

Document de synthèse

Essai LAKANA sur l'azithromycine

Régions de Kayes, Kita et Koulikoro, Mali, 2019-2023

Évaluation à grande échelle des principales activités de promotion de la santé associées à de nouveaux schémas thérapeutiques d'administration massive d'azithromycine (LAKANA)

Vue d'ensemble

Avec le financement de la Fondation Bill et Melinda Gates, et à partir de Janvier 2020, **CVD-Mali**, en collaboration avec **l'Université de Tampere, en Finlande, l'University College London et Tro Da Ltd**, propose de mener un essai clinique sur les effets de l'azithromycine sur les enfants âgés de 1 à 11 mois dans certains districts des régions de Kayes, Kita et Koulikoro au Mali.

L'essai consistera en un essai clinique en trois volets, avec groupe parallèle, en double aveugle, contrôlé par placebo et randomisé par groupes.

L'essai **LAKANA** aura pour principal objectif l'étude des effets de l'azithromycine sur la mortalité infantile, à la suite des résultats des essais précédents, notamment de l'essai Mordor, mené au Niger, en Tanzanie et au Malawi, qui ont montré une réduction significative de la mortalité infantile dans les groupes recevant de l'azithromycine. Les plus importantes réductions ont été observées dans les régions où le taux sous-jacent de la mortalité infantile était le plus élevé.

Outre le principal essai sur la mortalité, l'étude de Kayes, Kita et Koulikoro, au Mali, comprendra quatre sous-études, sur la résistance antimicrobienne à l'azithromycine : les effets de l'azithromycine sur la **morbidité** ; le **mécanisme d'action** de l'azithromycine ; la **faisabilité**, **l'acceptabilité** et **l'équité** et la **rentabilité** des campagnes d'administration de l'azithromycine dans les communautés ou par campagne de traitement de masse.

L'essai comportera un point d'analyse intermédiaire. S'il existe une différence de mortalité statistiquement significative entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine et le groupe placebo, mais pas entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine, le groupe placebo sera interrompu et l'essai continuera avec deux groupes ayant reçu l'azithromycine seulement. S'il existe aussi une différence statistiquement significative entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine, l'essai sera interrompu et l'équipe proposera de collaborer avec le ministère de la santé au Mali pour fournir un traitement de masse d'azithromycine sur le site de l'essai et dans d'autres régions du Mali.

Objectifs et approche de l'étude

Contexte : Il existe des preuves récentes que le traitement de masse (TDM) par azithromycine à de jeunes enfants apparemment en bonne santé réduit leur mortalité dans certains pays africains à faible revenu, mais pas tous.

- Objectif principal :** Déterminer l'impact sur la mortalité et les autres effets sur la santé de l'azithromycine administrée de façon trimestrielle (tous les trois mois) ou biannuelle (deux fois par an, entre janvier et juin) lorsqu'elle est administrée en traitement de masse aux nourrissons âgés de 1 à 11 mois.
- Approche expérimentale :** Essai clinique en trois volets, avec groupes parallèles, en double aveugle, contrôlé par placebo et randomisé par groupes, dans les villages ruraux et péri-urbains des régions de Kayes, Kita et Koulikoro au Mali.
- Analyse intermédiaire :** Une analyse intermédiaire sera effectuée lorsqu'environ 60 % des intervalles de suivi trimestriels auront été réalisés. S'il existe une différence de mortalité statistiquement significative entre le groupe ayant reçu l'azithromycine trimestrielle et le groupe placebo, ainsi qu'entre le groupe ayant reçu l'azithromycine biannuelle et le groupe placebo mais pas entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine, le groupe placebo sera interrompu et l'essai continuera avec seulement deux groupes. S'il existe aussi une différence statistiquement significative entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine, l'essai sera interrompu et l'équipe proposera de collaborer avec le ministère malien de la Santé pour fournir un TDM par azithromycine sur les sites de l'essai et ailleurs au Mali. Parallèlement à l'analyse intermédiaire, une analyse d'innocuité provisoire sera effectuée. Des analyses supplémentaires d'innocuité ou d'efficacité seront effectuées si le DSMB de l'étude le recommande.
- Principales méthodes :** Les villages sélectionnés et consentants seront répartis au hasard en trois groupes dans un ratio de 3 : 2 : 4 (contrôle : azi-trimestriel : azi-biannuel). Les familles des villages participants recevront une visite du personnel de l'étude tous les trimestres. À chaque visite, il y aura un recensement des enfants de moins de cinq ans ainsi que l'enregistrement des naissances et des décès d'enfants depuis la dernière visite. Tous les nourrissons âgés de 1 à 11 mois (âgés de 29 à 364 jours), pour lesquels un tuteur a consenti à participer à l'étude, seront pesés et recevront une dose unique, 20 mg/kg du médicament à l'étude. Les nourrissons du groupe témoin recevront un placebo à chaque visite, les nourrissons du groupe azi-biannuel recevront 20 mg/kg d'azithromycine lors des visites entre janvier et juin et le placebo au cours des visites entre juillet et décembre. Les nourrissons du groupe azi-trimestriel recevront 20 mg/kg d'azithromycine à chaque visite. Les visites dans les villages seront répétées tous les trois mois à huit reprises pour administrer le médicament à l'étude, et une fois de plus pour effectuer un recensement et l'enregistrement des statistiques de l'Etat Civil.
- Résultat principal :** Mortalité (décès/1000 ans à risque) chez les enfants qui étaient âgés de 1 à 11 mois au moment du TDM par azithromycine.

Autres résultats :	<p>Incidence des visites dans les centres de santé pour les maladies respiratoires aiguës, le paludisme et la diarrhée.</p> <p>Croissance du nourrisson et du jeune enfant.</p> <p>Prévalence de la résistance antimicrobienne à l'azithromycine.</p> <p>Parasitémie du paludisme, inflammation et développement immunitaire.</p> <p>Faisabilité, acceptabilité et équité de l'impact de la mise en œuvre.</p> <p>Incidence d'événements indésirables graves (EIG) et d'événements indésirables (EI).</p> <p>Mortalité chez les enfants âgés de 12 à 59 mois au cours du TDM.</p>
Taille de l'échantillon :	830 groupes (villages) (98 CSCom). A chaque cycle de distribution de médicaments, chaque groupe devrait contenir en moyenne 45 nourrissons éligibles qui fourniront des données pour l'étude.
Échantillons stockés :	Certains flacons de plasma congelé, de globules blancs, d'urine et de selles ainsi que de taches de sang séché d'un sous-groupe seront stockés pour des analyses ultérieures.

Cette étude peut apporter une contribution significative à un problème de santé publique majeur au Mali et dans la région élargie de l'Afrique subsaharienne. Si l'essai fonctionne, il contribuerait de manière significative aux options permettant de réduire efficacement la mortalité infantile, qui est l'un des objectifs clés du développement durable établis par les Nations Unies. Ainsi, si l'essai fournit des preuves à l'appui d'un bénéfice de mortalité positif par un TDM par azithromycine, il constituera la première phase d'un programme national de santé publique au Mali. Dans la phase 2, qui ferait toujours partie du projet actuellement financé, un programme de TDM par azithromycine serait déployé dans les régions où l'essai est mis en œuvre, si le gouvernement du Mali le juge souhaitable. Dans la phase 3, il pourrait y avoir un déploiement national, dont les détails et le financement devraient être négociés séparément.

Les résultats de l'étude seront distribués et discutés avec la communauté locale, les chercheurs en santé au Mali, des représentants au niveau régional et national du Ministère de la Santé du Mali et de l'Organisation mondiale de la Santé. Les principales conclusions de l'étude seront publiées dans des revues scientifiques internationales.

Identifier les participants

L'unité d'allocation d'intervention (groupe) sera un village (ou une partie d'un village). Dans tous les villages, tous les nourrissons recevront le même traitement à chaque tournée d'administration de médicaments.

L'unité d'inscription sera un représentant des foyers (généralement le chef de famille ou son suppléant). La famille d'un participant inscrit recevra régulièrement des visites sur une période de deux ans. Au cours des visites, les membres sélectionnés de la famille seront interrogés sur la composition de la famille et les enfants éligibles se verront proposer un traitement basé sur le médicament à l'étude. Dans un sous-échantillon de villages, certains membres de la famille peuvent être invités à s'inscrire à des sous-études et à la collecte de données supplémentaires.

L'unité de traitement avec les médicaments à l'étude est un enfant. À chaque visite à domicile, le personnel de recherche évaluera l'éligibilité de chaque enfant de la famille à recevoir le médicament à l'étude. Lors des visites ultérieures, certains des enfants seront ceux précédemment traités, alors

que d'autres seront nouveaux - parce qu'ils sont nouveau-nés, qu'ils se sont déplacés de manière récurrente dans la région ou qu'ils n'étaient pas disponibles pour le traitement lors des visites précédentes.

L'unité de mesure pour le résultat principal est un intervalle de temps de trois mois, entre le lendemain de la précédente visite à domicile et la visite en cours. Tout enfant peut contribuer de 0 à 4 intervalles de temps à l'analyse du résultat principal.

Concernant le groupe, les critères d'inclusion sont les suivants :

1. Localisation dans les régions de Kayes, Kita et Koulikoro.
2. Village considéré accessible et sécurisé par les autorités sanitaires locales et l'équipe de recherche.
3. Village considéré comme non urbain par les autorités sanitaires locales et l'équipe de recherche.
4. Permission accordée par la direction de la communauté.

Concernant les familles, les critères d'inclusion (pour la participation à l'essai) seront :

1. Faire partie d'un groupe inclus dans l'étude.
2. Consentement verbal d'un chef de famille ou un d'adulte autorisé par lui/elle.

Concernant l'enfant, les critères pour recevoir de médicament à l'étude sont les suivants :

1. Résidence dans un ménage inscrit à l'étude.
2. Être âgé entre 29 et 364 jours.
3. Consentement verbal d'au moins un parent.

Concernant l'enfant, les critères d'exclusion (pour ne pas recevoir le médicament à l'étude) sont les suivants :

1. Poids inférieur à 3 kg (3^{ème} centile pour les nourrissons d'un mois en bonne santé selon les courbes de croissance de l'OMS)
2. Allergie connue aux macrolides, selon le rapport d'un soignant du nourrisson présentant un effet indésirable après l'ingestion orale d'un médicament jugé susceptible d'être un macrolide par le collecteur de données.

Interventions pour l'essai et contrôle

Les villages participants seront attribués à l'un des trois groupes d'intervention différents. Dans chaque village, les ménages consentants recevront une visite tous les trois mois, à neuf reprises au total. Au cours des huit premières visites, les nourrissons éligibles âgés de 1 à 11 mois (de 29 à 364 jours), et pour lesquels il existe un consentement pour recevoir le médicament à l'étude, seront pesés et recevront une dose unique du médicament à l'étude (respectivement mélange azithromycine ou mélange de placebo).

Tous les médicaments de l'étude seront codés, de sorte que ni le personnel de l'étude, ni les participants ne sachent qui reçoit quoi. Selon le groupe auquel ils sont assignés, les enfants recevront :

Groupe	Intervention
Villages de contrôle	Mélange placebo tous les trois mois
Azi-trimestriel	Mélange azithromycine tous les trois mois
Azi-biannuel	Mélange azithromycine tous les six mois, mélange placebo tous

La dose du médicament de l'étude sera de 20 mg (0,5 ml) / kg de poids de l'enfant, ou un volume égal de mélange placebo. Les médicaments de l'étude seront administrés une seule dose par voie orale sous observation directe, par des bénévoles de la communauté participant à d'autres campagnes d'administration massive de médicaments dans les mêmes villages.

Variables de résultat

Résultat principal d'efficacité :

1. Mortalité (décès / 1000 ans à risque) chez les nourrissons âgés de 1 à 11 mois au moment de l'administration du médicament à l'étude.
2. Dans une analyse exploratoire, nous évaluerons les facteurs suivants comme modificateurs d'effets potentiels en ce qui concerne l'impact de l'azithromycine sur la mortalité chez les nourrissons âgés de 1 à 11 mois :
 - a. Âge du nourrisson au moment du TDM (1 à 5 mois contre 6 à 11 mois)
 - b. Poids du nourrisson pour l'âge au moment du TDM
 - c. Sexe de l'enfant
 - d. Saison de la dose de TDM et le temps écoulé depuis la dernière chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)
 - e. Couverture au niveau du groupe de CPS
 - f. Mortalité de base au niveau des groupes (établie au premier recensement)
 - g. Groupe et couverture de niveau individuel et nombre de doses de TDM d'azithromycine administrées
 - h. District de résidence
 - i. Éloignement de l'établissement de santé le plus proche
 - j. Indice de l'actif ou du revenu du ménage
 - k. Indice WASH (eau, assainissement et hygiène) des ménages

Résultats après analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire sera réalisée lorsqu'environ 60 % des visites prévues dans les villages seront faites. La conception de l'essai peut être modifiée en fonction des résultats de cette analyse intermédiaire.

Il y a trois résultats possibles pour cette analyse intermédiaire, qui correspondent aux décisions suivantes sur la poursuite de l'étude :

1. Il n'y a aucune différence de mortalité statistiquement significative entre les groupes.
 - a. Dans ce scénario, l'essai se poursuivra comme prévu.
2. Il existe des preuves d'un bénéfice de mortalité dans les deux groupes ayant reçu l'azithromycine par rapport au groupe placebo, mais aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine.
 - a. Dans ce scénario, l'équipe abandonne le groupe placebo et re-randomise les groupes placebo précédents dans l'un des deux groupes ayant reçu l'azithromycine. Tous les participants à l'essai seront informés du changement et un nouveau consentement sera demandé pour participer à l'essai révisé.

- b. Avant la mise en œuvre, le formulaire d'information des participants et un formulaire de consentement amendés seront soumis aux comités d'éthique et aux comités d'évaluation institutionnels (CEI) appropriés pour examen et approbation.
 - c. Sous réserve de l'approbation par le Comité de sécurité et de surveillance des données d'essai (DSMB) avant le début de la collecte des données, l'équipe propose de considérer une différence de mortalité dans une analyse intermédiaire statistiquement significative si une valeur-p bilatérale est inférieure à 0,001 (Peto et al., 1976).
 - d. Une fois que les résultats de la comparaison des groupes azi-trimestriels et azi-biannuels seront disponibles, l'équipe proposera de collaborer avec le ministère de la Santé du Mali à la mise en œuvre d'une intervention de santé publique de traitement de masse dans les régions de Kayes, Kita, Koulikoro et peut-être de Bougouni et Segou, au Mali, en choisissant un schéma thérapeutique de TDM basé sur les données de l'étude.
3. Il existe des preuves d'un bénéfice sur la mortalité dans l'un ou les deux groupes ayant reçu l'azithromycine ainsi qu'une différence statistiquement significative entre les deux groupes ayant reçu l'azithromycine.
- a. Dans ce scénario, l'administration de médicaments de l'étude sera arrêtée et l'équipe proposera de collaborer avec le ministère malien de la Santé à la mise en œuvre d'une intervention de santé publique de traitement de masse dans les régions de Kayes, Kita, Koulikoro et peut-être de Bougouni et Segou, au Mali, en choisissant un schéma thérapeutique de TDM (trimestriel ou biannuel) basé sur les données de l'étude.

Un essai distinct (SANTE) dans la région de Sikasso évalue les avantages de l'azithromycine administrée aux femmes enceintes et aux nourrissons lors de la visite du PEV de 6 semaines. Les résultats combinés de l'essai SANTE et du nouvel essai proposé fourniront des preuves importantes pour la prise de décision concernant la stratégie optimale pour administrer l'azithromycine pour la survie de l'enfant dans tout le Mali.

Résultats d'efficacité secondaires :

1. Prévalence de la diarrhée, de la fièvre ou d'autres maladies dans les 14 jours précédant les visites d'administration de médicaments.
2. Incidence des visites dans les établissements de santé pour paludisme, infections respiratoires aiguës, la diarrhée et autres infections.
3. Poids moyen pour l'âge, taille pour l'âge, poids pour la taille, circonférence à mi-partie supérieure du bras (MUAC) et circonférence de la tête pour les nourrissons de 6 à 8 et de 12 à 14 mois.
4. Mortalité (décès / 1000 ans à risque) chez les enfants âgés de 12 à 59 mois lorsque le dernier TDM par azithromycine a eu lieu dans leur village de résidence.
 - a. Ceci sera analysé car le TDM par azithromycine pourrait susciter une protection de masse qui pourrait théoriquement s'étendre au-delà de la population réelle recevant le traitement.

Résultats liés à la résistance aux antimicrobiens :

1. Résistance phénotypique aux macrolides parmi les souches de *E. coli* isolées à partir d'échantillons de selles ou de souches de *S. pneumoniae* isolées à partir de prélèvements

nasopharyngés obtenus chez les nourrissons âgés de 4 à 14 mois, un an après la fin de l'intervention du TDM.

- a. À des fins de comparaison, ces mêmes échantillons seront également prélevés sur un petit groupe d'enfants au départ ; à six mois d'intervention, puis une dernière fois après 18 mois d'activité de l'étude.
2. Résistance phénotypique aux macrolides parmi les souches de *E. coli* isolées à partir d'échantillons de selles ou de *S. pneumoniae* isolées à partir de prélèvements nasopharyngés obtenus chez les enfants âgés de 39 à 59 mois, 18 mois après l'inclusion à l'essai de leur groupe, c'est-à-dire lorsque l'intervention est en cours depuis une durée maximale de deux ans.
 - a. À des fins de comparaison, ces mêmes échantillons seront également prélevés sur un petit groupe d'enfants au départ, à six mois d'intervention. D'autres échantillons seront prélevés un an après la fin de l'intervention du TDM.
 - b. Dans cette partie de l'étude, nous nous intéressons principalement à la tranche d'âge la plus âgée (qui n'aura jamais reçu d'azithromycine), car les analyses de données antérieures suggèrent que la prévalence de la RAM augmentera chez les personnes traitées. Nous ne prévoyons pas que la RAM se propage aux individus non traités.
 - c. Au cours des deux années du TDM et de la période de suivi, les enfants âgés de 39 à 59 mois n'auront jamais reçu d'azithromycine dans le cadre de l'essai.
3. Les marqueurs génétiques de l'azithromycine et d'autres résistances aux antibiotiques (résistome) dans le microbiote intestinal des enfants âgés de 4 à 14 mois, un an après la fin de l'intervention du TDM.
 - a. À des fins de comparaison, ces mêmes échantillons seront également prélevés sur un petit groupe d'enfants au départ ; à six mois d'intervention, puis une dernière fois après 18 mois d'activité d'essai
 - b. Dans cette partie de l'étude, nous nous intéressons principalement à la situation post-intervention, car les analyses de données antérieures indiquent que la prévalence de la RAM augmentera chez les personnes traitées peu après le traitement à l'azithromycine. Nous nous attendons à ce que la prévalence diminue après l'intervention.

Résultats liés au mécanisme d'activité de l'azithromycine :

1. Concentration de protéine C-réactive dans le sang.
2. Parasitémie sanguine du paludisme et concentration en hémoglobine.
3. Concentration fécale de calprotectine et d'alpha-1-antitrypsine.
4. Concentration plasmatique d'anticorps à rotavirus, vaccins antitétanique et antirotavirus.
5. Débit thymique, rapport naïf de la mémoire des sous-populations CD4 et CD8, de leur production et prolifération de cytokines et les répertoires des récepteurs de lymphocytes T (TCR).

Résultats d'innocuité :

1. Incidence des effets indésirables graves (EIG) dans les 14 jours suivant l'administration du médicament à l'étude.
2. Incidence des événements indésirables (EI) dans les 14 jours suivant l'administration du médicament à l'étude.

Sites de collecte de données pour différents résultats

Les données de mortalité et de poids seront collectées et des réponses liées à la mortalité et au gain de poids seront recueillies auprès de tous les participants à l'étude.

Répondre aux questions de la sous-étude nécessitera du personnel d'études supplémentaire ainsi que du matériel et des infrastructures supplémentaires bien que l'échantillon soit plus petit. Ainsi, nous chercherons à répondre aux questions de la sous-étude à partir d'un sous-échantillon de 60 villages, abritant environ 3 000 nourrissons et situés autour de quatre centres de santé sélectionnés à proximité de la ville de Kita (Bendougouba, Kofeba, Dafela et Djidian). Des équipes spéciales de chercheurs, travaillant dans ces centres de santé, collecteront des informations sur les variables de résultats suivants :

1. Morbidité et visites dans les centres de santé pour des infections aiguës
2. Croissance et état nutritionnel
3. Résistance aux antimicrobiens
4. Mécanisme d'action de l'azithromycine
5. Faisabilité, acceptabilité et équité de l'intervention
6. Innocuité et événements indésirables (EI).

En plus des 60 villages de Kita mentionnés ci-dessus, nous collecterons des échantillons de RAM des nourrissons et des enfants vivant dans 20 villages autour de 2 centres de santé à Koulikoro (échantillon de RAM tertiaire). Outre la collecte d'échantillons de RAM, aucun autre résultat secondaire ne sera collecté sur ces sites.

Médicaments à l'étude

Les médicaments à l'étude (azithromycine et placebo) seront fournis par Pfizer Inc (New York, NY, USA), qui fabriquera et emballera selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) puis expédiera les médicaments au Mali.

Un pharmacien de Pfizer attribuera au hasard 12 codes différents pour l'azithromycine (chaque code individuel composé de deux lettres) et 12 autres codes pour le placebo. Les médicaments à l'étude seront étiquetés avec ces codes de lettres. Pour chaque groupe, des bouteilles avec des codes à deux lettres seront attribuées, une pour les visites 1, 3, 5 et 7 et l'autre pour les visites 2, 4, 6 et 8. Ainsi, il y aura un total de 12 schémas thérapeutiques à deux lettres pour l'étude, dont 4 seront affectées au contrôle (les deux types de codes à lettres pour le placebo), 4 pour l'azi-trimestriel (les deux types de codes à lettres pour azithromycine) et 4 pour l'azi-bisannuel (un code à une lettre pour le placebo, l'autre pour l'azithromycine).

Collecte des données sur la mortalité infantile et juvénile

Lors de la visite d'inscription, un collecteur de données engagé par l'équipe chargée de l'étude interrogera un chef de famille afin de recueillir des informations sur la composition du ménage. Il/elle enregistrera les membres du ménage dans une base électronique cryptée de données sur l'étude, protégée par un mot de passe, à laquelle il/elle pourra se référer et qu'il/elle mettra à jour lors de visites ultérieures. La base de données comprendra les informations suivantes sur chaque membre du ménage : sexe, nom, date de naissance, âge, date de début de suivi (inscription du ménage ou immigration), date de fin de suivi (décès, retrait ou émigration)

A chaque visite, le collecteur de données vérifiera le statut vital (vivant, décédé, émigré ou inconnu) des membres du ménage précédemment enregistrés et enregistrera les nouvelles naissances et les

migrations entrantes. Si un enfant décède ou émigre, il y aura une série spéciale de questions sur la date et la cause du décès ou la date de l'émigration.

La mortalité sera exprimée en décès / 1000 ans à risque. Chaque intervalle de 3 mois contribuera au calcul de la mortalité. Les enfants seront inclus dans les analyses s'ils étaient présents dans le foyer au début de l'intervalle et leur statut vital (mort, vivant, présent) était connu lors de la visite suivante.

Collecte des données sur la résistance aux antimicrobiens

L'une des principales préoccupations liées à l'utilisation d'un traitement de masse par azithromycine est la possibilité d'augmenter la résistance aux antimicrobiens (RAM), ce qui pourrait entraîner une perte de bénéfices en termes de mortalité et éventuellement même une augmentation des problèmes de santé. Une résistance aux macrolides a déjà été observée chez les personnes traitées peu après le TDM par azithromycine, mais il existe relativement peu de données sur le suivi à long terme ou la propagation de la RAM aux populations non exposées. Dans le cadre de l'essai LAKANA, nous surveillerons donc la prévalence de la résistance à l'azithromycine avant, pendant et après l'intervention, à la fois chez les enfants qui reçoivent et ceux qui ne reçoivent pas de TDM avec les médicaments à l'étude.

Pour permettre des comparaisons avec les statistiques nationales et internationales sur la RAM, nous étudierons principalement la RAM par une méthode de culture phénotypique traditionnelle, en isolant des colonies individuelles de bactéries indicatrices sélectionnées (*S. pneumoniae* et *E. coli*) des enfants et en évaluant la croissance bactérienne dans une boîte de Petri en présence ou en l'absence d'azithromycine. Pour maximiser la comparaison de ces cultures de surveillance avec les résultats de résistance aux antimicrobiens d'autres essais de TDM par azithromycine (comme l'essai AVENIR au Niger), les détails de la collecte des échantillons et des méthodes de traitement seront harmonisés entre les différentes études.

Des échantillons seront également prélevés pour une analyse ultérieure en utilisant des méthodes génétiques, afin d'étudier la composition du microbiote. Ceux-ci seront stockés à ce moment et traités plus tard.

Dans la première phase, nous aborderons les questions suivantes :

1. Quel est l'impact du TDM par azithromycine biannuelle ou trimestrielle sur les nourrissons âgés de 1 à 11 mois sur la prévalence de la résistance phénotypique à l'azithromycine chez les souches de *S. pneumoniae* ou de *E. coli* isolées des enfants âgés de 4 à 14 mois, qui ont reçu 1 à 4 cycles de TDM par azithromycine ?
2. Quel est l'impact du TDM par azithromycine biannuelle ou trimestrielle sur les nourrissons âgés de 1 à 11 mois sur la prévalence de la résistance phénotypique à l'azithromycine chez les souches de *S. pneumoniae* ou de *E. coli* isolées des enfants âgés de 39 à 59 mois, qui vivent dans les mêmes communautés maliennes, mais qui n'ont pas reçu de TDM par azithromycine ?

Afin de déterminer si la maladie clinique est influencée par le TDM par azithromycine, la RAM sera également étudiée chez des bactéries isolées à partir des selles des enfants atteints de dysenterie (selles sanglantes) et qui se présentent dans l'un des quatre établissements de santé sélectionnés. Des échantillons de sang, d'urine ou de liquide céphalorachidien de nourrissons âgés de 1 à 11 mois ou d'enfants plus âgés hospitalisés à l'hôpital voisin du district de Kita à la suite d'une grave maladie septique seront également prélevés et isolés. À cet effet, l'essai établira un laboratoire de microbiologie de base dans cet hôpital et appuiera ses activités au cours de l'essai LAKANA.

Dans le laboratoire de Kita (niveau 2), l'équipe chargée de l'étude effectuera des analyses microbiologiques pouvant être renvoyées aux cliniciens pour soutenir la gestion clinique des infections. Les cliniciens peuvent ensuite cibler leur traitement en fonction des résultats microbiologiques sur le type bactérien et la caractérisation bactérienne de base, tels que la coloration de Gram. En plus de ce simple laboratoire d'analyse, l'équipe établira un deuxième laboratoire de terrain plus basique (niveau 1) dans un établissement de santé à Koulikoro. Dans cette installation, l'équipe chargée de l'étude peut traiter et stocker les échantillons de RAM collectés et effectuer une analyse initiale de la croissance bactérienne à l'aide d'une méthode automatisée de culture en suspension. Toutes les analyses RAM seront effectuées dans le principal laboratoire CVD-Mali à Bamako (niveau 3). En plus d'une culture bactérienne, l'équipe effectuera également une analyse du résiostome et d'autres tests de RAM moléculaire à partir des colonies bactériennes isolées, avec des méthodes harmonisées avec celles de l'essai AVENIR, au Niger.

Enregistrement et gestion des données

Toutes les données seront saisies par voie électronique, en utilisant le logiciel de saisie de données personnalisé installé sur les smartphones personnels ou de petites tablettes. Les contrôles d'erreurs et d'incohérence seront automatisés dans le logiciel. Un gestionnaire de données examinera les nouvelles entrées de données, établira des rapports complets de données sur une base hebdomadaire (tous les jours au début de la collecte de données) et apportera les corrections nécessaires pour assurer l'intégrité des données.

Tous les documents concernant les participants, y compris des échantillons de laboratoire, les données source et les formulaires de rapport de cas, seront identifiés dans la base de données avec les codes des participants appropriés. Les noms ne figureront que sur les formulaires de consentement éclairé et une liste de codage séparée. Un ensemble minimal d'informations d'identification, nécessaires à la mise en œuvre de l'essai, sera stocké sous forme cryptée sur les dispositifs de collecte de données et dans une base de données cryptée séparée. L'accès aux informations d'identification sera limité aux collecteurs de données autorisés disposant d'un nom d'utilisateur et d'un mot de passe sécurisé. Les informations cliniques ne seront pas divulguées sans l'autorisation écrite du sujet, sauf si nécessaire à des fins de surveillance.

Programme

Au total, le projet durera 4 ans et 5 mois. Le calendrier détaillé est ci-dessous.

Le projet comprendra une phase pilote de trois mois, au cours de laquelle l'équipe recrutera et formera le personnel chargé de l'étude et testera les procédures opérationnelles standard, les formulaires de collecte de données et la gestion des données. De nombreuses dispositions pratiques et procédures opérationnelles normalisées (PON) seront adoptées à partir d'anciens essais ABCD et SANTE, testant divers aspects des effets de l'azithromycine sur les enfants et sont actuellement mise en œuvre au Mali, avec le même co-PI malien que dans l'essai LAKANA.

Les données de mortalité des deux premiers intervalles de trois mois, provenant des villages qui seront inclus dans la première semaine d'activités d'essai, seront traitées comme des données pilotes et ne seront pas incluses dans la base de données principale pour l'analyse de l'essai.

Période	Activité
---------	----------

Novembre - Décembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Finalisation du plan de recherche • Approbation du plan par les comités d'évaluation institutionnels appropriés (CEI / IRB) • Elaboration des procédures opérationnelles normalisées et planification des arrangements pratiques • Développement du système de saisie et de gestion des données
Janvier - Mars 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Finalisation du système de saisie et de gestion des données • Recrutement et formation du personnel • Obtention des médicaments à l'étude
Avril 2020 - Mars 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Premières visites d'étude dans tous les villages de l'étude
Avril 2021 - Décembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation de 4 tournées de TDM dans tous les villages
Janvier 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse intermédiaire – Abandon du placebo si nécessaire
Janvier 2022 - Septembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation de toutes les visites de suivi de l'étude principale
Octobre 2022 – Décembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Nettoyage et analyse des données
Janvier 2023 - Décembre 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Rédaction des résultats de l'étude principale (résultats sur la mortalité, morbidité et croissance) • Diffusion des résultats principaux au niveau local • Fin des visites de suivi de la RAM, analyses des données, diffusion au niveau local et international des résultats sur la RAM • Analyses de faisabilité continues • Déploiement du programme de TDM par azithromycine, si indiqué

Considérations éthiques

Principes généraux

L'essai sera réalisé conformément aux directives de bonnes pratiques cliniques (BPC-ICH) et respectera les principes de la déclaration d'Helsinki et des directives réglementaires au Mali. Le recrutement pour l'essai ne commencera pas avant que le comité d'éthique au Mali (Comité d'Éthique de la FMPOS (Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako)) ait rendu un avis favorable. Un comité d'éthique en Finlande n'a pas de mandat légal d'autoriser des essais à l'étranger, mais un avis favorable de la Pirkanmaan Sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta sera nécessaire pour que les chercheurs de l'Université de Tampere puissent participer au projet.

Consentement éclairé

Les autorisations pour la mise en œuvre de l'essai seront recherchées à trois niveaux sur le site d'étude : village (groupe), foyer et enfant.

Pour l'inscription du village, les membres de l'équipe d'étude visiteront les chefs du village, leur donneront des informations orales et écrites au sujet de l'autorisation de l'étude. Ils demanderont l'autorisation de mener une campagne d'information et de mener des activités de l'étude dans le village sélectionné. La réponse des notables sera communiquée verbalement et documentée par voie électronique dans une base de données de l'étude.

Si l'autorisation est accordée au niveau du village, l'équipe chargée de l'étude mènera une campagne d'information sur la prochaine étude dans le village et les établissements de santé à proximité. Après une semaine de communication, l'équipe commencera les visites à domicile.

Une équipe composée d'un bénévole communautaire (relais communautaire) et d'un membre de l'équipe de l'étude effectuera les visites à domicile. À chaque visite du foyer, les membres de l'équipe informeront les chefs de famille et d'autres membres du ménage sur le but et les processus de l'étude, fourniront des documents écrits à ce sujet, demanderont leur consentement pour visiter le ménage et collecteront les données de l'étude neuf fois sur une durée de deux ans. Les réponses seront données verbalement et documentées par voie électronique dans une base de données de l'étude.

Lors des visites à domicile, le relais et le collecteur de données demanderont la permission de prendre le poids et de fournir des médicaments à l'étude à tous les enfants âgés de 1 à 11 mois. Les informations sur le but et le processus de ce traitement seront fournies verbalement. Les réponses seront également données verbalement et documentées par voie électronique dans une base de données de l'étude.

Risques et avantages possibles pour les participants à l'étude

L'azithromycine stimule la contraction des muscles lisses et peut causer un léger inconfort abdominal, des vomissements ou de la diarrhée chez certains enfants. Dans les précédents essais de TDM portant sur l'administration d'une dose unique d'azithromycine chez le nourrisson, les soignants ne l'avaient pas souvent signalé (Porco et al., 2009 ; Keenan et al., 2018 ; Chandramohan et al., 2019). Dans plusieurs études, où le traitement à l'azithromycine a été comparé à d'autres antibiotiques, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux était moins importants dans les groupes sous azithromycine que dans les groupes de comparaison (Roord et al., 1996 ; Ferwerda et al., 2001 ; Langly et al., 2004). Sur la base de ces études précédentes, nous ne prévoyons pas de rencontrer trop de cas des conditions mentionnées ci-dessus parmi les participants à LAKANA.

Parmi les nouveau-nés, il existe un problème d'innocuité théorique, en raison duquel les nouveau-nés seront exclus de l'administration du médicament de l'étude dans le cadre de l'essai LAKANA. Dans ce groupe d'âge, l'azithromycine peut induire une sténose pylorique, une obstruction intestinale qui peut nécessiter une intervention chirurgicale. Dans certaines analyses de population, un risque accru de cette affection rare a été associé à l'utilisation de l'azithromycine chez les nouveau-nés âgés de moins de 14 jours, mais pas chez les enfants plus âgés (Eberly et al., 2015). Comme on ne sait pas si le risque accru de sténose pylorique a été éliminé également un mois après l'âge post-natal chez les prématurés et comme nous ne pouvons pas déterminer la durée de la grossesse à la naissance, tous les nourrissons dont le poids est inférieur à 3 kg seront exclus de l'essai (3,0 kg est le 3^{ème} centile de poids chez les nourrissons de 1 mois en bonne santé, selon les courbes de croissance de l'OMS).

Outre le risque éventuellement accru de sténose pylorique, maladie très rare chez les nouveau-nés, et une gêne abdominale possible, l'azithromycine a un excellent profil d'innocuité en général et ne

devrait pas poser de risque pour la santé des participants à LAKANA. Aux États-Unis, l'azithromycine a été approuvée par la FDA pour une utilisation uniquement chez les enfants âgés de six mois ou plus, mais de nombreux rapports scientifiques et une revue systématique documentent son innocuité pour une utilisation aussi chez les nourrissons plus jeunes (Pinto et al., 2012 ; McCallum et al., 2013 ; Beigelman et al., 2015 ; Smith et al., 2015). Il existe aussi directives américaines recommandant l'utilisation de l'azithromycine chez les nourrissons de moins de six mois (American Academy of Pediatrics, 2012 ; Centers for Disease Control, 2019). Dans les programmes de lutte contre le trachome, l'azithromycine est utilisée chez le nourrisson post-néonatal depuis 20 ans sans préoccupations en matière de sécurité.

Tous les participants bénéficieront pour leur participation à l'étude, de visites répétées à domicile, au cours desquelles les soignants pourront poser des questions relatives à la santé des enfants de l'étude. Au besoin, le personnel chargé de l'étude facilitera l'orientation vers un centre de santé local. Si une autre référence à un hôpital est nécessaire, l'équipe chargée de l'étude assistera au transfert si nécessaire, en utilisant les véhicules 4 x 4 de l'étude, selon les besoins.

Couverture d'assurance

L'équipe CVD-Mali souscrira une assurance qui couvrira la responsabilité professionnelle de l'équipe chargée de l'étude et tous les frais médicaux des participants à l'étude, qui peuvent résulter de leur participation à l'étude LAKANA.

Conseil de sécurité et de surveillance des données (DSMB)

Un comité d'examen sera constitué avant le début de l'étude pour surveiller les progrès et évaluer la sécurité de l'intervention. L'équipe chargée de l'essai fournira aux membres du DSMB un résumé mensuel des progrès de l'essai et des chiffres documentés et attendus d'événements indésirables graves (EIG).

Le DSMB organisera des réunions à distance programmées (électroniques) une à deux fois par an, pour discuter des données de progrès et des données de sécurité. Tout membre du DSMB peut demander une réunion supplémentaire à tout moment.

Dans le cadre de la conception adaptative, il y aura deux analyses de données intermédiaires prévues, comme expliqué précédemment. En cas d'événement inhabituel, les membres du DSMB peuvent demander des analyses intermédiaires supplémentaires à leur discrétion.

Règles d'arrêt pour l'étude

Le DSMB se réunira avant le début de l'essai pour se mettre d'accord sur les règles d'arrêt spécifiques pour l'essai. À titre provisoire, le DSMB peut recommander l'arrêt, l'abandon du groupe placebo ou toute autre modification de l'étude si :

1. Dans une analyse intermédiaire, il existe des preuves solides d'un bénéfice de mortalité (réduction de la mortalité) de l'intervention de l'étude. Le DSMB s'accordera sur la définition exacte de « preuves solides », mais selon la règle de Peto, dans l'analyse intermédiaire, une différence de mortalité ne devrait être considérée comme statistiquement significative que si la valeur-p bilatérale est inférieure à environ 0,001 (Peto et al., 1976). Des études de simulation ont montré que la règle de Peto n'est pas extrême et n'entraîne pratiquement pas d'inflation des erreurs de type 1 dans l'analyse finale (Freidlin et al., 1999).

2. Dans une analyse intermédiaire, il y a une forte suspicion de préjudice (augmentation de la mortalité ou de l'incidence des autres EIG) de l'intervention de l'étude. Pour l'évaluation des risques, aucune règle statistique fixe ne sera appliquée, mais le DSMB prendra en compte de manière globale les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance pour les différences d'incidence de mortalité / EIG, les valeurs-p des tests statistiques appropriés et d'autres facteurs pertinents, lors de la détermination de sa recommandation concernant la poursuite ou l'arrêt de l'étude.
3. Dans une analyse intermédiaire, il existe des preuves solides d'inutilité (prévision mathématique selon laquelle, à partir des données accumulées, les principales hypothèses de l'étude ne peuvent pas être étayées statistiquement avec la taille de l'échantillon initialement prévue).

Le DSMB se réunira conformément aux directives internationales établies et exercera les pouvoirs normalement associés à ces comités. Des règles d'arrêt seront utilisées pour aider le DSMB à évaluer la justification de la poursuite de l'essai. Le DSMB tiendra compte de l'équilibre des risques et des avantages, ainsi que de la cohérence avec les preuves externes. Ainsi, une recommandation du DSMB de poursuivre ou d'interrompre l'essai ne sera fondée sur aucune question individuelle mais sur une analyse complète tenant compte de multiples problèmes liés à l'essai.

Communication des objectifs de l'étude

Les représentants du système de santé de Kayes, Kita et Koulikoro sont expérimentés dans la conduite des campagnes d'administration massive de médicaments, mais en tant qu'étude, cela sera différent. Un plan de communication détaillé sera mis en place afin que le ministère de la Santé, la Direction régionale de la santé et CVD-Mali disposent d'un plan clair et convenu d'un commun accord pour travailler ensemble afin d'atteindre les publics cibles définis par l'essai, et définir un ensemble de messages clairs, simples et cohérents à ce sujet.

L'équipe chargée de l'essai travaillera au sein des structures de santé existantes. À l'heure actuelle, chaque village a un comité qui se réunit pour discuter des questions liées à la santé. Ces discussions et les problèmes qui en découlent sont renvoyés au CSCOM et au Directeur Technique de Centre (DTC). Le CSCOM utilise son président élu et le DTC pour informer à son tour le district, qui peut alors réagir de façon appropriée.

Les rumeurs possibles au sujet de l'étude seront gérées par les structures communautaires existantes et alimentées via le comité du village au CSCOM, puis au bureau de district qui informera CVD-Mali.

CVD-Mali a déjà une équipe de crise capable de réagir de façon appropriée aux rumeurs ou aux problèmes de communication. Le plan de communication existant de CVD-Mali sera adapté aux besoins de LAKANA, sous la direction du Professeur Samba Sow et de la coordinatrice des essais, le Dr Fatoumata Diallo.

Infrastructure de l'essai

Le bureau central de l'étude sera situé à CVD-Mali, à Bamako. L'équipe de CVD sera composée d'un chercheur principal, d'un coordonnateur des essais, d'un coordonnateur adjoint / pharmacien, de six superviseurs de terrain, d'un observateur des affaires réglementaires, ainsi que d'un chef de laboratoire et d'autres membres du personnel de laboratoire et de gestion des données. CVD-Mali

sera chargé de recevoir et rassembler les données sur la distribution de l'azithromycine à Kayes, Kita et Koulikoro ainsi que le stockage et l'analyse des échantillons biologiques pour l'étude sur la résistance aux antimicrobiens.

Des bureaux de district seront également installés dans chacun des districts opérationnels de l'étude. Chacun d'entre eux constituera un centre de coordination des activités au sein du district de santé spécifique, et chaque bureau de district gèrera les problèmes opérationnels, recevra des données et des échantillons biologiques et résoudra les problèmes au fur et à mesure qu'ils se présenteront.

Personnel et supervision

Outre le personnel désigné comme chercheurs principaux, cet essai recrutera également du personnel spécifique chargé d'administrer l'azithromycine, de prendre les mesures nécessaires, de recueillir, d'enregistrer et d'analyser les données requises. L'étude reconnaît l'importance absolue des connaissances et des compétences locales et a l'intention d'employer le plus grand nombre de personnes venant de la région sur les sites d'intervention de l'étude.

L'étude prévoit de fonctionner autant que possible en collaboration avec le système de santé existant dans le cadre d'une étude clinique.

La supervision des essais cliniques sera robuste, à la fois en termes de distribution des médicaments, de collecte des données et de surveillance des EIG et des EI. Les Médecins Chefs et Directeurs Techniques de Centre de CSCom et CSRef seront impliqués dans toutes les étapes de l'intervention sur le terrain et seront immédiatement informés des EIG et EI liés directement à l'étude.