

ANNEXE 2: RESUME DU PROTOCOLE

TITRE	Etude multicentrique, en double insu, randomisée versus placebo, visant à évaluer l'efficacité d'une supplémentation maternelle anténatale en prébiotiques GOS/Inuline sur la survenue d'une dermatite atopique à un an chez le nourrisson à risque d'atopie. (Étude PREGRALL)
PROMOTEUR	CHU de Nantes
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Dr Hélène Aubert Service de Dermatologie. Hôtel Dieu - CHU de Nantes. 1 Place Alexis-Ricordeau. 44093 Nantes
NOMBRE DE CENTRES PREVUS	5
VERSION DU PROTOCOLE	v4 du 08/02/2019
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer l'effet des prébiotiques administrés en période anténatale (à partir de 20 semaines d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement) chez la femme enceinte à risque (antécédent personnel d'atopie) sur la prévalence de la DA à l'âge d'un an chez l'enfant.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Evaluer l'effet des prébiotiques GOS/inuline administrés en période anténatale sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la prévalence de la DA à l'âge de 6 mois - la sévérité de la DA à l'âge d'un an - la qualité de vie de l'enfant et de son entourage familial jusqu'à un an - la tolérance des prébiotiques chez la mère - la sensibilisation aux allergènes principaux (pollen, acarien, allergènes alimentaires...) - évaluer l'effet des prébiotiques GOS/inuline administrés en période anténatale sur la fonction barrière cutanée de l'enfant <p>Objectifs biocollection CIMMAP :</p> <p>L'étude clinique PREGRALL est une occasion unique pour mener également une étude translationnelle basée sur des échantillons biologiques humains prélevés sur 100 dyades mère-enfant (sang, sang de cordon, selles, lait maternel, ADN). Ces échantillons nous permettront de réaliser une étude ancillaire appelée CIMMAP qui visera à évaluer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ l'effet des prébiotiques sur les microbiotes intestinaux de la mère et de l'enfant et la production de métabolites AGCC (dans les selles). 2/ les effets immunomodulateurs des prébiotiques sur la fonction immunitaire (SI inné, cellules dendritiques, cellules T effectrices et cellules T régulatrices) chez la mère lors de l'intervention

	<p>(sang) et dans la descendance à la fois à la naissance (sang de cordon) et pendant la petite enfance (sang à 1 an).</p> <p>3/ l'effet de la supplémentation maternelle en prébiotiques sur la composition du lait maternel qui impacte à la fois le microbiote, le SI et la barrière intestinale du nouveau-né: facteurs immunitaires (Ig, cytokines, facteurs de croissance), nutriments (métabolites, lipides et carbohydrates) et molécules d'ARN (micro-ARN).</p>
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Prévalence de la DA à l'âge d'un an définie selon les critères diagnostics <i>UK party working group</i> récemment améliorés pour les études préventives (Simpson E J Allergy Clin Immunol 2012)
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Prévalence de la DA à l'âge de 6 mois définie selon les critères diagnostics ISAAC par questionnaire - Sévérité de la DA à un an mesurée par le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) et le POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) - La qualité de vie de l'enfant et de sa famille sera évaluée à 1 an par le score FDLQI (Family Dermatitis Quality of Life Index) - La tolérance des prébiotiques chez la mère sera évaluée par un questionnaire sur leur statut digestif (ballonnements, maux de ventre, diarrhées, flatulences ...) - La sensibilisation aux principaux allergènes sera évaluée par la réponse aux tests cutanés réalisés chez l'enfant de 1 an - Mesure de la perte insensible en eau (TEWL) de l'enfant par TEWAmètre sur le thorax en g/m²/h, en conditions standardisées (moyennes de 3 mesures consécutives) à J2 et à 1 an.
TYPE D'ETUDE	Catégorie 2 RIRCM
PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes enceintes suivies dans les maternités des centres investigateurs au 5^{ème} mois de grossesse (4^{ème} consultation entre 19SA et 20SA +/- 6 jours), et défendant une grossesse eutocique avant 20 SA - Femmes ayant un antécédent personnel d'atopie diagnostiqué par un professionnel de santé - Femmes acceptant la contrainte d'une éviction complète des suppléments alimentaires comportant des pré ou probiotiques pendant la durée de la supplémentation. - Femmes acceptant le suivi dermato-pédiatrique dans la 1^{ère} année de vie du nouveau-né (appels téléphoniques à 24 SA, 6 mois et consultation à 12 mois). - Femmes non fumeuses pendant la grossesse - Femmes âgées de plus de 18 ans - Femmes sans antécédent de diabète gestationnel sévère
PRINCIPAUX CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes ne renonçant pas à recourir à des produits nutritionnels incorporant pré ou probiotiques pendant la durée de l'étude.

	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes refusant le suivi dermato-pédiatrique dans la 1^{ère} année de vie du nouveau-né (appels téléphoniques à 24 SA, 6 mois et consultations à 12 mois) - Allergie aux protéines de lait de vache actuelle et/ou intolérance au lactose - Terme > 21 SA.
STRATEGIES / PROCEDURES	<p>1) <u>Pour l'ensemble des participants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pre-screening des femmes enceintes éligibles avant M5. - Inclusion à M5 (20SA +/- 6 jours). - Randomisation centralisée. - Traitement pendant 20 à 21 semaines : GOS/Inuline à un ratio de 9/1 versus placebo : 11,8 g/jour en 1 prise. - Visite à 32 SA - Visites en per-partum : mesure perte insensible en eau (J2+/- 1j). - Suivi téléphonique et/ou par mail jusqu'à un an (24 SA, 3 mois et 6 mois). - Consultation Dermato-pédiatrique M12 (+/- 1sem). <ul style="list-style-type: none"> o Examen clinique (enfant) o Critères de jugement principal et secondaires + prick-tests enfant o Mesure perte insensible en eau (enfant) <p>2) <u>Visites et prélèvements supplémentaires pour les 100 dyades constituant la biocollecion PREGRALL (étude ancillaire CIMMAP) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Visite d'inclusion à 20SA +/-6 jrs (Sang, selles congelées à domicile, prélèvement jugal) - Visite à 32 SA (Sang, selles congelées à domicile, prélèvement jugal) - Accouchement (placenta, sang de cordon, sang mère, selles mères, selles enfant de J1 à J5, prélèvement jugal mère et enfant, lait maternel : avant et après la montée de lait, placenta) - Appel téléphonique pour rappeler le prélèvement lait maternel à 1 mois (à domicile) - Visite 2 mois (sang mère, selles mère et enfant congelées à domicile, prélèvement jugal mère et enfant) - Visite à 1 an (sang enfant, selles enfant, prélèvement jugal mère et enfant)
NOMBRE DE PATIENTS	376 (188 par groupe)
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 30 mois Durée de la participation pour chaque dyade : 17 mois Durée totale de l'étude : 47mois
ANALYSE STATISTIQUE	L'analyse sera réalisée en intention de traiter et sera complétée par une analyse en Per-Protocol.