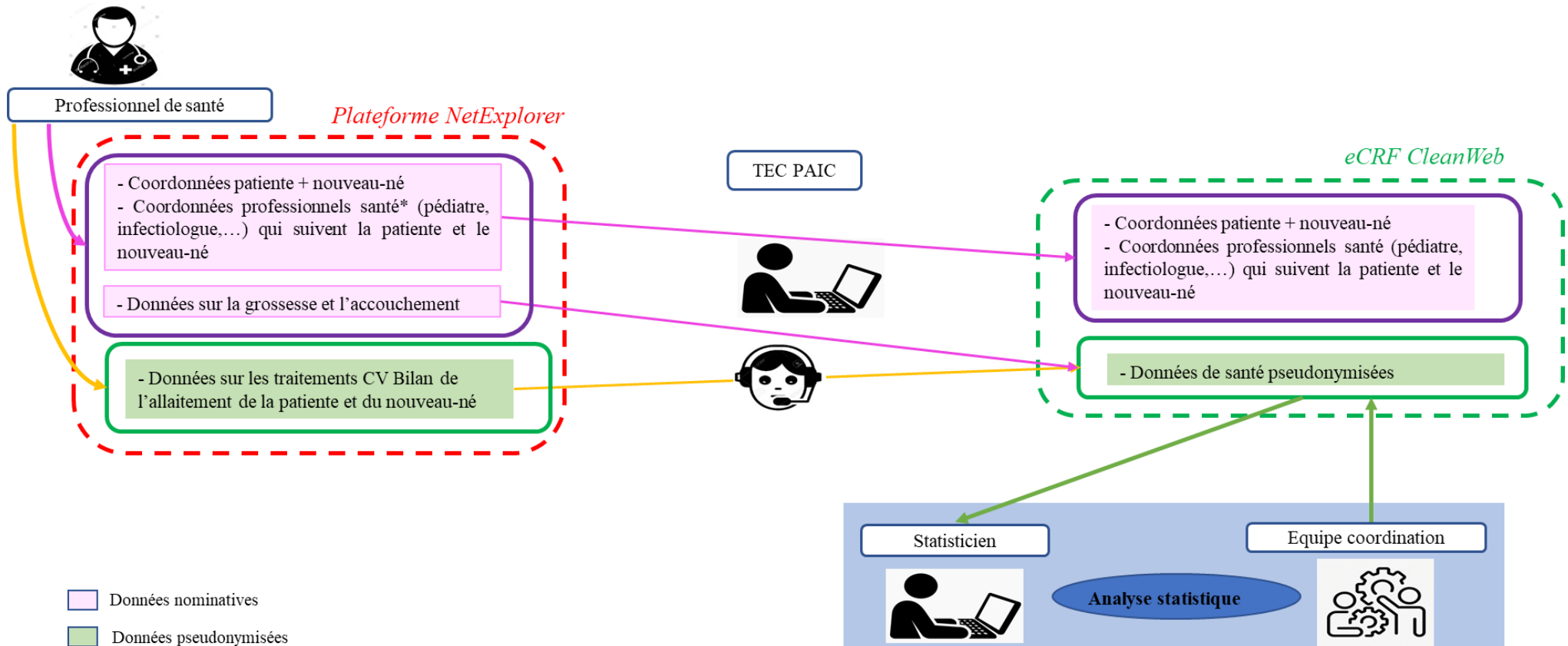
La plateforme intègre un système de gestion des droits d'accès et d'administration avancé permettant la création de groupes d'Utilisateurs (i.e les praticiens), en octroyant collectivement les droits suivants :

- Consultation du contenu du répertoire : Lecture des fichiers (fiche d'information, fiche de déclaration des coordonnées des praticiens) en mode aperçu,
- Téléchargement ou impression en local des fichiers,
- Ajout de fichiers

Le praticien ayant recueilli la non opposition de la femme allaitante vivant avec le VIH et souhaitant faire la déclaration d'un cas d'AMS doit accéder à un navigateur web. Pour téléverser les informations nécessaires à l'observatoire, le praticien devra télécharger sur le site de l'ANRS MIE la fiche de déclaration à compléter.

Pour le téléversement des informations nécessaires à l'observatoire, il cliquera ensuite sur le lien de dépôt unique de l'étude disponible dans les communications adressées aux praticiens. Grâce à ce lien, le praticien arrivera sur l'espace de partage de documents. Ensuite, le praticien pourra téléverser la fiche de déclaration complétée. Le partage de documents pourra se faire soit (i) par un glisser/déposer des documents à partager ou (ii) par chargement des documents avec sélection sur son ordinateur.

Les informations pseudonymisées sont ensuite saisies par le TEC centralisé dans l'eCRF hébergé sur un serveur de l'URC PNSO. Le datamanagement et les analyses statistiques se feront par un datamanager et un statisticien dédié sur la base de données contenues dans l'eCRF.



CV : Charge virale

TEC: Technicien d'études clinique

PAIC: Plateforme d'aide à l'investigation clinique

* Obstétriciens ou sages-femmes ou infectiologues ou pédiatres impliqués dans le suivi de la mère allaitante vivant avec le VIH et son enfant

Figure 2: Circuit des données dans l'observatoire

5.2.2. Confidentialité

Toutes les informations recueillies sur les personnes se prêtant à la recherche resteront strictement confidentielles et pseudonymisées dans l'eCRF.

Le praticien doit mettre à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité (monitoring notamment) et à l'audit de l'essai des personnes ayant un accès à ces documents et données (personnes mandatées par le promoteur pour le contrôle de qualité et l'audit ; inspecteurs de l'ANSM ; représentants de l'autorité judiciaire). Toute personne ayant accès aux données, y compris l'investigateur, est soumise au secret professionnel.

Pendant la recherche, et à son issue, les données individuelles recueillies sur les participants ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes, ni leur adresse, ni aucune autre information permettant leur identification directe. Pour cela, chaque personne se verra attribuer un identifiant dans la recherche. Cet identifiant sera un code anonyme cleanweb composé de l'identifiant centre Bichat à 3 chiffres puis d'un identifiant patient à 4 chiffres.

Afin de respecter l'anonymat des personnes se prêtant à la recherche, seul le code anonyme du participant sera reporté dans le cahier d'observation par le TEC centralisé.

5.3. Conservation des documents et des données

Les documents et données de la recherche seront conservés sur la plateforme sécurisée pendant 30 jours. Les documents et données de la recherche seront conservés à l'URC pendant 15 ans.

6. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

6.1. Rôle du promoteur

Cette étude est une étude observationnelle hors Loi Jardé. Elle n'entre donc pas dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris sera le gestionnaire de cette recherche et la DRCI en est son représentant.

6.2. Modalités d'information de la population concernée

L'existence de l'observatoire sera divulguée auprès des sociétés savantes, des associations des patients, dans les centres de santé en relation avec les femmes vivant avec le VIH sur tout le territoire national à travers une communication écrite et un espace dédié sur le site de l'ANRS MIE.

Les femmes vivant avec le VIH seront également informées de l'existence de l'observatoire par le praticien qui les prend en charge pendant leur grossesse, et seules les femmes ne s'étant pas opposées au recueil de leurs données de santé pourront être déclarées dans l'observatoire. Une note d'information leur sera remise.

6.3. Démarches relatives à la réglementation informatique et liberté

Les femmes vivant avec le VIH et souhaitant pratiquer l'AMS seront informées de l'informatisation des données personnelles de santé les concernant elles et leur(s) nouveau-né(s). Une note d'information leur sera remise. Elles pourront exercer leurs droits d'opposition et de rectification dans le cadre de la loi informatique et liberté.

Une convention sera réalisée entre l'APHP et le prestataire qui fournira la plateforme sécurisée de téléversement des cas d'AMS. Cette convention intégrera notamment les notions de confidentialité, la propriété des données et leur utilisation.

6.3.1. Traitement des données en France [paragraphe à intégrer si applicable]

Demande d'autorisation auprès de la CNIL et avis du CEREES via l'INDS

Cette recherche n'entre pas dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-004) de la CNIL car elle comporte une étape du recueil de l'identité complète des personnes qui se prêtent à la recherche, et ce de façon centralisée, lorsque les rapports médicaux seront téléversés sur la plateforme sécurisée pour permettre au TEC de compléter l'eCRF.

De ce fait, préalablement à la mise en œuvre du traitement des données nécessaires à la réalisation de la recherche, le gestionnaire devra obtenir l'avis du CERESS et l'autorisation de la CNIL via l'INDS.

6.3.2. Considérations éthiques de l'observatoire national

L'observatoire tenant compte des données du soin, la prise en charge en cas de transmission mère-enfant lors de l'AMS sera faite par le médecin traitant de l'enfant. Cette prise en charge tiendra compte des recommandations nationales.

6.4. Demande d'avis au Comité d'Ethique

L'observatoire a reçu l'avis favorable du comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG) le 29/07/2024.

6.5. Responsabilités de l'investigateur vis-à-vis du promoteur

L'investigateur coordonnateur ou la personne qualifiée s'engage à fournir au promoteur les informations relatives à l'état d'avancement de la recherche.

Toute modification du protocole et/ou de la note d'information de la recherche devra être soumise au promoteur.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

6.6. Rapport final de la recherche

Le rapport sera établi dans les 12 mois qui suivent le dernier recueil de données.

7. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

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

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le gestionnaire de la recherche et les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

Cette recherche sera enregistrée sur le site <https://clinicaltrials.gov/> : NCT (*ajouter le numéro d'enregistrement quand la recherche est enregistrée*) [enregistrement obligatoire pour les études financées par le Ministère de la Santé]

8. DIRECTION DE L'ETUDE

8.1. Unité de Recherche Clinique Paris Nord secteur Ouest (URC PNSO)

L'URC PNSO dispose d'une expertise méthodologique et technique dans le domaine de la recherche clinique.

Actuellement, le CMG (centre de méthodologie et des gestion) de l'ANRS MIE Bichat, adossé à l'URC PNSO, accompagne le montage de la cohorte mère-enfant VIROPREG et en assurera la méthodologie.

➤ Composition

L'équipe projet est actuellement composée de TUBIANA Sarah (Méthodologiste référente à l'URC PNSO et au CMG Bichat de l'ANRS MIE) ; HOUNKONNOU Cornélia (Méthodologiste associée à l'URC PNSO et au CMG Bichat de l'ANRS MIE) ; HOFFMANN Isabelle (Chef de projet à l'URC PNSO et Coordinatrice du CMG Bichat de l'ANRS MIE) ; MANCHON Pauline (Biostatisticienne à l'URC PNSO et au CMG Bichat de l'ANRS MIE) ; COUPEZ Maëlle (Chef de projet à l'URC PNSO et au CMG Bichat de l'ANRS MIE).

➤ Rôle

L'URC PNSO s'occupera de la centralisation de l'observatoire, du recueil et de la validation des données de l'observatoire, du data management et de l'analyse des données de l'observatoire.

8.2. Equipe de Laurent MANDELBROT

Le Pr Laurent MANDELBROT a une expertise dans le domaine de la femme et du VIH. Il est membre du groupe d'experts responsable des recommandations nationales. Il a été coordonnateur obstétricale de la cohorte EPF de 1998 à 2022. Il sera également investigateur dans la nouvelle cohorte VIROPREG.

8.3. Comité de pilotage

➤ Composition

Un Comité de Pilotage (COFIL) a déjà été constitué en amont du démarrage de la recherche et est composé des personnes suivantes : MANDELBROT Laurent ; TUBIANA Sarah ; HOUNKONNOU Cornélia ; HOFFMANN Isabelle ; COUPEZ Maëlle et MANCHON Pauline.

➤ Rôle

Le COFIL a pour mission le suivi rapproché du déroulement de l'observatoire. Des réunions périodiques se feront pour discuter des questions soulevées lors du déroulement de l'étude.

Le comité de pilotage se réunira selon une périodicité de **3 mois** et fera un rapport avec les données de transmission. En cas de transmission mère-enfant, le dossier sera analysé et en cas de scénario optimal (charge virale < 50 copies/ml pendant les 6 derniers mois) avec transmission, le comité de pilotage décidera de saisir le conseil scientifique.

8.4. Conseil scientifique

➤ Composition

Le conseil scientifique (CS) est composé d'experts de différentes disciplines dans le domaine du VIH chez les femmes enceintes ou les enfants, de l'investigateur coordonnateur et des membres de l'URC PNSO.

Les experts multidisciplinaires qui composent le CS sont :

- **Pr Albert FAYE** : pédiatre, Université Paris Cité, membre du groupe d'experts VIH, responsable du chapitre pédiatrique, Paris
- **Pr Jeanne SIBIUDE** : gynécologue-obstétricienne, Hôpital Armand Trousseau, Paris, investigatrice coordinatrice de la cohorte VIROPREG
- **Dr Catherine DOLLFUS** : pédiatre, Hôpital Trousseau, Paris, experte du VIH chez l'enfant et du suivi d'enfants de mères vivant avec le VIH
- **Pr Pierre FRANGE** : pédiatre, Laboratoire de Microbiologie clinique Hôpital Necker – Enfants malades, Paris, Université Paris Cité, expert du VIH chez l'enfant et du suivi d'enfants de mères vivant avec le VIH, Responsable scientifique de la cohorte VIROPREG
- **Dr Roland TUBIANA** : infectiologue, spécialiste du VIH, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
- **Dr Cédric ARVIEUX** : infectiologue, spécialiste du VIH, CHU de Rennes
- **Pr Philippe Van de PERRE** : virologue, spécialiste de l'allaitement et VIH, CHU de Montpellier
- **Cécile MOINS** : Représentante de l'ANRS MIE
- **Eva SOMMERLATTE** : Représentant des associations de patients (TRT-5)

➤ Rythme des réunions

Le CS se réunira avant le lancement de l'observatoire et en général une (1) fois par an jusqu'à la clôture de l'observatoire. Une réunion extraordinaire peut, à tout moment, être convoquée sur décision du président du Conseil Scientifique, à la demande du gestionnaire ou d'un ou de plusieurs membres.

➤ Rôle

Le Conseil Scientifique a pour mission de veiller au bon déroulement de l'observatoire, tant sur le plan scientifique, qu'éthique et logistique.

- Il s'assure régulièrement de la bonne marche de l'observatoire 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 l'étude 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 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 CPP

Après chaque réunion un compte-rendu de séance est rédigé par le chef de projet de l'URC en collaboration avec le président du Conseil Scientifique. Le compte rendu est diffusé aux membres du Conseil Scientifique, aux personnes invitées lors de la réunion. En cas de détection de TME lors d'un scénario optimal (charge virale < 50 copies/ml pendant les 6 derniers mois), le comité scientifique décidera des modalités de communication de cette information.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hoctin A, Dollfus C, Faye A, Bui E, Pannier E, Ghosn J, Garrait V, Avettand-Fenoel V, Frange P, Warszawski J, Tubiana R. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clin Infect Dis.* 8 févr 2023;76(3):e590-8.
2. Wagner N, Crisinel PA, Kahlert C, Martinez De Tejada B. [Breastfeeding for HIV-positive mothers in Switzerland : are we ready to discuss ?]. *Rev Med Suisse.* 28 oct 2020;16(712):2050-4.
3. Infant Feeding for Individuals with HIV in the United States | NIH [Internet]. 2023 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/infant-feeding-individuals-hiv-united-states>
4. Goga AE, Van de Perre P, Ngandu N, Nagot N, Abrams EJ, Moodley D, King R, Molès JP, Chirinda W, Scarlatti G, Tylleskär T, Sherman GG, Pillay Y, Dabis F, Gray G. Eliminating HIV transmission through breast milk from women taking antiretroviral drugs. *BMJ.* 29 sept 2021;374:n1697.
5. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 22 févr 2017;20(1):21251.
6. 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.* déc 2012;88 Suppl 2(Suppl_2):i44-51.
7. Ouldali N, Yang DD, Madhi F, Levy M, Gaschignard J, Craiu I, Guiddir T, Schweitzer C, Wiedemann A, Lorrot M, Romain AS, Garraffo A, Haas H, Rouget S, de Pontual L, Aupiais C, Martinot A, Toubiana J, Dupic L, Minodier P, Passard M, Belot A, Levy C, Béchet S, Jung C, Sarakbi M, Ducrocq S, Danekova N, Jhaouat I, Vignaud O, Garrec N, Caron E, Cohen R,

Gajdos V, Angoulvant F, investigator group of the PANDOR study. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection. *Pediatrics*. mars 2021;147(3):e2020023432.

8. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, Matheron S, Khuong MA, Garrat V, Reliquet V, Devidas A, Berrebi A, Allisy C, Elleau C, Arvieux C, Rouzioux C, Warszawski J, Blanche S, ANRS-EPF Study Group. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*. 1 déc 2015;61(11):1715-25.

9. Tubiana S, Sibiude J, Herlemont P, Drouin J, Picone O, Duval X, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R. Trends in anti-infective use during pregnancy in France between 2010 and 2019: a nationwide population-based study. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. [cité 8 mars 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.15638>

10. ADDENDA

10.1. Liste des variables

➤ Données personnelles

○ **Mère**

- Nom
- Prénom
- Date de naissance
- Pays de naissance

○ **Nourrisson**

- Nom
- Prénom
- Date de naissance
- Lieu de naissance
- Sexe

➤ Données cliniques

○ **Mère**

- Terme d'accouchement
- Mode d'accouchement
- Charge virale la plus proche de l'accouchement

- Traitement antirétroviral à l'accouchement
 - Charge virale < 50 copies/ml pendant les 6 derniers mois avant l'accouchement (Oui/Non)
 - Charges virales pendant l'allaitement + dates de réalisation
- **Nourrisson**
 - Poids de naissance
 - Type d'allaitement maternel au sein (exclusif, partiel)
 - Date de fin de l'allaitement maternel au sein
 - Motif d'arrêt de l'allaitement maternel au sein
 - PCR pendant le suivi jusqu'à 3 mois post-sevrage complet de l'allaitement maternel au sein + dates de réalisation

10.2. Supports utilisés pour le recueil des données à caractère personnel

La plateforme NetExplorer servira de support pour le téléversement des CRH nominatifs des femmes vivant avec le VIH et débutant un AMS.

Le eCRF CleanWEB de Telemedicine Technologies® servira de support pour le recueil des données pseudonymisées pour constituer la base de données qui servira aux analyses statistiques.

10.3. Liste des équipes associées à la recherche

Les deux équipes associées à cette recherche seront les Service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Louis Mourier et l'Unité de Recherche Clinique Paris Nord Secteur Ouest de l'Hôpital Bichat.

Nom	Prénom	Titre	Fonction	Service - Hôpital
MANDELBROT	Laurent	PU-PH	Investigateur coordonnateur	Service de Gynécologie Obstétrique - Louis Mourier
SIBIUDE	Jeanne	MCU-PH	Responsable scientifique	Service de Gynécologie Obstétrique - Louis Mourier
JABBARIAN	Hélène		Technicienne d'étude clinique	Service de Gynécologie Obstétrique - Louis Mourier
TUBIANA	Sarah	MCU-PH	Méthodologiste	Unité de Recherche Clinique PNSO - Bichat
HOUNKONNOU	Cornélia	MD, PhD	Coordinatrice médicale	Unité de Recherche Clinique PNSO - Bichat
COUPEZ	Maëlle		Cheffe de projet	Unité de Recherche Clinique PNSO - Bichat

HOFFMANN	Isabelle	PhD	Coordinatrice de projets	Unité de Recherche Clinique PNSO - Bichat
----------	----------	-----	--------------------------	---

10.4. Fiche de déclaration

« Observatoire national du suivi de l'allaitement maternel au sein chez les mères vivant avec le VIH en France »

Coordonnées du déclarant

Nom : _____ Profession : _____ N° tél. professionnel : _____
 Prénom : _____ Hôpital/service d'exercice/lieu d'exercice : _____ Email professionnel : _____

Serez-vous le professionnel de santé en charge du suivi de l'allaitement de la patiente ? Oui Non

Informations sur les professionnels de santé

Profession	Nom	Prénom	Tél. et/ou email pro.	Hôpital/service/lieu d'exercice
Gynécologue-obstétricien				
Sage-femme				
Infectiologue/interniste				
Médecin généraliste				
Pédiatre				

LACTAVIH_Fiche de déclaration_version 1-0_28/02/2025

Informations sur la patiente allaitante vivant avec le VIH

Critères d'inclusion vérifiés (mère vivant avec le VIH, résidant en France métropolitaine ou dans les DROM-COM, pratiquant un allaitement maternel au sein) : Oui Non

La patiente ne s'est pas opposée à participer à l'étude

Date de délivrance de l'information de l'observatoire : __ / __ / 202__

MERE ALLAITANTE VIVANT AVEC LE VIH

Nom d'usage : _____
Nom de jeune fille : _____
Prénom : _____
Date de naissance : __ / __ / ____
Pays de naissance : _____
Département de résidence : - - -
Date de début de grossesse : __ / __ / 202__
Type d'infection : VIH-1 VIH-2
Traitement antirétroviral à l'accouchement : Non Oui Ne sait pas
Si oui, date d'instauration (au moins mois et année) : __ / __ / ____
Si date non connue : Avant la grossesse T1 T2 T3
Si oui, nom des traitements : _____

Charge virale (CV) mesurée la plus proche de l'accouchement

Date : __ / __ / 202__
Si date non connue : T1 T2 T3
Valeur : _____ copies/mL

Charges virales (CV) pendant la grossesse

Y-a-t-il eu d'autres CV mesurées pendant la grossesse ? Non Oui Ne sait pas
Si oui, étaient-elles toutes indétectables (< 50 copies/ml) ? Non Oui

LACTAVIH_Fiche de déclaration_version 1-0_28/02/2025

Si présence de charges virales détectables pendant la grossesse, préciser dates et valeurs :

CV1	__ / __ / 202__	CV2	__ / __ / 202__
	Si date non connue : <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3		Si date non connue : <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3
	_____ copies/mL		_____ copies/mL
CV3	__ / __ / 202__	CV4	__ / __ / 202__
	Si date non connue : <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3		Si date non connue : <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3
	_____ copies/mL		_____ copies/mL

ENFANT ALLAITE

Mode de naissance : Voie basse Césarienne

Type de naissance : Unique Gémellaire Triple ou plus
(Fiche de déclaration annexe si >1 enfant à compléter et à téléverser)

Nom de l'enfant : _____

Prénom de l'enfant : _____

Date de naissance : __ / __ / 202__

Rang de naissance (si naissance multiple) : 1 2 3 4

Traitement antirétroviral néonatal : Non Nevirapine Lamivudine Zidovudine
 Autre : _____

Date du début du traitement : __ / __ / 202__

PCR VIH réalisée à la naissance : Non Oui

Si oui, date : __ / __ / 202__

Si oui, résultat PCR VIH : Négative Positive

Transmission pendant la grossesse : Non Oui Conclusion en attente

LACTAVIH_Fiche de déclaration_version 1-0_28/02/2025