

Document de synthèse

Essai LAKANA sur l'azithromycine

Régions de Kayes, Kita et Koulikoro, Mali, 2019-2024

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

Table des matières

Tableau des révisions du protocole	3
Vue d'ensemble.....	12
Objectifs et approche de l'étude	12
Identifier les participants.....	14
Interventions pour l'essai et contrôle	16
Variables des résultats.....	16
Résultat principal d'efficacité	16
Résultats après analyse intermédiaire	17
Questions détaillées sur les autres résultats de santé (objectif primaire)	18
Questions détaillées sur la faisabilité, y compris l'analyse économique (objectif secondaire) ...	18
Résultats d'efficacité secondaires.....	18
Sites de collecte de données pour les différents résultats.....	20
Médicaments à l'étude	21
Collecte des données sur la mortalité infantile et juvénile	22
Collecte des données sur la résistance aux antimicrobiens.....	22
Informations sur les échantillons de sang et autres échantillons biologiques collectés par LAKANA.....	24
Enregistrement et gestion des données.....	24
Programme de l'étude.....	24
Considérations éthiques.....	25
Principes généraux.....	25
Consentement éclairé	25
Risques et avantages possibles pour les participants à l'étude.....	26
Assurance de l'essai.....	27
Conseil de sécurité et de surveillance des données (DSMB).....	27
Règles d'arrêt pour l'étude.....	27
Communication des objectifs de l'étude	28
Infrastructure de l'essai	28
Personnel et supervision	29

Tableau des révisions du protocole

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
	1.0	27.11.2019	Ashorn	Première version complète du protocole. Soumis à l'examen de l'IRB, mais retiré par l'équipe de recherche pour des révisions supplémentaires.	29.11.2019	Retiré	N / A	N / A
1	2.0	17.12.2019	Ashorn	<p>Élargissement de la zone d'essai : Auparavant uniquement la région de Kayes, maintenant une partie des régions de Kayes, Kita et Koulikoro.</p> <p>Suppression de l'essai de transition après l'analyse intermédiaire.</p> <p>Suppression des 6 derniers mois calendaires de suivi dans l'essai. La moitié des clusters sont maintenant suivis pendant 8 cycles de traitement de masse (TDM/MDA), 30% pendant 7 cycles de traitement de masse (TDM/MDA) et 20% pendant 6 cycles de traitement de masse (TDM/MDA).</p> <p>Augmentation de la taille de l'échantillon de 650 à 750 clusters d'analyse de mortalité.</p> <p>Modification du ratio des clusters de contrôle vs azi-biannuel vs azi trimestriel de 1 : 1 : 1 à 3 : 4 : 2.</p>	17.12.2019	27.12.2019	13.01.2020	04.02.2020

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				<p>Réduction du nombre d'analyses intermédiaires de 2 à 1 - à effectuer à environ 60% de l'accumulation des données.</p> <p>Modification légère du calendrier de collecte des échantillons biologiques et RAM.</p> <p>Ajout d'un deuxième laboratoire de terrain dans la région de Koulikoro.</p> <p>Élargissement de la zone de déploiement possible de MDA à 3-5 régions, incluant la totalité de Kayes, Kita et Koulikoro, et éventuellement des parties de Bougouni et Segou.</p>				
2	3.0	08.03.2022	Luoma, Adubra, Ashorn	<p>Augmentation de la taille de l'échantillon de 830 à 1150 grappes (ou 35 650 nourrissons traités sur MDA1, selon la première éventualité), en raison d'un nombre plus faible que prévu de nourrissons par grappe et par rapport à la mortalité de base. Modification des hypothèses sous-tendant la sélection de la taille de l'échantillon.</p> <p>Changement du plan de l'analyse primaire, afin d'inclure les données de mortalité provenant également de l'échantillon des résultats secondaires. Clarification du processus de rupture de code avant l'analyse primaire.</p> <p>Extension de la durée d'inscription de clusters de 52 à 78 semaines.</p>	01.6.2022	08.6.2022		

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				<p>Suppression de l'inclusion d'un échantillon RAM (résistance aux antimicrobiens) tertiaire.</p> <p>Modification du calendrier des analyses de la résistance aux antimicrobiens (RAM) pour inclure des échantillons du début de l'étude, puis à 12, 24 et 36 mois après le début de l'étude.</p> <p>Clarification des analyses de la résistance aux antimicrobiens pour inclure la résistance aux antibiotiques du groupe "Access" défini par l'OMS parmi les isolats bactériens résistants à l'azithromycine.</p> <p>Modification des tests de laboratoire à effectuer dans l'étude mécaniste : remplacement de la mesure de la calprotectine fécale par trois autres biomarqueurs fécaux : néoptérine, myéloperoxydase et alpha 1 antitrypsine.</p> <p>Plus de détails fournis sur l'âge des nourrissons éligibles pour l'intervention (âge exprimé en jours, et non seulement en mois).</p> <p>Plus de détails fournis sur les scénarios de résultats possibles par rapport à l'analyse intermédiaire prévue.</p> <p>Modification par rapport à l'établissement d'un deuxième site de terrain pour les tests RAM à Koulikoro ; celui-ci est désormais facultatif.</p>				

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				<p>Modification du document d'information pour participants pour inclure les informations mises à jour sur la taille de l'échantillon et l'âge des nourrissons éligibles.</p> <p>Instructions plus détaillées fournies par rapport à l'administration des médicaments à l'étude et l'orientation vers des services de santé supplémentaires des enfants participant à la sous-étude mécaniste pour lesquels des échantillons de sang sont collectés et les niveaux d'Hb et de CRP sont mesurés sur place. Rajout d'un document qui sera utilisé pour conseiller le personnel du CSCoM sur la gestion des participants (Annexe 5).</p>				
3	4.0	27.06.2022	Luoma, Adubra, Ashorn	<p>Ajout d'un échantillon tertiaire pour la collecte d'échantillons pour l'étude sur la RAM et l'étude mécaniste dans un sous-ensemble de villages plus proches de Bamako, c'est-à-dire dans les régions d'étude de Koulikoro et Kita.</p> <p>Remplacement de l'équipement Norgen d'acide nucléique pour selles par milieu DESS (DMSO/EDTA/chlorure de sodium saturé) pour la conservation du deuxième écouvillon rectal prélevé lors des visites d'étude sur la RAM.</p> <p>Préciser que les échantillons de l'étude sur la RAM et de l'étude mécaniste peuvent être transportés directement au laboratoire CVD-Mali de Bamako pour être traités.</p>	11.7.2022	22.7.2022		

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				<p>Changement du calendrier de collecte des données et des échantillons de l'étude mécaniste ; cela devient MDA 4 pour les nourrissons de 4 à 11 mois, MDA 6-8 et visite 9 pour les nourrissons et les enfants de 6-8 et 12-14 mois.</p> <p>Modification d'une hypothèse de l'étude mécaniste étendant l'évaluation de la prévalence de la parasitémie au niveau de la communauté à la fin de l'intervention (9ème visite) pour inclure les enfants de 12-14 mois.</p> <p>Modification des instructions concernant l'orientation des enfants qui présentent des valeurs anormales d'Hb ou de CRP dans la sous-étude mécaniste. Modification du document d'orientation (annexe 5).</p> <p>Préciser que les mesures anthropométriques pour l'étude de croissance et la collecte d'échantillons pour l'étude mécaniste seront effectuées au moment des visites d'étude, au lieu de deux semaines plus tard, et éventuellement dans un endroit central du village.</p> <p>Suppression de la circonférence de la tête des résultats de l'étude de croissance.</p> <p>Changement de l'âge cible pour la collecte des données de morbidité à 4-14 mois.</p>				

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				<p>Ajout de détails supplémentaires sur la manière dont l'étude de faisabilité sera réalisée. Ajout d'une analyse économique (chapitre 4.18).</p> <p>Clarification, en fonction de la conception adaptative de l'essai, des résultats de l'analyse intermédiaire qui conduiront à modifier la conduite de l'essai.</p> <p>Préciser qu'un ratio d'allocation 1:1 sera utilisé pour re-randomiser les groupes placebo précédents dans les deux groupes AZI si, après l'analyse intermédiaire, le bras placebo est abandonné.</p> <p>Préciser que l'attribution aléatoire des codes lettres pour le traitement a été effectuée par le partenaire externe, RTI International, qui a ensuite fourni le code à Pfizer.</p> <p>Clarification du fait qu'une procédure de test fermé sera utilisée pour ajuster les analyses statistiques en cas de comparaisons multiples.</p> <p>Préciser que la méthode d'analyse de l'étude mécaniste tiendra compte des effets dus au regroupement d'enfants.</p>				
4	5.0	23.03.2023	Luoma, Adubra, Ashorn	Préciser que l'étude mécanistique dans l'échantillon tertiaire sera menée pendant la saison des pluies (pic de transmission du paludisme).	17.4.2023	28.4.2023		

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				<p>Préciser que l'étude de croissance pourra être menée aussi avec l'échantillon tertiaire si la taille d'échantillon prévue pour l'étude n'est pas atteinte avec l'échantillon secondaire.</p> <p>La "densité parasitaire" a été spécifiée comme un des résultats de l'étude mécanistique afin de clarifier l'aspect quantitatif des mesures de la parasitémie en plus de la prévalence du paludisme.</p> <p>Précision par rapport à l'analyse exploratoire et les modificateurs d'effet à tester.</p> <p>Modification d'une hypothèse pour l'étude mécanistique afin d'étendre l'évaluation, au niveau communautaire, de la prévalence de la parasitémie palustre à la fin de l'intervention (9ème visite) par rapport aux enfants âgés de 1 à 59 mois. Détails additionnels fournis sur la taille de l'échantillon et les méthodes d'échantillonnage, ainsi que sur la compensation.</p> <p>Modification du document Informations sur la participation à l'étude AMR et à d'autres sous-études</p>				

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOMIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOMIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
				afin d'inclure Kati comme l'un des CSCCom des sous-études (échantillon tertiaire).				
5	6.0	15.12.2023	Alber, Fan, Klein	<p>Extension de la tranche d'âge des enfants sélectionnés pour l'analyse de la résistance aux antibiotiques lors de la visite 11 afin d'inclure également les enfants âgés de 15 à 26 mois. L'élargissement de la tranche d'âge à la visite 11 permettra d'évaluer si le portage de bactéries résistantes aux antibiotiques persiste chez les enfants qui ont reçu 1 à 4 doses d'azithromycine par traitement de masse (MDA) un an avant l'échantillonnage et qui vivent dans un village où l'intervention par traitement de masse (MDA) a cessé.</p> <p>Prélèvement des échantillons des enfants âgés de 24 à 35 mois lors de la visite 9 dans la région de Kati (échantillon RAM tertiaire). Cela permettra de déterminer si le portage de bactéries résistantes aux antibiotiques persiste chez les enfants qui ont reçu 1 à 4 doses d'azithromycine par MDA un an avant l'échantillonnage, mais qui vivent dans un village où l'intervention par MDA s'est poursuivie.</p>	date			

NUMERO DE L' AMENDEMENT	VERSION DU PROTOCOL	DATE	AUTEURS DES CHANGEMENTS	DETAILS DES CHANGEMENTS EFFECTUES	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, MALI (DATE/NUMERO)	SOU MIS AU COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE)	APPROUVE PAR LE COMITE D'ETHIQUE, TAU (DATE/NUMERO)
6	7.0	13.11.2024	Luoma, Ashorn	<p>Ajout du statut de village « difficile d'accès » et de la <i>Stratégie Avancée</i> en tant que modificateurs potentiels d'effet dans les sections 4 et 5.</p> <p>Inclusion d'une enquête auprès des collecteurs de données dans le cadre de l'évaluation de la faisabilité.</p> <p>Modification d'une question d'étude concernant le caractère difficile d'accès et l'inclusion du village dans la <i>Stratégie Avancée</i> comme prédicteur de la mortalité élevée (section 4.02).</p> <p>Modification concernant l'enquête auprès des collecteurs de données dans la section 4.18.</p>				

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 recevant 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 de l'essai :	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 ménages 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'État Civil.

Résultat principal :

Mortalité (décès/1000 ans à risque) chez les enfants qui étaient âgés de 1 à 11 (29-364 jours) mois au moment du TDM par azithromycine.

Autres résultats :

Incidence des visites dans les centres de santé pour les maladies respiratoires aiguës, le paludisme et la diarrhée.
Croissance du nourrisson et du jeune enfant.
Prévalence de la résistance antimicrobienne à l'azithromycine.
Parasitémie du paludisme, inflammation et développement immunitaire. (Évaluation de la « densité parasitaire », prenant en

compte des aspects quantitatifs des mesures de la parasitémie ainsi que la prévalence du paludisme.)

Faisabilité de la mise en œuvre de MDA d'azithromycine (traitement de masse), y compris l'analyse économique

Incidence d'événements indésirables graves (EIG) et d'événements indésirables (EI).

Mortalité chez les enfants âgés de 12 à 59 mois au cours du MDA d'azithromycine.

Conception adaptative : Une analyse intermédiaire sera effectuée lorsqu'environ 60 % des intervalles de suivi de 3 mois auront été réalisés. S'il existe une différence de mortalité statistiquement significative entre le groupe azithromycine trimestriel et le groupe placebo ainsi qu'entre le groupe azithromycine semestriel et le groupe placebo mais pas entre les deux groupes azithromycine, le bras placebo sera interrompu et l'essai sera terminé avec deux bras seulement. S'il y a également une différence statistiquement significative entre les deux groupes azithromycine, l'essai sera arrêté, et l'équipe proposera de travailler avec le ministère de la santé malien pour fournir de l'azithromycine MDA sur les sites de l'essai et ailleurs au Mali.

Taille de l'échantillon : 1150 groupes (villages). A chaque cycle de distribution de médicaments, chaque groupe devrait contenir en moyenne 31 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 1 à 4 intervalles de temps pour 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-biennuel	Mélange azithromycine tous les six mois, mélange placebo tous les six mois

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 des résultats

Résultat principal d'efficacité

1. Mortalité (décès / 1000 ans à risque) chez les nourrissons âgés de 1 à 11 mois (29-364 jours) 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 (29-364 jours) :
 - 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) ; comparaison entre la saison du paludisme et autres périodes ; comparaison entre la distribution de CPS dans un village donné et l'absence de 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
- l. Catégorie de stratégie nationale de sensibilisation (standard/avancée)
- m. Statut de village difficile d'accès évalué par les agents de terrain

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.

Questions détaillées sur les autres résultats de santé (objectif primaire)

L'administration semestrielle ou trimestrielle d'azithromycine MDA aux nourrissons de 1 à 11 mois réduit-elle la prévalence des infections respiratoires aiguës, de la diarrhée ou des symptômes du paludisme chez ces enfants ?

L'administration semestrielle ou trimestrielle d'azithromycine MDA aux nourrissons âgés de 1 à 11 mois améliore-t-elle leur prise de poids, leur croissance linéaire (longueur) ou leur état nutritionnel (circonférence moyenne du bras (MUAC), et poids-pour-taille (WHZ) ?

Questions détaillées sur la faisabilité, y compris l'analyse économique (objectif secondaire)

La mise à l'échelle de l'administration d'azithromycine par MDA en tant que programme national pour réduire la mortalité chez les nourrissons de 1 à 11 mois est-elle faisable au Mali selon les parties prenantes ?

Quels sont les facteurs à prendre en compte pour les différentes stratégies de mise à l'échelle ?

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) 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, 36 mois le début de l'intervention.
 - a. À des fins de comparaison, ces mêmes échantillons seront également prélevés sur un petit groupe d'enfants au départ ; à 12 mois d'intervention, puis une dernière fois après 24 mois d'activité de l'étude (c'est-à-dire après TDM 4 et TDM 8).
 - b. Pour tous les isolats d'*E. coli* ou de *S. pneumoniae* résistants à l'azithromycine, nous déterminerons également la RAM phénotypique contre d'autres antibiotiques classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le groupe "Access".
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 49 à 59 mois, 24 mois après l'inclusion à l'essai de leur groupe, c'est-à-dire lorsque l'intervention est en cours depuis 24 mois (soit 8 cycles de TDM).
 - a. À des fins de comparaison, ces mêmes échantillons seront également prélevés sur un petit groupe d'enfants au départ, à 12 mois d'intervention (4 cycles de TDM). 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.
 - d. Pour tous les isolats d'*E. coli* ou de *S. pneumoniae* résistants à l'azithromycine, nous déterminerons également la RAM phénotypique contre d'autres antibiotiques classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le groupe "Access".
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 ; et puis à 12 mois et à 24 mois d'intervention
 - 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.
4. Portage de bactéries résistantes à l'azithromycine chez les enfants qui ont reçu 1 à 4 cycles de MDA et qui vivent dans des villages où l'intervention MDA a été arrêtée un an avant l'échantillonnage (enfants âgés de 15 à 26 mois lors de la visite 11).
 - a. À titre d'information descriptive, nous fournirons les mêmes informations à partir d'un groupe d'enfants plus restreint un an après l'arrêt de l'intervention MDA.
 - b. Des recherches antérieures ont montré que la prévalence de la RAM augmentera chez les personnes traitées. On ne sait pas encore si et comment cette prévalence persiste chez ces enfants traités un an après la fin de leur traitement et de l'intervention MDA dans les villages où ils vivent. Nous évaluerons la résistance phénotypique aux macrolides et la résistance à d'autres antibiotiques classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le groupe "Accès" et/ou dont les mécanismes sont susceptibles de se chevaucher : méropénème, ceftriaxone, ciprofloxacine, ampicilline,

cotrimoxazole et gentamicine pour l'*E.coli*, et oxacilline, érythromycine, vancomycine, ciprofloxacine, ampicilline, cotrimoxazole pour le *S. pneumoniae*.

- c. Nous évaluerons les marqueurs génotypiques de résistance et les changements dans le microbiome intestinal chez les enfants précédemment traités à l'azithromycine. Notre hypothèse est que le microbiome de ces enfants s'est rétabli un an après le traitement et qu'il est similaire au microbiome des enfants du groupe placebo.
5. Portage de bactéries résistantes à l'azithromycine chez les enfants ayant reçu 1 à 4 cycles de MDA et vivant dans des villages (villages tertiaires de la région de Kati) qui font toujours l'objet d'une intervention MDA un an avant l'échantillonnage (enfants âgés de 24 à 35 mois lors de la visite 9).
 - a. En tant qu'information descriptive, nous fournirons les mêmes informations à partir d'un groupe plus restreint d'enfants un an après la fin de leur traitement individuel, mais qui vivent dans des villages où l'intervention MDA est toujours en cours.
 - b. Des recherches antérieures ont montré que la prévalence de la RAM augmentera chez les personnes traitées. On ne sait pas encore si et comment cette prévalence persiste chez les enfants traités un an après la fin de leur traitement, alors que les villages dans lesquels ils vivent font toujours l'objet d'une intervention MDA. Nous évaluerons la résistance phénotypique aux macrolides et la résistance à d'autres antibiotiques classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le groupe "Accès" et/ou dont les mécanismes sont susceptibles de se chevaucher : méropénème, ceftriaxone, ciprofloxacine, ampicilline, cotrimoxazole et gentamicine pour l'*E.coli*, et oxacilline, érythromycine, vancomycine, ciprofloxacine, ampicilline, cotrimoxazole pour le *S. pneumoniae*.

Résultats liés au mécanisme d'action de l'azithromycine

1. Concentration de protéine C-réactive dans le sang.
2. Parasitémie sanguine du paludisme et concentration en hémoglobine.
3. Concentrations fécales de néoptérine, de myéloperoxydase et d'alpha-1-antitrypsine.

Résultats liés à la sécurité/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 les différents résultats

Les données relatives à la mortalité et aux événements indésirables graves (EIG) seront collectées et les questions relatives à la mortalité seront traitées à l'aide des données provenant des 1150 villages inclus (clusters).

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 dans certains villages, situés autour de quatre centres de santé sélectionnés à proximité de la ville de Kita

(Bendougouba, Kofeba, Dafela et Djidian) ainsi que dans certains CSComs de la région de Koulikoro (autour de Kati), plus près de Bamako. Des équipes spécialisées de chercheurs, travaillant dans ces centres de santé, collecteront des informations sur les variables de résultats suivants :

1. Mortalité, comme dans tous les autres villages
2. Morbidité et visites dans les centres de santé pour des infections aiguës
3. Croissance et état nutritionnel
4. Résistance aux antimicrobiens
5. Mécanisme d'action de l'azithromycine
6. Faisabilité, acceptabilité et équité de l'intervention
7. 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 et autour du CSCom de Kati (échantillon de RAM tertiaire).

En outre, nous prélèverons des échantillons d'enfants âgés de 15 à 26 mois à la visite 11 et des échantillons des enfants âgés de 24 à 35 mois à la visite 9 dans la région de Koulikoro/Kati (échantillon RAM tertiaire).

L'étude mécanistique, sur la manière dont l'azithromycine produit ses effets sur l'organisme (point 5 ci-dessus), sera menée pendant la saison des pluies pour prendre en compte le pic de transmission du paludisme au sein de l'échantillon tertiaire. La prévalence de la parasitémie palustre sera évaluée chez les enfants âgés de 1 à 59 mois.

L'étude sur la croissance pourra être menée aussi parmi l'échantillon tertiaire (voir ci-dessus) si la taille d'échantillon prévue pour l'étude n'est pas atteinte avec l'échantillon secondaire.

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 gestionnaire de données de RTI International, partenaire externe pour les services de soutien aux données, attribuera de manière aléatoire 8 codes lettres à l'azithromycine et 10 autres au placebo et transmettra le code de l'essai à un pharmacien de Pfizer. 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.

Toutes les données de mortalité, c'est-à-dire celles de l'échantillon de résultats primaires et de l'échantillon de résultats secondaires, seront utilisées pour l'analyse des résultats primaires de mortalité.

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 (29-364 jours) 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, un an après la fin de l'intervention ?
2. Quel est l'impact du TDM par azithromycine biannuelle ou trimestrielle sur les nourrissons âgés de 1 à 11 mois (29-364 jours) 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, pendant et après la période d'intervention ?
3. Les bactéries résistantes à l'azithromycine persistent-elles chez les enfants qui ont reçu 1 à 4 doses d'azithromycine un an après l'arrêt du MDA à l'azithromycine ?
4. Les bactéries résistantes à l'azithromycine persistent-elles chez les enfants qui ont reçu 1 à 4 doses d'azithromycine un an après l'arrêt de leur traitement MDA alors que l'intervention MDA dans leur village s'est poursuivie ?
5. Quel est l'impact de l'administration biannuelle ou trimestrielle d'azithromycine aux nourrissons de 1 à 11 mois sur la diversité et la composition de leur microbiote intestinal et sur la prévalence des gènes de résistance à l'azithromycine dans les bactéries intestinales ?

Afin de déterminer si la maladie clinique est influencée par MDA (traitement de masse (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 (29-364 jours) 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 pourrait établir 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 résistome 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.

Informations sur les échantillons de sang et autres échantillons biologiques collectés par LAKANA

Pour la plupart des participants, il n'y aura pas de prélèvement d'échantillons biologiques.

À quatre points dans le temps, pour un sous-échantillon d'environ 1 350 enfants âgés de 4 à 14 mois et le même nombre d'enfants âgés de 49 à 59 mois, nous préleverons des écouvillons rectaux et nasopharyngés ou des écouvillons rectaux. À chaque point dans le temps, les enfants seront différents, de sorte qu'il n'y aura qu'un seul prélèvement pour chaque enfant. De plus, à la visite 11, nous préleverons des échantillons d'enfants âgés de 15 à 26 mois qui ont reçu 1 à 4 doses de MDA un an plus tôt, dans des villages où le MDA a été arrêté. Dans l'échantillon tertiaire AMR de Koulikoro / Kati, nous préleverons des échantillons d'enfants âgés de 24 à 35 mois qui ont reçu 1 à 4 doses de MDA un an auparavant et qui vivent dans un village où le MDA s'est poursuivi. Cela nous permettra d'évaluer si des bactéries résistantes à l'azithromycine survivent chez les individus qui ont été traités auparavant. Nous utiliserons des écouvillons floqués pour les échantillons nasopharyngés et de selles. La masse estimée des selles collectées sera de 200 ug.

Dans un sous-groupe de nourrissons et de jeunes enfants âgés de 6 à 8 mois ou de 12 à 14 mois, un seul prélèvement de sang veineux sera effectué, le volume total de sang prélevé ne dépassant pas 5 ml. Le volume prélevé représente environ 1 % du volume sanguin total du nourrisson et peut être remplacé par le sang produit par le corps du nourrisson dans les 24 heures. Sur les mêmes personnes, nous préleverons 2 à 10 g de selles et 5 à 10 ml d'urine.

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 de l'étude

Au total, le projet durera 4 ans et 5 mois.

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 des précédents essais ABCD et SANTE, testant divers aspects des effets de l'azithromycine sur les enfants et qui 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.

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 pourrions 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.

Assurance de l'essai

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 de CSRéf 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.