|  |  |
| --- | --- |
| **Intitulé** | Efficacité et innocuité de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans le département, province, pays |
| **Nom des site(s) d’étude** | Site 1 : nom, ville, département, province, paysMédicament étudié : médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuseSite 2 : nom, ville, département, province, paysMédicament étudié : médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuseSite 3 : nom, ville, département, province, paysMédicament étudié : médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse*(Ajoutez plus de sites si nécessaire)* |
| **Date de présentation du protocole** | jour/mois/année |
| **Numéro du protocole** | Numéro du protocole/numéro de la version |
| **Investigateur principal** | Nom :      Diplôme :      Institution :      Adresse : rue, ville, code postal, paysTel:      Email:       |
| **Co-investigateur****(ajouter d’autre(s) nom(s) si nécessaire)** | Nom :      Diplôme :      Institution :      Adresse : rue, ville, code postal, paysTel:      Email:       |
| **Moniteur médical** | Nom :      Diplôme :      Institution :      Adresse : rue, ville, code postal, paysTel:      Email:       |
| **Institutions participantes (ajouter d’autre(s) institution(s) si nécessaire)** | Nom :      Adresse : rue, ville, code postal, paysTel:      Email:       |
| **Dates prévues de l’étude** | De mois/année à mois/année |
| **Promoteur** | Ministère de la Santé, paysAdresse : rue, ville, code postal, paysTel:      Email:       |

Résumé

**Intitulé :** Efficacité et innocuité de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué département, province, pays.

**But :** Pour confirmer la politique actuelle de traitement de première et/ou de deuxième intention ; Pour soutenir l’actualisation d’une politique avec un nouveau médicament ; Pour confirmer la résistance à l’artémisinine par une évaluation de son efficacité en monothérapie. *(sélectionner une des trois options et supprimer celles qui ne sont pas applicables)*.

**Objectif :** Evaluer l’efficacité et l’innocuité denom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) pour le traitement des infestations par *P. falciparum* non compliquées.

**Sites sentinelles :** Nom de tous les sites sentinelles département et province de chaque site. Si plus d’un médicament antipaludique ou d’une association médicamenteuse est étudié dans un site, indiquer lesquels pour chaque site.

**Période d’étude :** Indiquer la date prévue du début du recrutement et celle prévue de la fin du suivi des patients.

**Caractéristique de l’étude :** Cette étude est une étude à cohorte unique ou double *(dans le dernier cas, spécifier s’il s’agit de deux études en parallèle ou séquentielles; dans le cas de deux études en parallèle, spécifier la méthode d’assignation des patients au groupe de traitement).*

**Population visée par l’étude :** Patients fébriles âgés entre âge minimum mois/années et maximum mois/années présentant une infestation par *P. falciparum* non compliquée confirmée. Spécifier, s’il y a lieu, l’exclusion, d’un sexe ou d’un groupe d’âge particulier et expliquer les raisons.

**Taille de l’échantillon :** Indiquer le nombre de patients à recruter dans chacun des sites et pour chaque médicament.

**Traitement et suivi :** Les paramètres cliniques et parasitologiques seront surveillés au cours d’un suivi de 28/42 jours afin d’évaluer l’efficacité nom(s) du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s), le(s) dosages et le schéma thérapeutique.

**Critère d’évaluation principal :** La proportion de patients ayant un échec thérapeutique précoce, échec clinique tardif, échec parasitologique tardif ou réponse clinique et parasitologique adéquate. La distinction entre une recrudescence ou une nouvelle infestation sera réalisée par analyse de réaction en chaîne à la polymérase (PCR).

**Critère d’évaluation secondaire :** La fréquence et la nature des effets indésirables.

**Critères d’évaluation optionnelle de nature exploratoire :** *(aucun, ou indiquer un ou plusieurs des critères suivants)* :

* évaluer la sensibilité in vitro des isolats de *P. falciparum* à nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ;
* déterminer le polymorphisme des marqueurs moléculaires de la résistance à nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ; et
* déterminer la concentration de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) dans le sang.

1. Contexte

Paragraphe présentant le traitement de première et de deuxième intention recommandé dans le pays. Indiquer le coût du traitement si celui-ci est à la charge du patient, ou si le traitement est gratuit.

Paragraphe présentant les résultats de précédentes études d’efficacité réalisées dans la région et les tendances récentes de la résistance aux médicaments antipaludiques dans le pays.

Paragraphe expliquant l’efficacité et les effets secondaires connus du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) à tester. Fournir aussi toute information relative à l’usage du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) chez l’enfant et spécifier toute restriction concernant l’âge et/ou le poids minimum. Spécifier toute recommandation concernant l’effet de la nourriture sur la biodisponibilité du médicament.

Les résultats de cette étude permettront au Ministère de la santé du/de nom du pays d’évaluer la politique nationale actuelle en matière de traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué et de décider en connaissance de cause si celle-ci doit être actualisée.

2. Objectifs

L’objectif général de l’étude est d’évaluer l’efficacité thérapeutique et l’innocuité de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans département, province, pays.

Les objectifs principaux sont :

* mesurer l’efficacité clinique et parasitologique de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) chez des patients âgés de âge minimum mois/années à âge maximum mois/années, atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué en déterminant la proportion de sujets présentant un échec thérapeutique précoce, un échec clinique tardif, un échec parasitologique tardif ou une réponse clinique et parasitologique adéquate, constituant les indicateurs d’efficacité ;
* faire la distinction entre une recrudescence et une nouvelle infestation au moyen d’une analyse par analyse de réaction en chaîne à la polymérase (PCR);

Les objectifs secondaires sont :

* évaluer l’incidence des manifestations indésirables ; et

Les objectifs facultatifs exploratoires sont les suivants :

* évaluer la sensibilité *in vitro* des isolats de *P. falciparum* à nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ;
* déterminer le polymorphisme des marqueurs moléculaires de la résistance à nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ; et
* déterminer la concentration de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) dans le sang.

3. Plan experimental

3.1 Conception de l’étude

Cette étude de surveillance constitue une évaluation prospective à un seul bras des réponses cliniques et parasitologiques au traitement du paludisme non compliqué avec observation directe du traitement.[[1]](#footnote-2),[[2]](#footnote-3) *(remplacer par le texte approprié si la conception de l’étude est différent d’une étude à cohorte unique)*. Les personnes atteintes de paludisme non compliqué, qui satisfont aux critères d’inclusion dans l’étude, seront recrutées et traitées dans le site par nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s),et feront l’objet d’une surveillance pendant 28/42 jours. Le suivi consistera en une série de visites de contrôle à date fixe et en des examens cliniques et tests de laboratoire. Sur la base des résultats de ces évaluations, les patients seront classés selon qu’ils présentent un échec thérapeutique (précoce ou tardif) ou une réponse adéquate. La proportion de patients présentant un échec thérapeutique durant le suivi servira à évaluer l’efficacité du (des) médicament(s) faisant l’objet de l’étude. L’analyse par PCR sera utilisée pour faire la distinction entre une vraie recrudescence due à un échec thérapeutique et des épisodes de réinfestation.

3.2 Sites de l’étude

Nom de tous les sites sentinelles département et province de chaque site. Si plus d’un médicament antipaludique ou d’une association médicamenteuse est étudié dans un site, indiquer lesquels pour chaque site.

Paragraphe décrivant la (les) zone(s) étudiée(s) : situation géographique, population, voies d’accès.

Paragraphe présentant les centres de santé dans lesquels l’étude sera réalisée et, plus précisément, montrant de quelle façon les cas graves de paludisme seront pris en charge ou orientés vers un autre centre.

3.3 Date et durée de l’étude

L’étude sera réalisée pendant la saison de transmission du paludisme, de mois année à mois année.

3.4 Population visée par l’étude

L’étude portera sur des patients atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué, âgés de âge minimum mois/années à âge maximum mois/années, qui viennent en consultation au centre de santé considéré. Paragraphe décrivant le niveau de transmission dans chaque région à l’étude et comment le niveau de transmission justifie la sélection des patients visés par l’étude.

Tous les adultes âgés de plus de xx ans, âge de majorité dans ce pays, signeront un formulaire indiquant leur consentement éclairé à la participation à l’étude. Les parents ou tuteurs donneront leur consentement éclairé au nom des enfants n’ayant pas atteint l’âge de majorité. Les enfants de plus de 12 ans signeront un formulaire d’assentiment éclairé *(conserver les phrases nécessaires pour les classes d’âge incluses dans l’étude)*.

Paragraphe justifiant le choix de la population visée par l’étude et les raisons, s’il y lieu, d’exclure des groupes de patients selon l’âge ou le sexe.

3.5 Critères d’inclusion

* âge compris entre âge minimum mois/années et âge maximum mois/années ;
* infestation monospécifique par *P. falciparum* détectée par examen microscopique ;
* parasitémie comprise entre minimum**–**maximum/μl (formes parasitaires asexuées) ;
* température axillaire ou tympanique ≥ 37,5°C ou température orale ou rectale ≥38°C *(sélectionner une option et supprimer les autres)* ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ;
* capacité à prendre des médicaments par voie orale ;
* possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l’étude et de respecter le calendrier de consultations ;
* consentement éclairé du patient, ou du père ou de la mère, ou du tuteur, lorsqu’il s’agit d’enfants âgés de moins de âge de majorité dans ce pays;
* assentiment éclairé de tous les participants mineurs âgés de plus de douze ans et moins de âge de majorité dans ce pays; et
* consentement au test de grossesse pour toute femme en âge de procréer (définies par âge > 12 ans and sexuellement active) et d’un parent ou tuteur si l’âge est inférieur à l’âge de majorité dans ce pays.

3.6 Critères d’exclusion

* présence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de 12 ans ou de signes de paludisme à *P.* *falciparum* grave selon les définitions de l’OMS (appendice 1) ;
* jeunes femmes entre 12-18 ans;
* poids corporel inférieur à 5 kg;
* hémoglobine < 8g/dl ;
* infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce de *Plasmodium*, détectée par examen microscopique ;
* malnutrition sévère définie par un enfant âgé de 6-60 mois dont la courbe de croissance se situe au-dessous de la courbe -3 de la valeur du z, qui présente un œdème symétrique touchant au moins les deux pieds ou dont le périmètre brachial à mi-hauteur est <115 mm) *(sélectionner une ou plusieurs options et supprimer les autres)*;
* état fébrile dû à des maladies autres que le paludisme (par exemple rougeole, infection aiguë des voies respiratoires basses, maladie diarrhéique grave avec déshydratation) ou à d’autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves connues (par exemple maladie cardiaque, rénale ou hépatique, VIH/sida) ;
* prise régulière de médicaments, qui risquerait d’interférer avec la pharmacocinétique du médicament antipaludique ;
* antécédents d’hypersensibilité à l’un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments ;
* déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase pour les patients traités avec la primaquine *(applicable seulement pour les étude à P. vivax)* ;
* test de grossesse positif ou allaitement ; et
* patiente ne pouvant ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse ou d’utiliser des contraceptifs pour les femmes en âge de procréer (définies par âge > 12 ans and sexuellement active).

3.7 Patient perdu de vue

Un patient recruté est perdu de vue lorsque, malgré tous les efforts déployés, il ne se rend pas aux consultations prévues et ne peut pas être retrouvé. Aucun résultat thérapeutique ne lui est attribué. Tout doit être fait pour prévoir une visite de suivi pour les patients qui ne reviennent pas au site, surtout durant l’administration du médicament testé, mais aussi ultérieurement. Ces personnes seront classées dans la catégorie des patients perdus de vue et les données les concernant seront censurées ou elles seront exclues de l’analyse. Les patients perdus de vue qui reviendraient au site avant le jour 28/42 ne seront pas renvoyés, mais seront encouragés à revenir pour des visites de contrôle. L’investigateur principal décidera si le patient doit être définitivement classé parmi les sujets perdus de vue en fonction de ses antécédents personnels ou s’il doit être maintenu dans l’étude pour l’évaluation finale.

3.8 Interruption de l’étude par le patient ou non-respect du protocole

Les patients remplissant l’un des critères suivants seront classés parmi les sujets retirés de l’étude.

* retrait du consentement. Un patient peut retirer son consentement à tout moment, en continuant néanmoins à être suivi ou traité dans le site où se déroule l’étude.
* traitement non achevé, pour les raisons suivantes :
* le patient présente des vomissements persistants. Un patient qui vomit les médicaments à deux reprises sera retiré de l’étude et recevra un traitement de secours ;
* le patient ne s’est pas rendu aux consultations prévues les trois premiers jours ; ou
* des manifestations indésirables graves surviennent, qui nécessitent de mettre fin au traitement avant qu’il ne soit achevé. La participation d’un patient peut être interrompue si l’investigateur principal le décide en raison d’une manifestation indésirable de nature ou d’intensité appropriée. Dans ce cas, les informations sur cette manifestation et sur le traitement symptomatique doivent être notées dans le dossier individuel du patient. Si la manifestation indésirable est grave, l’investigateur principal doit le notifier immédiatement (au plus tard dans les 72 heures) en suivant les procédures de notification décrites à la section 5.3.
* Non-observation des dispositions relatives au recrutement :
* développement d’un paludisme grave dans les 24 heures suivants le début du traitement ; ou
* inclusion erronée d’un patient qui ne satisfait pas aux critères d’inclusion.
* Non-respect volontaire du protocole : prise d’un antipaludique (ou d’antibiotiques ayant une activité antipaludique) ou administration de ces médicaments par un tiers (appendice 2).
* Non-respect involontaire du protocole :
* survenue, pendant la période du suivi, d’une maladie qui empêcherait une classification claire des résultats du traitement ;
* détection d’une autre espèce plasmodiale au cours du suivi ; ou
* classification erronée du patient due à une erreur de laboratoire (parasitémie), qui donne lieu à l’administration d’un traitement de secours.

Les patients retirés de l’étude bénéficieront néanmoins d’un suivi jusqu’à leur rétablissement ou jusqu’à la fin de la période de suivi, si cela est possible ; toutefois, aucun résultat thérapeutique ne leur sera attribué et les données les concernant seront censurées ou ils seront exclus de l’analyse. Les raisons de l’interruption ou du non-respect du protocole seront consignées dans le dossier personnel du patient.

Une grossesse décelée au cours de la période de suivi ne constitue pas une raison de retrait mais l’événement doit être consigné et géré tel que décrit au chapitre 5.3.

4. Traitement

4.1 Traitement antipaludique

Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) sera administré(e) à une dose de exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours. La posologie exacte sera déterminée à partir du tableau de posologie (appendice 3). Indiquer si le médicament doit être administré avec ou sans nourriture.

Dans le cas où deux médicaments sont testés, indiquer la méthode par laquelle les patients seront assignés à l’un ou l’autre des traitements, ex : randomisation, séquence.

Les comprimés de nom et composition en mg de principe actif du (des) médicament(s) antipaludique(s) seront obtenus auprès de nom du fabricant, pays numéro de lot, date de péremption. Tous les antipaludiques seront entreposés dans un endroit frais et sec.

Toutes les doses de médicament seront administrées sous la supervision d’un agent qualifié désigné par l’investigateur principal. Les patients resteront en observation pendant une période de 30 minutes après l’administration du médicament, dans le cas où surviendraient des réactions indésirables ou des vomissements. Tout patient présentant des vomissements durant cette période recevra de nouveau la même dose de médicament et restera en observation pendant 30 minutes supplémentaires. Si les vomissements recommencent, le patient sera retiré de l’étude et il lui sera proposé un traitement de secours. Préciser si le patient sera hospitalisé pour la durée de l’administration du traitement ou si le patient devra se rendre au site à chaque jour qu’une dose doit être administrée.

4.2 Traitements et médicaments ne devant pas être utilisés pendant l’étude

Une fièvre de plus de 38°C peut être traitée avec du paracétamol ou de l’acétaminophène. Des instructions seront données aux parents ou au tuteur sur l’utilisation d’une éponge tiède, plus particulièrement pour les enfants de moins de cinq ans.

Un traitement antérieur par antipaludiques ne sera pas considéré comme un critère d’exclusion. Toutefois, si, pendant la période de suivi, des infections autres que le paludisme nécessitent la prise de médicaments ayant une activité antipaludique, le patient sera retiré de l’étude. Les patients auxquels il est prescrit une pommade ophtalmique à la tétracycline ne seront pas exclus (appendice 2). Les patients seront retirés de l’étude en cas d’automédication ou si un antipaludique ou un antibiotique ayant une activité antipaludique leur est administré par un tiers.

Les manifestations indésirables nécessitant un traitement peuvent être soignées conformément aux meilleures pratiques locales disponibles. S’il existe une indication clinique pour la prescription de médicaments supplémentaires pendant la durée de l’étude, notamment un traitement pour soigner une manifestation indésirable liée aux médicaments visés par l’étude, le nom du médicament supplémentaire, sa posologie et la date et l’heure des prises doivent être notés dans le dossier individuel du patient.

L’utilisation de médicaments de phytothérapie devrait être évitée pendant la durée de l’étude, et les participants devraient être encouragés à se rendre dans le site de l’étude s’ils ne se sentent pas bien, de façon à y recevoir un traitement. Si le patient prend des médicaments de phytothérapie au cours de l’étude, cette prise devrait être enregistrée dans le dossier du patient, sous la rubrique « Médicaments administrés ».

4.3 Traitement de secours

Si un patient vomit à deux reprises, il recevra un traitement parentéral par nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours et sera retiré de l’étude.

Tout patient présentant des signes de paludisme grave ou compliqué sera hospitalisé et recevra un traitement parentéral par nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours et un traitement symptomatique approprié mentionner ici tout traitement supplémentaire recommandé au niveau national.

Les femmes dont le test de grossesse est positif au moment du recrutement seront traitées par nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours durant le premier trimestre de grossesse ; pendant les deuxième et troisième trimestres, nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours sera utilisé(e) conformément aux lignes directrices nationales en matière de traitement.

Si un patient répond à l’un des critères d’échec thérapeutique, il recevra nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours, conformément aux recommandations nationales en vigueur. En cas de réinfestation par une autre espèce plasmodiale, le patient recevra nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

5. Critères d’évaluation

Le résultat final de l’étude est la classification établie pour les patients. Les résultats finaux valables sont les suivants : échec thérapeutique, achèvement du suivi sans échec thérapeutique (réponse clinique et parasitologique adéquate), patient perdu de vue, retrait de l’étude et non-respect du protocole. Le bien-être du patient devra toujours passer avant son maintien dans l’étude.

5.1 Evaluation de l’efficacité et de l'innocuité

### 5.1.1 Classification des résultats du traitement

On classera les résultats du traitement sur la base de l’évaluation des résultats parasitologiques et cliniques du traitement antipaludique conformément aux dernières lignes directrices de l’OMS.[[3]](#footnote-4) Tous les patients seront donc classés dans l’une des catégories suivantes, définies à l’appendice 4: échec thérapeutique précoce, échec clinique tardif, échec parasitologique tardif ou réponse clinique et parasitologique adéquate.

Comme la guérison parasitologique est l’objectif du traitement antipaludique, tous les patients visés par l’étude qui présentent un échec thérapeutique recevront un traitement de secours. Le suivi se poursuivra jusqu’à la guérison du patient. Les résultats de ces patients n’ont pas à être enregistrés de manière systématique pour les besoins de l’étude.

### 5.1.2 Résultats sur le plan de l'innocuité

La proportion de manifestations indésirables sera enregistrée. Des questions seront systématiquement posées aux patients à propos des symptômes antérieurs et des symptômes qui sont apparus depuis la dernière consultation de suivi. En cas d’indication clinique, une évaluation sera réalisée et les patients recevront un traitement approprié. Toutes les manifestations indésirables, considérée ou non associées à l’antipaludique seront notées dans le dossier individuel du patient. Les manifestations indésirables graves (voir les définitions à la section 5.3) doivent être notifiées au promoteur.

5.2 Evaluation clinique

Tous les patients feront l’objet d’une évaluation clinique décrite ci-après.

### 5.2.1 Examen médical

Un examen médical standard sera réalisé au départ (jour 0 avant l’administration de la première dose) et aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 et 42. A la première visite (jour 0) il sera également pris note des antécédents médicaux comprenant les médicaments pris avant la visite et ceux en cours d’utilisation, des données démographiques et du nom des personnes à contacter lors du premier examen médical.

Lors de l'évaluation du ratio hauteur-poids, nourrissons et enfants de moins de 24 mois doivent être mesurés en position couchée. Les enfants de plus de 24 mois devraient avoir leur hauteur mesurée en position debout. Pour plus de simplicité, cependant, les nourrissons et les enfants de moins de 87 cm peuvent être mesurés en position couchée et ceux au-dessus de 87 cm, debout *(sélectionner une ou plusieurs options et supprimer les autres)*.

Le périmètre brachial sera mesuré, à mi-hauteur entre le coude et l’épaule, et sera enregistré après avoir été arrondi au millimètre pair.

Les œdèmes seront évalués par pression digitale, pendant une durée de 3 secondes, sur la surface dorsale des deux pieds.

### 5.2.2 Poids corporel

Le poids corporel sera enregistré au jour 0, après avoir été arrondi au kilogramme ; les jeunes enfants seront pesés sur une balance Salter ou une balance suspendue. Les balances seront calibrées de manière appropriée. La fiabilité des balances sera vérifiée avant le début de l’étude et contrôlée à intervalles réguliers. Les patients ne devraient pas porter trop de vêtements lors de la pesée pour ne pas surévaluer leur poids exact. Tous les jeunes enfants devraient être pesés en sous-vêtements. Le poids sera utilisé pour décider de l’inclusion ou de l’exclusion en fonction de l’état nutritionnel et pour calculer la dose (nombre de comprimés) à administrer.

### 5.2.3 Température corporelle

La température axillaire, orale, tympanique ou rectale *(sélectionner une des quatre options et supprimer celles qui ne sont pas applicables)* sera mesurée au départ (au jour 0 avant l’administration de la première dose) et aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 et 42. Elle sera mesurée au moyen d’un thermomètre d’une précision de 0,1°C. La température sera également mesurée en fonction des indications cliniques. Si le résultat est inférieur à 36°C, la mesure sera répétée. Il conviendrait d’utiliser la même voie pendant toute la durée de l’étude.

La qualité de la technique de prise de température et des thermomètres devrait être évaluée de manière régulière. Les thermomètres devraient être testés dans un bain-marie à température connue avant le début de l’étude et ultérieurement, à intervalles réguliers.

### 5.2.4 Examen sanguin au microscope

Il conviendrait de prélever et analyser les gouttes épaisses et un frottis sanguin pour la numération des plasmodies lors du dépistage, au jour 0, afin de confirmer le respect des critères d’inclusion et d’exclusion. Des gouttes épaisses seront également examinées aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 et 42 ou tout autre jour si le patient revient spontanément et si une réévaluation parasitologique est nécessaire. Préciser si des prélèvements additionnels seront nécessaires. L’étiquetage des prélèvements sera anonyme. Le numéro de dépistage ou le numéro d’inclusion du patient, la date et le jour du suivi seront notés soit sur la partie dépolie de la lame, soit sur le verre au moyen d’un marqueur indélébile.

Une solution de Giemsa fraiche sera préparée au moins une fois par jour, voire plus souvent, selon le nombre d’étalements à traiter. Des gouttes épaisses et un frottis colorés au Giemsa seront examinés au grossissement x1000 pour identifier les espèces plasmodiales et la densité parasitaire.

Il sera préparé trois étalements de sang par patient : deux gouttes épaisses et un frottis. On colorera alors rapidement un étalement (Giemsa à 10% pendant 10 à 15 minutes) pour le dépistage initial, tout en conservant les autres. Si le patient est ensuite recruté, le deuxième étalement sera coloré de manière plus minutieuse (par exemple Giemsa à 2,5‑3% pendant 45 à 60 minutes) ; on aura également recours à une coloration plus lente pour tous les étalements préparés lors des visites de suivi.

La goutte épaisse du dépistage initial sera utilisée pour procéder à la numération des formes asexuées de plasmodies et des globules blancs dans un nombre limité de champs microscopiques. La parasitémie adéquate aux fins du recrutement est d’au moins un parasite pour trois globules blancs, soit environ 2000 formes asexuées par microlitre dans les zones de forte transmission ou d’au moins un parasite pour six globules blancs, soit environ 1000 formes asexuées par microlitre, dans les zones de transmission faible à modérée *(sélectionner une des deux options et supprimer celles qui ne sont pas applicables)*.

On utilisera la deuxième goutte épaisse pour calculer la densité parasitaire, en procédant à la numération des formes asexuées de plasmodies par rapport à un nombre défini de globules blancs (en général 200) au moyen d’un compteur manuel. Dès lors qu’un champ est entamé, la numération doit être menée à son terme ; il sera donc rare que le nombre final de globules blancs soit exactement de 200. Si l’on dénombre plus de 500 plasmodies avant d’atteindre 200 globules blancs, la numération sera interrompue après la lecture du dernier champ. On calculera la densité parasitaire, exprimée par le nombre de plasmodies asexuées par microlitre de sang, en divisant le nombre de ces formes asexuées par le nombre de globules blancs dénombrés et en multipliant ensuite le résultat par une densité de globules blancs supposée (en général 6000 par μl).

|  |
| --- |
| Densité parasitaire/μl = nombre de plasmodies dénombrées x ( 6000 ) |
| Nombre de leucocytes dénombrés |

On utilisera la même technique pour procéder à la numération parasitaire sur chacun des étalements suivants. Si le nombre de formes asexuées est inférieur à 100 pour 200 globules blancs dans les gouttes épaisses de suivi, on effectuera une numération pour 500 globules blancs au moins (c’est-à-dire jusqu’à observation du champ contenant le 500e leucocyte).

L’étalement sera considéré comme négatif lorsque l’examen de 1000 leucocytes ou 100 champs contenant au moins 10 globules blancs par champ, ne met en évidence aucune forme asexuée de plasmodie. La présence de gamétocytes sur un étalement réalisé au moment du recrutement ou du suivi sera consignée, mais cette information ne contribuera pas à l’évaluation de base.

On analysera également 100 champs de la deuxième goutte épaisse prise au jour 0 pour exclure les infestations mixtes ; en cas de doute, le frottis sera examiné pour confirmation. Si l’examen de ce frottis n’est pas concluant, le patient sera exclu de l’analyse après avoir reçu l’intégralité du traitement et bénéficié d’un suivi complet.

Pour mettre en évidence la présence et pour effectuer le comptage des gamétocytes, l’examen d’au moins 1000 leucocytes est recommandé.

Deux techniciens de laboratoire qualifiés interpréteront l’ensemble des lames de manière indépendante, et l’on calculera les densités parasitaires en faisant la moyenne des deux numérations. Les étalements présentant des résultats discordants (différences entre les résultats des deux techniciens pour le diagnostic des espèces, la densité parasitaire > 50 % ou la présence de plasmodies) seront réexaminés par un troisième technicien indépendant et l’on déterminera la densité parasitaire en faisant la moyenne des deux numérations les plus proches.

### 5.2.5 Génotypage des plasmodies

Pour distinguer entre une recrudescence (même souche parasitaire) et une infestation nouvelle (souche parasitaire différente), un génotypage sera effectué, compte tenu de la grande diversité génétique des gènes *msp1*, *msp2* et *glurp* du *Plasmodium*.[[4]](#footnote-5) On comparera les profils génotypiques des souches avant et après la réinfestation.

Pour réduire l’inconfort que les ponctions digitales répétées peuvent causer au patient, deux ou trois gouttes de sang seront recueillies sur un papier-filtre préciser le type de papier filtre lors du dépistage et chaque fois que des étalements de sang seront nécessaires conformément au protocole, au jour 7 ou ultérieurement.

L’étiquetage des prélèvements sera anonyme (numéro d'étude, jour du suivi, date) et ils seront conservés dans des sacs plastiques individuels avec des sachets de produit dessicatif et protégés de la lumière, de l’humidité et des températures extrêmes jusqu’à ce qu’ils soient analysés. Lorsque ces conditions ne peuvent être réunies, par exemple dans des milieux extrêmement humides où il n’y a pas d’air conditionné, on peut envisager de les stocker dans un réfrigérateur ou un congélateur, mais il faut faire très attention à bien protéger les prélèvements du gel et de l’humidité. La technique de PCR utilisée sera la suivante décrire brièvement la méthode. Spécifier quel laboratoire effectuera ces tests et qu’un accord-type de transfert de matériels sera signé. Si le laboratoire n’est pas connu indiquer que les échantillons pourraient être acheminés à l’étranger. Des paires de papier filtres seront utilisées, uniquement en cas d’échec thérapeutique, pour l’extraction de l’ADN des plasmodies et leur génotypage. Tous les papiers filtres seront détruits immédiatement après la fin de l’analyse par PCR. Le promoteur communiquera à l’investigateur les instructions relatives aux méthodes d’expédition ou de destruction des spécimens biologiques prélevés au cours de l’étude.

### 5.2.6 Test de grossesse (si des grands enfants ou des adultes sont inclus dans l’étude)

Il sera demandé aux femmes en âge de procréer, de faire un test de grossesse par analyse d’urine avant leur recrutement dans l’étude car nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) est contre-indiqué(e) pendant le premier trimestre de la grossesse. Il leur sera également demandé de faire un test de grossesse aux jours 28/42 ou en cas de retrait précoce de l’étude.

Les participantes en âge de procréer devront éviter de tomber enceinte pendant la durée de l’étude. L’investigateur ou l’équipe de recherche fournira indiquer/fournira la méthode appropriée à la patiente au moment de l’obtention du consentement éclairé, en lui donnant l’information et les conseils nécessaires sur les risques liés à une grossesse et à l’exposition du fœtus aux médicaments visés par l’étude.

### 5.2.7 Evaluation hématologique (hémoglobine/hématocrite) (facultatif)

L’hémoglobine/l’hématocriteseront déterminés les jours indiquer les jours du prélèvement par indiquer la méthode utilisée et la quantité de sang prélevé à cette fin.

### 5.2.8 Examen des urines destiné à détecter la présence d’antipaludiques (facultatif)

Des urines seront recueillies au jour 0 et analysées pour rechercher la présence de divers antipaludiques et leurs métabolites. Indiquer les médicaments testés et la méthode utilisée. Un traitement antipaludique antérieur ne constitue pas un critère d’exclusion ; il sera toutefois enregistré aux fins d’une analyse plus approfondie.

### 5.2.9 Sensibilité in vitro des isolats de P. falciparum (facultatif)

Un prélèvement sanguin indiquer le volume destiné à l’analyse in vitro des médicaments sera recueilli au jour 0 afin d’évaluer la sensibilité in vitro des isolats de *P. falciparum* ànom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de ses (leurs) métabolite(s). L’étiquetage des prélèvements sera anonyme (numéro de l’étude, jour du suivi, date). La technique in vitroutilisée sera la suivante : décrire brièvement la méthode. Spécifier quel laboratoire effectuera ces tests[[5]](#footnote-6) Les résultats seront exprimés en, CI50, CI90 ou CMI ou retard de clearance in vitro.

### 5.2.10 Marqueurs moléculaires de la résistance aux antipaludiques (facultatif)

Deux à trois gouttes de sang seront recueillies sur du papier-filtre spécifier le type de papier-filtre au jour 0 et le jour de l’échec thérapeutique pour étudier le polymorphisme ou le nombre de copies de indiquer le nom du ou des gène(s), qui sont considérés comme des marqueurs de la résistance à nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de ses (leurs) métabolites(s). La technique utilisée sera la suivante : décrire brièvement la méthode. Spécifier quel laboratoire effectuera ces tests et qu’un accord-type de transfert de matériels sera signé. Si le laboratoire n’est pas connu indiquer que les échantillons pourraient être acheminés à l’étranger. L’étiquetage des prélèvements sera anonyme (numéro d’étude, jour du suivi, date) et ils seront conservés dans des sacs plastiques individuels avec des sachets de produit dessicatif et protégés de la lumière, de l’humidité et des températures extrêmes jusqu’à ce qu’ils soient analysés.

### 5.2.11 Concentration d’antipaludiques dans le sang (facultatif)

Un (des) prélèvement(s) sanguin(s) indiquer le volume destiné(s) à déterminer la concentration de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de ses (leurs) métabolites(s) dans le sang sera (seront) recueilli(s) indiquer le jour. L’étiquetage des prélèvements sera anonyme (numéro d’étude, jour du suivi, date). La méthode utilisée sera la suivante : décrire brièvement la méthode. Spécifier quel laboratoire effectuera ces tests et qu’un accord-type de transfert de matériels sera signé. Si le laboratoire n’est pas connu indiquer que les échantillons pourraient être acheminés à l’étranger.

**5.2.12 Carence de glucose-6-phosphate déshydrogénase** *(facultatif)*

L’activité de glucose-6-phosphate déshydrogénase sera analysée à l’admission. Indiquer la méthode d’analyse et la quantité des sang prélevée à cette fin.

5.3 Evaluation de l'innocuité

On évaluera l'innocuité en enregistrant la nature et l’incidence des manifestations indésirables et des manifestations indésirables graves. Pour l’évaluation de ces manifestations indésirables, des questions seront directement posées aux patients. Une manifestation indésirable est définie comme tout signe, symptôme, syndrome ou maladie imprévue défavorable, qui apparaît ou s’aggrave avec l’utilisation d’un médicament, qu’il soit ou non lié à ce médicament. Toutes les manifestations indésirables peuvent être consignées dans le dossier individuel du patient.

Par manifestation indésirable grave, on entend tout événement médical indésirable qui, quelle que soit la dose :

* entraîne la mort ou engage le pronostic vital ;
* nécessite une hospitalisation ou une prolongation de l’hospitalisation ;
* entraîne une incapacité importante ou persistante ; ou
* constitue une anomalie congénitale.

L’expression « qui engage le pronostic vital » signifie que la personne est en danger de mort ; elle ne s’applique pas à une manifestation indésirable, qui aurait pu causer la mort, si elle avait été plus grave. L’expression « incapacité importante ou persistante » signifie que l’aptitude d’une personne à mener à bien les tâches habituelles de la vie est fortement compromise.

L’investigateur principal doit enregistrer toutes les manifestations indésirables qui surviennent au cours de l’étude et les notifier au promoteur ou à la personne désignée par ce dernier, à Sigma Tau (pharmacovigilance@sigma-tau.it) ou Shin Poong Pharmaceutical (safety@artemidapharma.com), et à l’OMS (ringwaldp@who.int) qu’elles soient ou non, selon lui, liées aux médicaments faisant l’objet de l’étude.

L’investigateur principal recueillera des informations sur toutes les femmes qui tombent enceintes alors qu’elles participent à l’étude et les notera dans le formulaire approprié. La femme enceinte sera suivie de façon à déterminer l’issue de la grossesse. De manière générale, le suivi ne se prolongera pas au-delà d’une période de 6 à 8 semaines après la date prévue pour l’accouchement. Toute interruption prématurée de la grossesse sera enregistrée. Si la grossesse elle-même n’est pas considérée comme une manifestation indésirable ou une manifestation indésirable grave, toute complication ou toute interruption programmée pour des raisons médicales sera enregistrée comme manifestation indésirable ou manifestation indésirable grave. Un avortement spontané est toujours considéré comme une manifestation indésirable grave et sera enregistré comme tel.

6. Evaluation de l’étude

6.1 Dépistage et recrutement

Des numéros qui se suivent seront attribués à tous les patients qui satisfont aux principaux critères de recrutement lors du dépistage (âge, fièvre ou antécédents de fièvre, selon le cas, symptômes de paludisme, absence de signes de danger en rapport avec le paludisme chez les enfants – enfant léthargique ou inconscient, incapable de boire ou de prendre le sein, vomissant tout ce qu’il absorbe, ayant des antécédents récents de convulsion, incapable de s’asseoir ou de se tenir debout et ayant des difficultés à respirer –, absence de signes de paludisme grave, de malnutrition sévère ou de grossesse) ; ces patients feront ensuite l’objet d’une évaluation plus approfondie par le personnel clinique. Chez les enfants, il faudra veiller à déceler les premiers signes d’affections fébriles autres que le paludisme car, en présence de ces signes, ils devront être exclus de l’évaluation. Les affections les plus à même de créer une confusion sont les infections des voies respiratoires basses : la présence de toux ou de difficultés à respirer, associée à une respiration rapide, constitue un indicateur d’exclusion. On définit la respiration rapide comme une fréquence respiratoire >50/min chez les nourrissons de moins de 12 mois et >40/min chez les enfants de 12 à 59 mois. Les autres affections fébriles relativement courantes sont l’otite moyenne, l’angine, la rougeole et les abcès. Les patients atteints de ces affections ne seront pas recrutés, mais ils devraient être soignés pour le paludisme (s’ils présentent une parasitémie) et pour l’autre affection, selon le cas. Des patients souffrant de maladies graves seront envoyés dans un centre médical approprié pour y recevoir des soins complémentaires.

Le formulaire de dépistage (appendice 5) sera utilisé pour enregistrer les informations générales et les observations cliniques concernant chaque patient examiné. Si le patient satisfait aux critères cliniques, une recherche de parasitémie sera effectuée. Si le patient remplit tous les critères de recrutement, il lui sera demandé s’il s’agit d’adultes, ou il sera demandé à l’un des parents ou au tuteur, pour les enfants, de donner son consentement à la participation à l’étude *(garder uniquement les phrases correspondant aux groupes d’âge concernés par l’étude)*. Les enfants âgés de 12 ans ou plus devront donner leur assentiment à leur participation.

6.2 Suivi

Un numéro personnel d’identification (numéro d’étude du patient) sera attribué aux patients qui satisfont à tous les critères ; ils ne recevront le traitement que lorsque l’étude leur aura été pleinement expliquée et qu’ils auront librement donné leur consentement. Toute personne qui décidera de ne pas participer à l’étude sera examinée, traitée et suivie par le personnel du centre de santé, conformément aux normes de soins établies par le Ministère de la santé.

Le calendrier de suivi de base est résumé à l’appendice 6. Un dossier individuel (appendice 7) et un formulaire de déclaration des manifestations indésirables graves (appendice 8) seront utilisés pour enregistrer les informations générales et les observations cliniques pour chacun des patients participant à l’étude. Le calendrier de consultations sera clairement expliqué et une carte de suivi comportant un numéro personnel d’identification sera donnée au patient.

Le « jour 0 » est le jour où le patient est recruté et reçoit la première dose de médicament. Tous les traitements antipaludiques seront administrés par un membre de l’équipe de recherche, sous supervision. Les patients resteront en observation pendant au moins 30 minutes après la prise du traitement pour s’assurer qu’ils ne vomissent pas le médicament. Si des vomissements surviennent au cours de cette période, la dose complète sera répétée. Si nécessaire, l’équipe de recherche donnera au patient un traitement secondaire, par exemple des antipyrétiques, et enregistrera le nom de ces médicaments dans son dossier personnel. Les patients présentant des vomissements persistants (c’est-à-dire nécessitant de répéter plusieurs fois la dose) seront exclus de l’étude et seront immédiatement orientés vers le personnel du centre de santé pour une prise en charge appropriée.

Le calendrier prévoit une réévaluation clinique régulière. Des étalements de sang destinés à la numération des plasmodies seront réalisés aux jours 1, 2, 3 et 7, puis une fois par semaine pendant le reste de la période de suivi, c’est‑à‑dire aux jours 14, 21, 28, 35 et 42. On conseillera aux patients et aux parents ou aux tuteurs de revenir à n’importe quel moment au cours de la période de suivi si les symptômes réapparaissent et de ne pas attendre la consultation suivante programmée. Il convient en particulier de demander aux parents ou aux tuteurs d’amener les enfants au centre de santé à tout moment s’ils présentent un signe quelconque de danger (enfant léthargique ou inconscient, incapable de boire ou de prendre le sein, vomissant tout, atteint de convulsions, incapable de s’asseoir ou de se tenir debout et ayant des difficultés à respirer), s’ils sont toujours malades ou si quelque chose leur semble inquiétant. La réévaluation clinique sera suffisamment approfondie pour garantir la sécurité des patients et permettra de déceler non seulement un éventuel échec thérapeutique, mais aussi d’éventuelles réactions défavorables aux médicaments. En outre, des étalements de sang seront réalisés chaque fois que le personnel clinique demandera une réévaluation parasitologique.

Un grand nombre de médicaments devant être administré sur plusieurs jours, les consultations initiales sont essentielles, non seulement pour évaluer l’efficacité, mais aussi pour assurer la sécurité des patients ; les participants qui ne se présentent pas à ce stade n’auront pas reçu la totalité du traitement et leur état clinique risque de se détériorer. Il conviendra de s’employer à les retrouver de sorte qu’ils puissent terminer leur traitement. De même, le succès de l’étude dépendra au bout du compte de la capacité à réduire au minimum le nombre de personnes perdues de vue. Certes, les patients sont encouragés à revenir d’eux-mêmes au centre de santé pour les consultations de suivi programmées, mais il convient néanmoins de prendre les dispositions nécessaires à l’avance pour retrouver les patients chez eux lorsqu’ils ne se présentent pas comme prévu. Pour cela, il faut obtenir des instructions précises sur la façon de se rendre à leur domicile au moment du recrutement ; les membres de l’équipe de recherche qui connaissent bien la communauté seront chargés des visites à domicile et de l’organisation d’un moyen de transport pour ces patients.

Expliquez comment le suivi va être effectué (à savoir, possibilité de visite à domicile et qui va les effectuer, les moyens de transports qui vont être mis à disposition).

Le calendrier de traitement et de suivi spécifié dans le présent protocole doit être respecté si l’on veut garantir l’intégrité des données. Les patients qui ne reviennent pas aux jours 1 et 2 et auxquels il manque donc une dose de traitement sont définitivement retirés de l’étude. Après le jour 3, les patients qui ne reviennent pas au jour 7 mais se présentent aux jours 6 ou 8 (et, de même, aux jours 13/15, 20/22, 27/29, 34/36 et 41/43) peuvent néanmoins être inclus dans l’analyse. Un écart de plus d’un jour par rapport au protocole devrait toutefois être évité (voir aussi la section 3.7).

7. Gestion des données

L’investigateur principal veillera au strict respect du protocole d’étude et il fera en sorte que toutes les données soient recueillies et correctement enregistrées dans le dossier individuel des patients. Les données de laboratoire et les données cliniques seront consignées tous les jours dans le dossier individuel destiné à l’étude. Les données établies à partir des documents de base devraient être conformes à ces documents, ou les divergences devraient être expliquées. Toute modification ou correction apportée au dossier d’un patient devrait être datée et expliquée et ne devrait pas masquer le résultat initial. Tous les dossiers seront contrôlés afin de vérifier s’ils sont complets.

A l’issue de l’étude, on introduira les données dans une base de données, par une double saisie, dont chacune sera indépendante de l’autre, conformément aux procédures standardisées de l’OMS.[[6]](#footnote-7) Les données relatives à l’étude seront stockées dans une base de données informatisée afin de garantir la confidentialité.

L’investigateur principal est chargé de conserver en lieu sûr tous les formulaires de dépistage, les dossiers individuels des patients et la liste des codes d’identification (registre de dépistage et d’inclusion).

8. Méthodes statistiques

8.1 Taille minimale de l’échantillon

Comme le taux d’échec thérapeutique de nom(s) du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) dans la région est de xx% ou est inconnu, le taux de xx% a été retenu. Pour un niveau de confiance de 95% et une précision estimée à environ 5%, xx patients au moins doivent être inclus dans l’étude. Si l’on majore ce nombre de 20 % pour tenir compte des personnes perdues de vue et des retraits au cours de la période de suivi de 28/42 jours, xx patients devraient être inclus dans l’étude dans chaque site.

8.2 Analyse des données

Indiquer le(s) logiciel(s) et le numéro de la version sera (seront) utilisé(s) pour la gestion et l’analyse des données. Les données seront analysées au moyen des deux méthodes suivantes : méthode de Kaplan-Meier, et analyse «per protocol ». Outre les motifs de retrait spécifiés à la section 3.8, les patients seront considérés comme étant retirés de l’étude si les résultats de la PCR ne peuvent être classés ou s’ils montrent que l’échec est dû à une réinfestation par *P. falciparum* ou *P. vivax.*

L’analyse finale comportera les éléments suivants :

* description de tous les patients ayant fait l’objet d’un dépistage et les motifs de non‑inclusion dans l’étude ;
* description de tous les patients inclus dans l’étude ;
* proportion de manifestations indésirables et de manifestations indésirables graves chez tous les patients inclus dans l’étude ;
* proportion de patients perdus de vue ou retirés de l’étude, avec des intervalles de confiance de 95 % et une liste des motifs de retrait ;
* taux de succès cumulé et taux d’échec cumulé aux jours 28/42, non corrigés ou corrigés par PCR ; et
* proportion d’échecs thérapeutiques précoces, d’échecs cliniques tardifs, d’échecs parasitologiques tardifs et de réponses cliniques et parasitologiques adéquates aux jours 28/42, avec des intervalles de confiance de 95 %, non corrigée ou corrigée par PCR.

On trouvera à l’appendice 9 des lignes directrices pour le calcul du taux d’échec ou de succès cumulé et de la proportion de réponses cliniques et parasitologiques adéquates et d’échecs thérapeutiques.

8.3 Diffusion des résultats

L’investigateur principal soumettra un rapport à l’issue de l’étude, qui présentera les résultats essentiels constatés. Ce rapport sera communiqué au programme national de lutte antipaludique et au Ministère de la santé afin que celui-ci puisse formuler des recommandations et prendre des décisions éclairées concernant le besoin d’actualiser les politiques nationales en vigueur. Les données relatives aux patients seront incluses dans une base de données mondiale de l’OMS.

Indiquer si l’étude sera présentée au cours d’une réunion scientifique ou publiée.

Indiquer comment les résultats seront communiqués aux patients.

S’il s’agit d’une étude à base communautaire, préciser comment les informations seront communiquées à la communauté.

8.4 Modification du protocole

Lorsque le protocole aura été accepté, il n’y sera apporté aucune modification sans l’accord de l’investigateur principal, du (ou des) promoteur(s) et des comités d’éthique.

9. Considérations éthiques

9.1 Approbation par le comité national d’éthique

Avant de réaliser l’étude, il conviendra d’obtenir l’approbation officielle de nom du (des) comité(s) d’éthique. Les paramètres importants de l’étude seront publiés sur un registre public agréé préciser le site web avant de débuter le recrutement des patients.

9.2 Consentement éclairé

Les patients ne seront inclus dans l’étude que s’ils donnent leur consentement lorsqu’il s’agit d’adultes ou dans le cas d’enfants, si leurs parents ou leur tuteur donnent ce consentement *(garder uniquement les phrases correspondant aux groupes d’âge concernés par l’étude)*. La demande de consentement, disponible en préciser la langue et traduite en langue locale, sera lue entièrement au patient ou à son parent ou à son tuteur *(garder uniquement les phrases correspondant aux groupes d’âge concernés par l’étude)*. Les essais relatifs à l’étude, leurs avantages et leurs risques potentiels leur seront expliqués dans le détail. Lorsqu’il aura été répondu aux questions, il leur sera demandé de signer le document (appendice 10). Si le patient or parent ou tuteur *(garder uniquement les phrases correspondant aux groupes d’âge concernés par l’étude)* ne sait pas lire ou écrire, un témoin sachant lire et écrire devra signer à sa place; si possible, le signataire sera choisi par le participant et n’aura aucun lien avec l’équipe de recherche. L’investigateur principal devra aussi obtenir et consigner l’assentiment des enfants âgés entre 12 et âge de majorité ans, mais cet assentiment devrait être accompagné du consentement du père ou de la mère, ou du tuteur. Les enfants âgés entre 12 et âge de majorité qui ne souhaitent pas participer ne seront pas recrutés dans l’étude mais seront dirigés vers le personnel de l’établissement de santé afin de recevoir les soins selon les normes établies par le Ministère de la santé. Une déclaration écrite de consentement au test de grossesse et à l’emploi d’une méthode contraceptive est également exigée pour les participantes en âge de procréer qui sont sexuellement actives.

9.3 Confidentialité

Toutes les informations sur les patients resteront confidentielles et ne seront connues que de l’équipe de recherche. Un numéro individuel d’identification sera utilisé pour la saisie informatique des données et pour les prélèvements de sang. Dans tous les cas, l’investigateur principal veillera à ce que les formulaires de dépistage, le dossier du patient et la liste des codes d’identification soient conservés dans des fichiers verrouillés.

9.4 Services de soins

Des soins de santé gratuits seront dispensés aux patients participant à l’étude, pendant toute la durée du suivi, pour toute maladie liée au paludisme, quels que soient les résultats du traitement ; toutes les dépenses liées à une hospitalisation ou à des réactions indésirables aux médicaments, si nécessaire, seront notamment prises en charge.

Si l’on constate que des participants potentiels ou effectifs sont atteints de maladies sans rapport avec le paludisme, l’investigateur principal devrait conseiller le patient ou le parent ou le tuteur *(garder uniquement les phrases correspondant aux groupes d’âge concernés par l’étude)* d’obtenir les soins ou le (la) diriger vers un centre de soins médicaux.

Toute personne qui décide de ne pas participer à l’étude ou qui ne peut être recrutée car elle ne satisfait pas aux critères requis ne sera pas inclus dans l’étude. Il ou elle sera orientée vers le personnel du centre de santé pour recevoir un traitement antipaludique (si il ou elle est porteuse de parasites) parnom du (des) médicament(s) antipaludiques(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours et/ou pour d’autres maladies. Ces personnes seront traitées et bénéficieront d’un suivi conformément aux normes de soins établies par le Ministère de la santé. L’investigateur principal veillera à ce que cet (ces) antipaludique(s) soi(en)t disponible(s) au centre de santé. Les patients présentant des tableaux plus sévères seront transférés à un centre de soin approprié pour une prise en charge adaptée.

Si un patient est retiré de l’étude avant d’avoir terminé la totalité du traitement, le médecin devra prendre toutes les dispositions nécessaires pour lui fournir la dose complète de médicament testé ou un traitement complet par nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’association médicamenteuse, dose exprimée en mg base par kg de poids corporel, nombre de doses par jour et nombre de jours également recommandé dans la stratégie nationale.

9.5 Remboursement et compensation

Les frais de transport engagés pour se rendre à toutes les consultations au centre de santé doivent être remboursés aux personnes participant à l’étude. Des moustiquaires imprégnées d’insecticide leur seront fournies. Il ne sera effectué aucun autre don ou versement. Préciser également toute forme de compensation comme par exemple les frais d’hospitalisation ou perte de salaire, le cas échéant.

10. Budget

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ressources humaines** |  |  |  |  |
| * personnel scientifique professionnel
 |  |  |       |  |
| * personnel technique
 |  |  |       |  |
| * appui local
 |  |  |       |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Voyages et transport** |  |  |       |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Equipements et fournitures** |  |  |  |  |
| * équipement
 |  |  |       |  |
| * fournitures
 |  |  |       |  |
| * frais de fonctionnement (location de locaux, communications)
 |  |       |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Provisions pour imprévus aux fins des études cliniques** |  |  |  |
| * comité d’éthique
 |  |  |       |  |
| * assurance
 |  |  |       |  |
|  | Sous-total  |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Coût du traitement des patients** |  |  |  |  |
| (incluant les tests diagnostiques) | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Assistance technique**  |  |  |  |  |
| (formation, développement des capacités) |  |  |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Supervision** |  |  |  |  |
| (niveau national et consultants) | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Système d’assurance qualité** |  |  |  |  |
| (validation des données, double vérification des frottis et gouttes épaisses) |  |  |  |
|  |       |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Gestion des données** |  |  |  |  |
| (saisie et analyse des données,  |  |  |  |
| établissement de rapports) |  |       |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Services de laboratoire** |  |  |  |  |
| (génotypage, pharmacologie, in vitro) |  |       |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
| **Divers** |  |  |  |  |
|  | Sous-total |  |       |  |
|  |  |  |  |  |
| **Total général** |  |  |  |

11. Curriculum vitae de l’investigateur principal

|  |  |
| --- | --- |
| Nom de famille :       | Prénom :       |
| Lieu de naissance :       | Date de naissance :  |
| Nationalité actuelle :       |
| Diplômes universitaires et dates d’obtention :      |
| Postes occupés : (type de poste, institution/organisme, par ordre chronologique en commençant par le poste actuel) :      |
| Publications pertinentes (maximum 5) :      |

###### Appendice 1. Définition du paludisme à *P. falciparum* grave[[7]](#footnote-8)

**Manifestations graves du paludisme à *P. falciparum* chez l’adulte et l’enfant**

**Manifestations cliniques :**

* prostration,
* troubles de la conscience,
* détresse respiratoire (acidose respiratoire),
* crises convulsives,
* collapsus circulatoire,
* œdème pulmonaire (radiologique),
* saignement anormal,
* ictère (jaunisse),
* hémoglobinurie.

**Résultats de laboratoire :**

* anémie sévère (hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15 %),
* hypoglycémie (glucose sanguin < 2,2 mmol/l ou 40 mg/dl),
* acidose (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l),
* hyperlactatémie (acide lactique veineux > 5 mmol/l),
* hyperparasitémie (> 4 % chez les patients non immunisés),
* insuffisance rénale (créatininémie supérieure à la fourchette normale pour l’âge).

**Classification du paludisme grave chez l’enfant**

**Groupe 1 : enfants chez lesquels le risque de décès est accru**

* prostration
* détresse respiratoire

**Groupe 2 : enfants présentant un risque de détérioration clinique**

* hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15 %
* survenue de deux ou plusieurs crises convulsives en 24 heures

**Groupe 3 : enfants présentant des vomissements persistants**

###### Appendice 2. Médicaments (ayant une activité antipaludique) qui ne devraient pas être utilisés pendant la durée de l’étude

* chloroquine, amodiaquine ;
* quinine, quinidine ;
* méfloquine, halofantrine, luméfantrine ;
* artémisinine et ses dérivés (artéméther, arté-éther, artésunate, dihydroartémisinine) ;
* proguanil, chlorproguanil, pyriméthamine ;
* sulfadoxine, sulfalène, sulfaméthoxazole, dapsone ;
* primaquine  (for *P. vivax)*;
* atovaquone ;
* antibiotiques : tétracycline,\* doxycycline, érythromycine, azithromycine, clindamycine, rifampicine, triméthoprime ;
* pentamidine.

\*Les pommades ophtalmiques à la tétracycline peuvent être utilisées.

**EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS DES ANTIPALUDIQUES**

* Artemether-lumefantrine

Douleur abdominale, asthénie, toux, diarrhée, étourdissement, fièvre, céphalée (maux de tête), douleur musculaire et articulaire, perte d’appétit, éruption cutanée, nausée, vomissement.

* Artesunate

Douleur abdominale, diarrhée, étourdissement, nausée, vomissement.

* Artesunate-amodiaquine

Douleur abdominale, asthénie, toux, diarrhée, étourdissement, insomnie, perte d’appétit, nausée, vomissement.

* Artesunate-mefloquine

Douleur abdominale, asthénie, diarrhée, étourdissement, fièvre, céphalée (maux de tête), insomnie, douleur musculaire et articulaire, perte d’appétit, palpitation, éruption cutanée, nausée, vomissement.

* Artesunate-pyronaridine

Douleur abdominale, diarrhée, étourdissement, céphalée (maux de tête), nausée, vomissement.

* Dihydroartemisinin-piperaquine

Asthénie, toux, diarrhée, fièvre, perte d’appétit, nausée, vomissement.

###### Appendice 3. Tableau posologique de (des) (nom(s) du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’ (des) association(s) médicamenteuse(s)

Comprimés contenant xx mg base de (nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’ (des) association(s) médicamenteuse(s)

|  |  |
| --- | --- |
| Poids corporel (kg) | Nombre de comprimés |
| Jour 0 | Jour 1 | Jour 2 |
| 5-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |

Comprimés contenant xx mg base de (nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’ (des) association(s) médicamenteuse(s)

|  |  |
| --- | --- |
| Poids corporel (kg) | Nombre de comprimés |
| Jour 0 | Jour 1 | Jour 2 |
| 5-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |
| x-x |  |  |  |

###### Appendice 4. Classification des résultats du traitement[[8]](#footnote-9)

**Echec thérapeutique précoce**

* signes de danger ou paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d’une parasitémie ;
* parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire ;
* parasitémie au jour 3 et température axillaire ≥37,5°C ; et
* parasitémie au jour 3 ≥ 25% par rapport à la numération du jour 0.

**Echec thérapeutique tardif**

**Echec clinique tardif**

* signes de danger ou paludisme grave en présence d’une parasitémie à n’importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28/ 42 chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d’échec thérapeutique précoce ; et
* présence d’une parasitémie à n’importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28/ 42 avec une température axillaire ≥37,5°C ou antécédent de fièvre chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun critère d’échec thérapeutique précoce.

**Echec parasitologique tardif**

* présence d’une parasitémie entre le jour 7 et le jour 28/ 42 avec une température <37,5°C chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d’échec thérapeutique précoce ou d’échec clinique tardif.

**Réponse clinique et parasitologique adéquate**

* absence de parasitémie au jour 28/ 42, quelle que soit la température axillaire, chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d’échec thérapeutique précoce, d’échec clinique tardif ou d’échec parasitologique tardif.

###### Appendice 5. Formulaire de dépistage

**.**

**.**

|  |
| --- |
| **Formulaire de dépistage** |
| Nom du centre de santé :       | Numéro de l’étude :        |
| Localité :       | Numéro de dépistage du patient :       |
| District :       | Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| Province:       |  |
| **Données démographiques** |
| Date de naissance : jj/mm/aaaa | ou âge estimatif :       en : [ ]  mois ou [ ]  années |
| Taille (cm) :        | Poids (kg) :        | Sexe : [ ]  H [ ]  F |
| Dans le cas d’une personne de sexe féminin, la patiente est-elle enceinte ? [ ]  Oui [ ]  Non [ ]  Incertain **(Si oui, la patiente n’est pas éligible à l’étude)** |
| Date des dernières règles : jj/mm/aaaa |
| **Température avant le début du traitement**  |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 h ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Goutte épaisse et frottis sanguin pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*** |
| Parasitologie |
| Nombreapproximatif de formes asexuées de *P. falciparum*: Présence de 1-100 formes asexuées/3-6 leucocytes ? [ ]  Oui [ ]  Non **(Si non, le patient ne peut participer à l’étude)**Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| D’autres espèces que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non **(Si oui, le patient ne peut participer à l’étude)**Si oui quelle espèce : [ ]  *P. falciparum* [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement sanguin a-t-il été recueilli, pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Hématologie |
| Hémoglobine :       g/dl | Hématocrite :       % |
| **Analyse d’urine (test de grossesse pour les femmes)** |
| Résultat du test de grossesse : [ ]  Positif [ ]  Négatif **(Si oui, la patiente ne peut participer à l’étude)** |
| **Critères d’inclusion** |
| * patient âgé de       mois/années and       mois/années;
* infestation monospécifique par *P. falciparum* confirmée par un étalement de sang positif (c’est-à-dire absence d’infestation mixte) ;
* parasitémie de       à       formes asexuées par µl ;
* température mesurée (selon la méthode de prise de température) ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ;
* capacité à prendre des médicaments par voie orale ;
* possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l’étude et d’observer le calendrier de consultations ;
* absence de malnutrition sévère (définie conformément au protocole).
 |
| Le patient satisfait-il à tous les critères d’inclusion ? [ ]  Oui [ ]  Non **(Si non, le patient ne peut participer à l’étude)** |
| **Formulaire de dépistage (page 2)** |
| **Critères d’exclusion** |
| * présence de signes de danger chez les enfants de moins de 12 ans ou signes de paludisme grave ou compliqué nécessitant un traitement parentéral conformément aux critères de l’OMS (appendice 1) ;
* jeunes femmes entre 12 ans et âge de la majotité;
* poids < 5 kg ;
* hémoglobine < 8g/dl ;
* infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce plasmodiale détectée par examen microscopique ;
* malnutrition sévère (comme défini dans le protocole) ;
* état fébrile causé par des maladies autres que le paludisme ou d’autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves ;
* prise régulière de médicaments, qui gêne la pharmacocinétique antipaludique ;
* antécédents d’hypersensibilité ou de contre-indication aux médicaments testés ;
* déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase pour les patients traités avec la primaquine (applicable seulement pour les étude à *P. vivax*) ;
* test de grossesse positif ou allaitement ;
* patiente en âge de procréer (définie par âge > 12 ans et sexuellement active) ne pouvant ou ne souhaitant se soumettre à un test de grossesse ou de pratiquer une méthode contraceptive.
 |
| Le patient répond-il à l’un des critères d’exclusion ? [ ]  Oui [ ]  Non **(si oui, le patient ne peut participer à l’étude)** |
| Si la réponse est affirmative, veuillez préciser le motif de l’exclusion :                               |
| **Consentement éclairé et assentiment du patient** |
| Signature du formulaire de consentement : [ ]  Oui [ ]  Non**(Si non, le patient ne peut participer à l’étude)** | Numéro d’identification du patient :      Date : jj/mm/aaaa |
| Signature du formulaire d’assentiment : [ ]  Oui [ ]  Non**(Si non, le patient ne peut participer à l’étude)** |

###### Appendice 6. Calendrier des activités de suivi

|  |  |
| --- | --- |
|  | Jour |
|  | 0 | 1 | 2 | 3 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | Autre jour |
| **Procédure** |  |
| Evaluation clinique | X | X | X | X | X | X | X | X | (X) | (X) | (X) |
| Température  | X | X | X | X | X | X | X | X | (X) | (X) | (X) |
| Goutte épaisse pour la numération parasitaire | X | (X) | X | X | X | X | X | X | (X) | (X) | (X) |
| Echantillon d’urine | (X) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Prélèvement sanguin : |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| génotypage | X |  |  |  | X | X | X | X | (X) | (X) | X |
| hémoglobine ou hématocrite | (X) |  |  |  |  | (X) |  | (X) |  | (X) | (X) |
| marqueurs moléculaires | (X) |  |  |  | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) |
| testin vitro | (X) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| concentration d’antipaludiques dans le sang | (X) |  |  |  | (X) |  |  | (X) |  | (X) | (X) |
| **Traitement** |  |  |  |
| Médicament à tester | X | (X) | (X) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Traitement de secours |  | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) |

Les parenthèses indiquent des activités effectuées uniquement dans certains cas ou des activités facultatives. Par exemple, le traitement ne sera donné aux jours 1 et 2 que pour des médicaments exigeant une administration sur trois jours. Au jour 1, il conviendra de rechercher une parasitémie si le patient présente un signe quelconque de danger, ou la courbe de décroissement parasitaire doit être calculée. Le traitement de secours pourra être administré n’importe quel jour, à condition que le patient réponde aux critères d’échec thérapeutique. Les jours supplémentaires sont tous les jours où le patient revient au centre de santé, autres que les jours de suivi programmés, en raison d’une récurrence des symptômes. Ces jours-là, des prélèvements sanguins pourront être effectués de manière systématique ou à la demande du personnel clinique.

**Jour 0**

|  |
| --- |
| **Dépistage** |
| * évaluation clinique, notamment pesée et mesure du patient ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
* mesure de la température ;
* évaluation parasitologique ;
* test de grossesse (si nécessaire) ;
* consentement éclairé et assentiment éclairé
 |
| **Recrutement** |
| * traitement, première dose ;
* prélèvement de sang pour génotypage
 |
| **Test facultatif** |
| * analyse d’urine pour la détection d’antipaludiques ;
* hémoglobine/hématocrite ;
* marqueurs moléculaires de la résistance ;
* test in vitro ;
* concentration d’antipaludiques dans le sang
 |
| **Jour 1** |
| * évaluation clinique ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
* mesure de la température axillaire ;
* évaluation parasitologique en cas de paludisme grave ou de signes de danger ou si la clearance parasitaire doit être effectuée;
* traitement, deuxième dose ou autre traitement en d’accès sévère
 |
| **Jour 2** |
| * évaluation clinique ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
* mesure de la température axillaire ;
* évaluation parasitologique ;
* traitement, troisième dose ou autre traitement en cas d’échec thérapeutique précoce
 |
| **Jours 3, 7, 14, 21, 28, jour 35 et jour 42 ou tout autre jour**  |
| * évaluation clinique ; orientation vers un service spécialisé en cas de paludisme grave ou de signes de danger ;
* mesure de la température axillaire ;
* évaluation parasitologique ;
* autre traitement en cas d’échec thérapeutique ;
* test de grossesse à la fin de la période de suivi (si nécessaire) ;
* prélèvement de sang pour génotypage afin de distinguer entre recrudescence et réinfestation en cas d’échec thérapeutique après le jour 7
 |
| **Test optionnel (après le jour 7)** |
| * hémoglobine/hématocrite ;
* prélèvement de sang pour la recherche de marqueurs moléculaires de la résistance et de la concentration d’antipaludiques dans le sang
 |

###### Appendice 7. Dossier individuel du patient

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 0 du traitement** |
| Nom du centre de santé :       | Numéro de l’étude :        |
| Localité :       | Numéro d’identification du patient :       |
| District :       | Date de la consultation (jour-mois-année) :       |
| Province :       |  |
| **Données démographiques** |
| Date de naissance : jj/mm/aaaa | ou âge estimatif :       en : [ ]  mois ou [ ]  années |
| Taille (cm) :        | Poids (kg) :        | Sexe : [ ]  H [ ]  F |
| Dans le cas d’une personne de sexe féminin, la patiente est-elle enceinte ? [ ]  Oui [ ]  Non [ ]  Incertain **(Si oui, la patiente ne peut participer à l’étude)**  |
| Date des dernières règles  : jj/mm/aaaa |
| **Température avant le début du traitement** |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour *P. falciparum*: numération quantitative des plasmodieset numération qualitative des gamétocytes** |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non **(Si oui, le patient ne peut participer à l’étude)** |
| Si la réponse est affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement sanguin a-t-il été recueilli, pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Analyse d’urine pour la détection d’antipaludiques** |
| Test utilisé :       | Résultat de l’analyse : [ ]  Positif [ ]  Négatif |
| Test utilisé :       | Résultat de l’analyse : [ ]  Positif [ ]  Négatif |
| **Prise antérieure ou actuelle de médicaments** |
| Le nom de tous les médicaments, y compris les remèdes naturels et les médicaments homéopathiques pris au cours des 14 derniers jours devrait être noté dans la présente section. |
| Le patient a-t-il pris précédemment ou prend-il des médicaments antipaludiques ? [ ]  Oui [ ]  Non. Dans l’affirmative, veuillez préciser plus bas. Il convient soit de mentionner la date d’arrêt du médicament, soit de cocher la case « traitement en cours ». |
| Nom du médicament(nom générique)  | Dates | Traitement en cours(Oui = [x] ) | Dose journalière totale et unité  | Voie d’administration | Indications |
|       | Début du traitement :       | [ ]  |       |       |       |
|  | Fin du traitement :       |  |  |  |  |
|       | Début du traitement :      Fin du traitement :       | [ ]  |       |       |       |
| **Dossier individuel du patient : jour 0 (page 2)** |
| **Médicaments administrés** |
| Nom(s) du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| **Dossier individuel du patient : jour 1 du traitement** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation (jour-mois-année) : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non Dans l’affirmative, réaliser une goutte épaisse. |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*** |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum* (/μl) :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 2 du traitement** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*** |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 3 du traitement** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum*** |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 7 du suivi** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum***  |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 14 du suivi** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum***  |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 21 du suivi** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum***  |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour \_\_\_ (n’importe quel jour, autre que les jours programmés dans le cadre du suivi)** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum***  |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées. |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : jour 35 du suivi** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum***  |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : dernier jour du suivi (28/42)** |
| Numéro de l’étude :        |
| Numéro d’identification du patient :       |
| Date de la consultation : jj/mm/aaaa |
| **Etat clinique** |
| Présence de signes de danger ou de signes de paludisme grave ou compliqué ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Température :       ºC [ ]  Axillaire [ ]  Tympanique [ ]  Rectale [ ]  Orale |
| **Gouttes épaisses pour l’estimation de la numération parasitaire de *P. falciparum***  |
| Nombre moyen de formes asexuées de *P. falciparum*/μl :       |
| Présence de gamétocytes de *P. falciparum*? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Des espèces autres que *P. falciparum* sont-elles présentes ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| Dans l’affirmative, quelles espèces ? [ ]  *P. vivax* [ ]  *P. ovale* [ ]  *P. malariae* |
| Un prélèvement de sang a-t-il été recueilli pour PCR ? [ ]  Oui [ ]  Non |
| **Manifestations indésirables** |
| Survenue d’une manifestation indésirable ? [ ]  Oui [ ]  Non  |
| Dans l’affirmative, indiquer laquelle :       |
| S’agit-il d’une manifestation indésirable grave ? [ ]  Oui [ ]  Non. Si oui, informer le promoteur et les institutions appropriées |
| **Médicaments administrés** |
| Nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) | Heure de prise (heure, minutes) | Nombre de comprimés | Le patient a-t-il vomi ? | Heure des vomissements (heure, minutes) |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| Nom des autres médicaments |  |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
|       |       |       | [ ]  Oui [ ]  Non |       |
| **Analyse d’urine (test de grossesse pour les femmes)** |
| **Les patientes dont le test de grossesse est positif doivent être suivies pendant 6 à 8 semainesaprès l’accouchement**  |
| Résultats du test de grossesse : [ ]  Positif [ ]  Négatif  | Date du test : jj/mm/aaaa |
| Si la patiente est enceinte, un suivi de la grossesse est nécessaire, ainsi qu’un examen clinique du nourrisson à la naissance et 6 à 8 semaines plus tard. Les observations doivent être notées ci-dessous. Si nécessaire, remplir le formulaire de déclaration des manifestations indésirables graves : |

|  |
| --- |
| **Dossier individuel du patient : dernier jour du suivi (28/42) (page 2)** |
| **Evaluation globale** |
| Résultats : [ ]  réponse clinique et parasitologique adéquate[ ]  échec thérapeutique précoce[ ]  échec clinique tardif[ ]  échec parasitologique tardif[ ]  patient perdu de vue[ ]  patient retiré de l’étude (compléter la section ci-dessous : Raison du retrait) |
| Le résultat s’est produit au jour :      (par exemple 1, 2, 3, 7, 14) |
| PCR : [ ]  recrudescence de *P. falciparum* [ ]  réinfestation par *P. falciparum* [ ]  autres espèces[ ]  autres espèces avec recrudescence de *P. falciparum* [ ]  autres espèces avec réinfestation par *P. falciparum* [ ]  inconnu |  |
| Résultats corrigés par PCR : [ ]  réponse clinique et parasitologique adéquate[ ]  échec thérapeutique précoce[ ]  échec clinique tardif[ ] échec parasitologique tardif[ ]  patient perdu de vue[ ]  patient retiré de l’étude |  |
| Raison du retrait :                           |
| Autres observations :                                          |

###### Appendice 8. Formulaire de déclaration des manifestations indésirables graves

|  |
| --- |
| **Formulaire de déclaration des manifestations indésirables graves** |
| Nom du centre de santé :       | Numéro de l’étude :       |
| Localité :       | Numéro d’identification du patient :       |
| District :       | Date de la consultation (jour-mois-année) :       |
| Province :       | Jour du suivi :   |
| **Données démographiques** |
| Date de naissance (jour-mois-année) :       | ou âge estimatif :       en : [ ]  mois ou [ ]  années |
| Taille (cm) :        | Poids (kg) :        |  |
| Sexe : [ ]  H [ ]  F  |
| Dans le cas d’une personne de sexe féminin, la patiente est-elle enceinte ? [ ]  Oui [ ]  Non [ ]  Incertain |
| Si elle est enceinte, date des dernières règles: jj/mm/aaaa |
| **Manifestation indésirable grave**  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Type de manifestation : | Sévérité | Relation à la prise du médicament |
| [ ]  Décès  | [ ]  Légère | [ ]  Aucune |
| [ ]  Manifestation engageant le pronostic vital | [ ]  Modérée | [ ]  Possible |
| [ ]  Hospitalisation ou prolongation de l’hospitalisation | [ ]  Sévère | [ ]  Probable |
| [ ]  Incapacité permanente | [ ]  Manifestation engageant le pronostic vital | [ ]  Certaine  |

|  |
| --- |
| [ ]  Anomalie congénitale |

|  |
| --- |
| Date de survenue de la manifestation: jj/mm/aaaa |

|  |
| --- |
| Décrire la manifestation indésirable grave (en mentionnant tous les résultats de laboratoire pertinents) :                                              |
| Décrire comment la réaction indésirable a été traitée :                                         |
| **Formulaire de déclaration des manifestations indésirables graves (page 2)** |
| Observations (par exemple antécédents médicaux, allergies à des médicaments, exposition antérieure à des médicaments analogues, autres données de laboratoire ; préciser si la réaction a cessé après l’arrêt du médicament ou si elle est réapparue après sa réintroduction) :                                                   |
| **Résultats constatés** |
| [ ]  Rétablissement complet |
| [ ]  Patient non encore rétabli |
| [ ]  Rétablissement avec conséquences à long termeSi le patient s’est rétabli, indiquer la date du rétablissement : jj/mm/aaaa  |
| **Médicaments** (faire la liste des **médicaments suspectés d’être à l’origine** de la manifestation indésirable grave, ainsi que de tous (les) **médicaments pris simultanément**) |
| Nom de marque, numéro de lot, nom du fabricant (indiquer en premier les médicaments suspects) | Dose journalière | Voie | Date de début du traitement | Date de la fin du traitement | Indications |
|       |       |       |       |       |       |
|       |       |       |       |       |       |
|       |       |       |       |       |       |
|       |       |       |       |       |       |
|       |       |       |       |       |       |
| **Agent chargé de la déclaration** |
| Nom :       |
| Qualifications :       |
| Adresse :       |
| Téléphone :       |  |
| Télécopie :      |  |
| Adresse électronique :       |
| Signature :  | Date : jj/mm/aaaa |

###### Appendice 9. Lignes directrices pour l’analyse des résultats

|  |  |
| --- | --- |
| Résultat final au jour X(X = 28 ou 42) | Résultats non corrigés par PCR |
| Taux de succès ou d’échec cumulé(analyse de Kaplan-Meier) | Proportion(analyse « per protocol ») |
| Réponse clinique et parasitologique adéquate au jour X | Succès | Succès |
| Echec thérapeutique précoce | Echec | Echec |
| Echec clinique tardif avant le jour 7 | Echec | Echec |
| Echec clinique tardif ou échec parasitologique tardif au jour 7 ou ultérieurement | Echec | Echec |
| Infestation par d’autres espèces | Données censurées (jour de l’infestation) | Exclusion de l’analyse |
| Patient perdu de vue  | Données censurées le dernier jour du suivi, selon le calendrier | Exclusion de l’analyse |
| Retrait ou non-respect du protocole | Données censurées le dernier jour du suivi, selon le calendrier, avant le retrait ou le non-respect du protocole  | Exclusion de l’analyse |

|  |  |
| --- | --- |
| Résultat final au jour X(X = 28 ou 42) | Résultats non corrigés par PCR |
| Taux de succès ou d’échec cumulé(analyse de Kaplan-Meier) | Proportion(analyse « per protocol ») |
| Réponse clinique et parasitologique adéquate au jour X | Succès | Succès |
| Echec thérapeutique précoce | Echec | Echec |
| Echec clinique tardif avant le jour 7 | Echec | Echec |
| Echec clinique tardif ou échec parasitologique tardif au jour 7 ou ultérieurement |  |  |
| * recrudescence de *P. falciparum*\*
 | Echec | Echec |
| * réinfestation par *P. falciparum*\*
 | Données censurées (jour de la réinfestation) | Exclusion de l’analyse |
| * autres espèces, avec recrudescence de *P. falciparum*
 | Echec | Echec |
| * autres espèces avec réinfestation par *P. falciparum*
 | Données censurées (jour de la réinfestation)  | Exclusion de l’analyse |
| * infestation par d’autres espèces
 | Données censurées (jour de l’infestation) | Exclusion de l’analyse  |
| * PCR indéterminée ou manquante
 | Exclusion de l’analyse | Exclusion de l’analyse |
| Patient perdu de vue | Données censurées le dernier jour du suivi, selon le calendrier | Exclusion de l’analyse  |
| Retrait ou non-respect du protocole | Données censurées le dernier jour du suivi, selon le calendrier, avant le retrait ou le non‑respect du protocole | Exclusion de l’analyse |

\* WHO. *Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations*.
Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/).

###### Appendice 10. Formulaires de consentement et d’assentiment[[9]](#footnote-10)

**Exemple de formulaires de consentement éclairé pour les adultes**

Le présent formulaire est destiné aux adultes au-dessus de l’âge of majorité qui viennent en consultation au centre de santé nom du site sentinelle et ont été invités à participer à une étude visant à évaluer l’efficacité de nom(s) du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’ (des) association(s) médicamenteuse(s) pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

Nom de l’investigateur principal : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Nom de l’organisation : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Nom du promoteur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Intitulé de la proposition et de la version : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Le présent formulaire comporte deux parties :

I. Information générale (ayant pour objet de vous communiquer des informations sur l’étude menée)

II. Certificat de consentement (à signer, si vous acceptez de participer à l’étude)

Il vous sera remis un exemplaire du formulaire intégral de consentement éclairé.

**Partie I. Information générale**

Je m’appelle nom de l’investigateur et je travaille pour le Ministère de la Santé/affiliation de l’investigateur si différente. Nous menons actuellement une étude sur le traitement du paludisme. Le paludisme est une maladie dangereuse, qui peut toutefois être traitée par des médicaments. Le but de l’étude est de vérifier que le médicament, qui se nomme indiquer le nom chimique et le nom commercial du médicament, est toujours efficace pour soigner le paludisme. Si deux médicaments sont testés au moyen de deux groupes parallèle, indiquer de quelle façon l’un ou l’autre des traitements sera sélectionné et adapter le texte en conséquence.

Nous invitons tous les adultes et les enfants âgés de x-x mois ou années qui habitent dans la région à participer à cette étude.

Je vais vous donner des informations et vous inviter à participer à cette étude de surveillance. Avant de prendre votre décision, vous pouvez parler avec toute personne avec laquelle vous vous sentez à l’aise. Certains mots vous paraîtront peut-être difficiles à comprendre. N’hésitez pas à m’interrompre pendant la présentation et je prendrai le temps de vous donner des explications. Si vous avez d’autres questions ultérieurement, vous pourrez me les poser ou demander au docteur chargé de l’étude ou au personnel.

Votre participation à l’étude est entièrement volontaire. C'est votre choix personnel de participer ou non. Que vous choisissiez de participer ou non, vous continuerez à bénéficier de tous les services du centre de santé et rien ne va changer. Si vous choisissiez de ne pas participer à ce projet, vous recevrez le traitement qui est prescrit dans ce centre pour le paludisme : nom du médicament de première intention. Même si vous donnez votre consentement aujourd’hui vous pouvez décider ultérieurement de changer d’avis et de vous retirer.

Vous recevrez xx doses de médicaments sur xx jours. Le médicament nom chimique est recommandé par le Ministère de la Santé. Le Ministère organise des études de façon régulière pour vérifier qu’il conserve son efficacité parce que les parasites responsables du paludisme peuvent devenir résistants aux médicaments. Ce médicament est fabriqué par nom de la compagnie et est commercialisé sous le nom de nom commercial. Vous devez savoir que ce médicament, comme d’autres antipaludiques, peut occasionner des effets indésirables tels que : liste des effets indésirables. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

Dans le cas où nous constatons que le médicament n’est plus efficace, nous utiliserons un médicament dit « de secours ». Il s’appelle nom chimique et nom commercial du médicament et est administré sur xx jours. Vous devez savoir que ce médicament, comme d’autres antipaludiques, peut occasionner des effets indésirables tels que : liste des effets indésirables. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

L’étude durera 28/42 jours. Pendant cette période, vous devrez venir au centre de santé une heure par jour, pour les 3 premiers jours et 1 fois par semaine pendant 4/6 semaines suivant le calendrier qui vous sera remis. Au bout de 4/6 semaines, l’étude sera terminée. A chaque consultation, un médecin vous examinera.

Aujourd’hui, un prélèvement de sang et d’urine sera effectué et vous recevrez la première dose de traitement.

* A la 2e consultation, vous recevrez la deuxième dose de traitement et un prélèvement de sang.
* A la 3e consultation, vous recevrez la troisième dose de traitement et un prélèvement sanguin sera effectué.
* Aux 4e, 5e, 6e, 7e, 8e, 9e et 10e consultations, un prélèvement de sang sera effectué.

Le prélèvement d’urine est effectué uniquement afin de rechercher la présence d’autres médicaments utilisés pour traiter le paludisme. Pour le prélèvement sanguin, un petit peu de sang indiquer l’équivalent en termes de gouttes sera prélevé au bout du doigt. Vous ressentirez peut-être une légère douleur ou aurez peut-être une légère appréhension lorsque l’on vous piquera le doigt. La douleur devrait disparaître en une journée. Le sang sera recueilli sur une lame et un petit morceau de papier. Indiquer si les échantillons seront acheminés à l’étranger.

Indiquer si plus de sang doit être prélevé au jour 0, indiquer le volume en ml et en équivalent de gouttes de sang ou cuillères spécifier la raison et Indiquer si les échantillons seront acheminés à l’étranger. En particulier inclure une explication du pour le test du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase dans les études pour lesquelles la primaquine est utilisée et décrire qu’en fonction du résultat le patient pourra être exclu de l’étude.

Les prélèvements sanguins seront utilisés uniquement pour étudier le paludisme dans votre sang. L’examen de certains prélèvements sera réalisé seulement après l’étude mais n’aura pas d’incidence sur la réussite du traitement. Votre sang servira uniquement à cela. Les échantillons de sang seront détruits après l’étude lorsqu’aucune autre vérification de l’information recueillie ne s’avèrera nécessaire. Indiquer si le sang est envoyé hors du pays.

Si vous ne venez pas aux visites prévues, nous nous rendrons à votre domicile. Spécifier qui visitera le patient à la maison en tenant compte des sensibilités culturelles liées au genre.

Comme indiqué, le médicament peut avoir certains effets indésirables mineurs. Il est aussi possible qu'il provoque des problèmes inattendus ; toutefois, nous vous suivrons étroitement et surveillerons ces effets, s’il y a lieu, ainsi que tout autre problème. Nous vous donnerons un numéro de téléphone où vous pourrez nous joindre si vous remarquez quelque chose d’inhabituel ou si vous avez des préoccupations ou des questions. Vous pourrez également vous rendre au centre de santé à n’importe quel moment et demander à voir indiquer le nom de l’infirmière, du médecin. Si vous avez des effets secondaires, nous pourrons utiliser un autre médicament, qui sera gratuit et aidera à réduire les symptômes ou les réactions, ou nous pourrons interrompre l’un des médicaments ou plusieurs d’entre eux. Si cela est nécessaire, nous en discuterons ensemble. Vous serez toujours consulté avant de passer à l’étape suivante.

Votre participation nous aidera à vérifier que le médicament est toujours efficace, ce qui sera utile à la société et aux générations futures. *(Dans les sites où les patients doivent payer leur traitement contre le paludisme ou les soins de santé, ajouter la phrase suivante)*. Si vous décidez de participer à l’étude, le paludisme et/ou toutes les maladies liées au paludisme seront traités gratuitement. Vos frais de déplacement seront remboursés indiquer un chiffre dans la devise locale et vous recevrez une moustiquaire. Spécifier tout autre forme de rémunération le cas échéant.

Nous ne communiquerons à personne l’identité des patients participant à l’étude. Les informations que nous recueillons dans le cadre de l’étude resteront confidentielles. Toute information vous concernant sera accompagnée non pas de votre nom, mais d’un numéro. Seuls les membres de l’équipe de recherche sauront quel est votre numéro, et cette information ne sera pas accessible.

Avant que l’étude ne soit rendue publique, nous vous communiquerons les connaissances que nous aurons obtenues. Les informations confidentielles ne seront pas communiquées. De petites réunions seront organisées dans la communauté ; elles seront annoncées à l’avance. Par la suite, nous publierons les résultats et les feront connaître, de façon que toute autre personne intéressée puisse en tirer des enseignements.

La présente proposition a été examinée et approuvée par nom de la (des) commission(s) d’examen institutionnelle(s). Cette commission a pour tâche de vérifier que les participants à l’étude bénéficient d’une protection. Si vous souhaitez des informations supplémentaires sur la commission d’examen institutionnelle, vous pouvez joindre nom, adresse et numéro de téléphone.

**Partie II. Certificat de consentement**

J’ai été invité à participer à une étude portant sur un médicament utilisé pour traiter le paludisme.

J’ai lu les informations qui précèdent ou elles m’ont été lues. J’ai eu l’occasion de poser des questions et il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j’ai posées. Je consens librement à participer à l’étude.

 Nom du participant :

 Signature du participant :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature du témoin :** La signature d’un témoin et l’empreinte digitale du patient ne sont nécessaires que si le patient ne sait pas lire et écrire. Dans ce cas, le certificat doit être signé par un témoin sachant lire et écrire. Si cela est possible, cette personne devrait être choisie par le participant et ne devrait avoir aucun lien avec l’équipe de recherche.

J’atteste que le formulaire de consentement a été lu fidèlement au participant potentiel, qui a eu la possibilité de poser des questions. Je confirme que le participant a donné son libre consentement.

 Nom du témoin : et empreinte digitale du participant :

 Signature du témoin :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature de l’investigateur :**

J’ai lu fidèlement le formulaire de consentement au participant potentiel, ou atteste que le texte de ce formulaire a été lu fidèlement audit participant, qui a eu la possibilité de poser des questions. Je confirme que le participant a donné son libre consentement.

 Nom de l’investigateur :

 Signature de l’investigateur :

 Date :

 (jour/mois/année)

Une copie du présent formulaire de consentement éclairé a été remise au participant. \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe de l’investigateur principal ou de l’assistant)

**Exemple de formulaire de consentement éclairé pour les parents ou tuteurs des enfants ou les mineurs pressentis participants éventuels**

Le présent formulaire est destiné aux parents ou tuteurs d’enfants âgés de x-x mois ou années qui viennent en consultation au centre de santé nom du site sentinelle et ont été invités à participer à une étude visant à évaluer l’efficacité de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’ (des) association(s) médicamenteuse(s) pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

 Nom de l’investigateur principal : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Nom de l’organisation : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Nom du promoteur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Intitulé de la proposition et de la version : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Le présent formulaire comporte deux parties :

 I. Information générale (ayant pour objet de vous communiquer des informations sur l’étude menée)

 II. Certificat de consentement (à signer, si vous acceptez de participer à l’étude)

Il vous sera remis un exemplaire du formulaire intégral de consentement éclairé.

**Partie I. Information générale**

Je m’appelle nom de l’investigateur et je travaille pour le Ministère de la Santé/ affiliation de l’investigateur si différent. Nous menons actuellement une étude sur le traitement du paludisme. Le paludisme est une maladie dangereuse, qui peut toutefois être traitée par des médicaments. Le but de l’étude est de confirmer que le médicament, qui se nomme nom chimique et le nom commercial du médicament, est toujours efficace pour soigner le paludisme. Si deux médicaments sont testés au moyen de deux groupes parallèle, indiquer de quelle façon l’un ou l’autre des traitements sera sélectionné et adapter le texte en conséquence.

Nous invitons tous les adultes et les enfants âgés de x-x mois ou années qui habitent dans la région à participer à cette étude.

Je vais vous donner des informations en vous invitant à accepter que votre enfant participe à l’étude. Avant de prendre votre décision, vous pouvez parler avec toute personne avec laquelle vous vous sentez à l’aise. Certains mots vous paraîtront peut-être difficiles à comprendre. N’hésitez pas à m’interrompre pendant la présentation et je prendrai le temps de vous donner des explications. Si vous avez d’autres questions ultérieurement, vous pourrez me les poser ou demander au docteur chargé de l’étude ou au personnel. Spécifier que les enfants âgés de 12 ans à l’âge de la majorité devront donner leur assentiment à leur participation et qu’en cas de refus leur choix prévaudra.

Votre participation à l’étude est entièrement volontaire. C'est votre choix personnel de faire participer ou non votre enfant. Que vous choisissiez de faire participer ou non votre enfant, il continuera à bénéficier de tous les services du centre de santé et rien ne va changer. Si vous choisissiez de ne pas participer à ce projet, votre enfant recevra le traitement qui est prescrit dans ce centre pour le paludisme : nom du médicament de première intention. Même si vous donnez votre consentement aujourd’hui vous pouvez décider ultérieurement de changer d’avis et de vous retirer votre enfant.

Votre enfant recevra xx doses de médicaments sur xx jours. Le médicament nom chimique est recommandé par le Ministère de la Santé. Le Ministère organise des études de façon régulière pour vérifier qu’il conserve son efficacité parce que les parasites responsables du paludisme peuvent devenir résistants aux médicaments.. Ce médicament est fabriqué par nom de la compagnie et est commercialisé sous le nom de nom commercial. Vous devez savoir que ce médicament, comme d’autres antipaludiques, peut occasionner des effets indésirables tels que : liste des effets indésirables. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

Dans le cas où nous constatons que le médicament n’est plus efficace, nous utiliserons un médicament dit « de secours ». Il s’appelle nom chimique et nom commercial du médicament et est administré sur xx jours. Vous devez savoir que ce médicament, comme d’autres antipaludiques, peut occasionner des effets indésirables tels que : liste des effets indésirables. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

L’étude durera 28/42 jours. Pendant cette période, votre enfant devra venir au centre de santé une heure par jour, pour les 3 premiers jours et 1 fois par semaine pendant 4/6 semaines suivant le calendrier qui vous sera remis. Au bout de 4/6 semaines, l’étude sera terminée. A chaque consultation, un médecin examinera votre enfant. Vous pourrez rester avec lui pendant chacune des consultations et pendant le déroulement des tests.

Aujourd’hui, un prélèvement de sang (et d’urine) sera effectué et votre enfant recevra la première dose de traitement.

* A la 2e consultation, votre enfant recevra la deuxième dose de traitement. et un prélèvement de sang.
* A la 3e consultation, votre enfant recevra la troisième dose de traitement et un prélèvement sanguin sera effectué.
* Aux 4e, 5e, 6e, 7e, 8e, 9e et 10e consultations, un prélèvement de sang sera effectué.

Le prélèvement d’urine est effectué uniquement afin de rechercher la présence d’autres médicaments utilisés pour traiter le paludisme dans le corps de votre enfant. Pour le test sanguin, un petit peu de sang indiquer le volume équivalent en termes de gouttes sera prélevé au bout du doigt ou au talon. Il ressentira peut-être une légère douleur ou aura peut-être une légère appréhension lorsque l’on lui piquera le doigt ou au talon. La douleur devrait disparaître en une journée. Le sang sera recueilli sur une lame et un petit morceau de papier. Les prélèvements sanguins seront utilisés uniquement pour étudier le paludisme dans le sang de votre enfant. Indiquer si les échantillons seront acheminés à l’étranger.

Indiquer si plus de sang doit être prélevé au jour 0, indiquer le volume en ml et en équivalent de gouttes de sang ou cuillères, spécifier la raison et Indiquer si les échantillons seront acheminés à l’étranger. En particulier inclure une explication du pour le test du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase dans les études pour lesquelles la primaquine est utilisée et décrire qu’en fonction du résultat le patient pourra être exclu de l’étude.

L’examen de certains prélèvements sera réalisé après l’étude et n’aura pas d’incidence sur la réussite du traitement. Le sang servira uniquement à cela. Les échantillons de sang seront détruits après l’étude lorsqu’aucune autre vérification de l’information recueillie ne s’avèrera nécessaire. Indiquer si le sang est envoyé hors du pays.

Si vous ne venez pas aux visites prévues, nous nous rendrons à votre domicile. Spécifier qui visitera le patient à la maison en tenant compte des sensibilités culturelles liées au genre.

Comme indiqué, le médicament peut avoir certains effets indésirables mineurs. Il est aussi possible qu'il provoque des problèmes inattendus ; toutefois, nous suivrons votre enfant étroitement et surveillerons ces effets, s’il y a lieu, ainsi que tout autre problème. Nous vous donnerons un numéro de téléphone où vous pourrez nous joindre si vous remarquez quelque chose d’inhabituel ou si vous avez des préoccupations ou des questions. Vous pourrez également amener votre enfant au centre de santé à n’importe quel moment et demander à voir (indiquer le nom de l’infirmière, du médecin). Si votre enfant a des effets secondaires, nous pourrons utiliser un autre médicament, qui sera gratuit et aidera à réduire les symptômes ou les réactions, ou nous pourrons interrompre l’un des médicaments ou plusieurs d’entre eux. Si cela est nécessaire, nous en discuterons ensemble. Vous serez toujours consulté avant de passer à l’étape suivante.

La participation de votre enfant nous aidera à vérifier que le médicament est toujours efficace, ce qui sera utile à la société et aux générations futures. (*Dans les sites où les patients doivent payer leur traitement contre le paludisme ou les soins de santé, ajouter la phrase suivante*). Si vous décidez que votre enfant participera à l’étude, le paludisme et/ou toutes les maladies liées au paludisme seront traités gratuitement. Vos frais de déplacements seront remboursés indiquer un chiffre en devise locale et vous recevrez une moustiquaire. Spécifier tout autre forme de rémunération le cas échéant.

Nous ne communiquerons à personne l’identité des patients participant à l’étude. Les informations que nous recueillons dans le cadre de l’étude resteront confidentielles. Toute information concernant votre enfant sera accompagnée non pas de son nom, mais d’un numéro. Seuls les membres de l’équipe de recherche sauront quel est ce numéro, et cette information ne sera pas accessible.

Avant que l’étude ne soit rendue publique, nous vous communiquerons les connaissances que nous aurons obtenues. Les informations confidentielles ne seront pas communiquées. De petites réunions seront organisées dans la communauté ; elles seront annoncées à l’avance. Par la suite, nous publierons les résultats et les ferons connaître, de façon que toute autre personne intéressée puisse en tirer des enseignements.

La présente proposition a été examinée et approuvée par nom de la (des) commission(s) d’examen institutionnelle(s). Cette commission a pour tâche de vérifier que les participants à l’étude bénéficient d’une protection. Si vous souhaitez des informations supplémentaires sur la commission d’examen institutionnelle, vous pouvez joindre nom, l’adresse et le numéro de téléphone.

**Partie II. Certificat de consentement**

J’ai été invité à faire participer mon enfant à une étude portant sur un médicament utilisé pour traiter le paludisme.

J’ai lu les informations qui précèdent ou elles m’ont été lues. J’ai eu l’occasion de poser des questions et il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j’ai posées. Je consens librement à ce que mon enfant participe à l’étude.

 Nom du participant :

 Nom du père ou de la mère, ou du tuteur :

 Signature du père ou de la mère, ou du tuteur :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature du témoin :** La signature d’un témoin et l’empreinte digitale du père ou de la mère du participant, ou de son tuteur, ne sont nécessaires que si ces derniers ne savent pas lire et écrire. Dans ce cas, le certificat doit être signé par un témoin sachant lire et écrire. Si cela est possible, cette personne devrait être choisie par le père ou la mère du participant, ou son tuteur, et ne devrait avoir aucun lien avec l’équipe de recherche.

J’atteste que le formulaire de consentement a été lu fidèlement au père ou à la mère du participant potentiel, ou à son tuteur, qui ont eu la possibilité de poser des questions. Je confirme qu’ils ont donné leur libre consentement.

 Nom du témoin : et empreinte digitale du père ou de la mère/du tuteur :

 Signature du témoin :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature de l’investigateur :**

J’ai lu fidèlement le formulaire de consentement au père ou à la mère du participant potentiel, ou à son tuteur, ou atteste que le texte de ce formulaire leur a été lu fidèlement et qu’ils ont eu la possibilité de poser des questions. Je confirme qu’ils ont donné leur libre consentement.

 Nom de l’investigateur :

 Signature de l’investigateur :

 Date :

 (jour/mois/année)

Une copie du présent formulaire de consentement éclairé a été remise au père ou à la mère du participant, ou à son tuteur. \_\_\_\_\_\_ (paraphe de l’investigateur principal/de l’assistant).

Un formulaire d’assentiment sera \_\_\_\_\_\_ ou ne sera pas \_\_\_\_\_\_ complété.

**Exemple de formulaire d’assentiment éclairé**

Le présent formulaire est destiné aux enfants âgés de 12 à âge de majorité ans qui viennent en consultation au centre de santé le nom du site sentinelle et ont été invités à participer à une étude visant à évaluer l’efficacité de nom du (des) médicament(s) antipaludique(s) ou de l’(des) association(s) médicamenteuse(s) pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

 Nom de l’investigateur principal : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Nom de l’organisation : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Nom du promoteur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Intitulé de la proposition et de la version : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Le présent formulaire comporte deux parties :

 I. Information générale (ayant pour objet de vous communiquer des informations sur l’étude menée)

 II. Certificat d’assentiment (à signer, si vous acceptez de participer à l’étude)

Il vous sera remis un exemplaire du formulaire intégral d’assentiment éclairé.

**Partie I. Information générale**

Je m’appelle nom de l’investigateur et je travaille pour le Ministère de la Santé ou l’affiliation de l’investigateur si différent. Nous menons actuellement une étude sur le traitement du paludisme. Le paludisme est une maladie dangereuse, qui peut toutefois être traitée par des médicaments. Le but de l’étude est de confirmer que le médicament, qui se nomme nom chimique et nom commercial du médicament, est toujours efficace pour soigner le paludisme. Si deux médicaments sont testés au moyen de deux groupes parallèle, indiquer de quelle façon l’un ou l’autre des traitements sera sélectionné et adapter le texte en conséquence.

Nous invitons tous les adultes et les enfants âgés de x-x mois ou années qui habitent dans la région à participer à cette étude.

Je vais vous donner des informations et vous inviter à participer à l’étude. Vous pouvez choisir si vous souhaitez ou non y participer. Nous avons discuté de l’étude avec votre père et votre mère, ou l’un d’entre eux, ou votre tuteur, qui savent que nous vous demandons également votre accord. Si vous décidez d’y participer, ceux-ci devront également donner leur accord. Si vous ne souhaitez pas y prendre part, vous n’êtes pas obligé de le faire, même si vos parents y ont consenti. C’est votre choix. Si vous décidez de ne pas participer à l’étude, rien ne changera ; cet établissement reste votre centre de santé. Même si vous dites « oui » maintenant, vous pourrez changer d’avis plus tard, sans aucun problème. Vous pouvez parler de tout ce qui figure sur ce formulaire avec vos parents ou vos amis, ou toute autre personne avec laquelle vous vous sentez à l’aise. Certains mots vous paraîtront peut-être difficiles à comprendre, ou peut-être vous voudrez avoir davantage de précisions sur certains points car ils vous intéressent ou vous préoccupent. N’hésitez pas à m’interrompre à n’importe quel moment et je prendrai le temps de vous donner des explications.

**Personne conduisant l’entretien :** Je me suis assuré auprès de l’enfant qu’il comprend que la participation est volontaire. \_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe)

Vous recevrez xx doses de médicaments sur xx jours. Le médicament nom chimique est recommandé par le Ministère de la Santé. Le Ministère organise des études de façon régulière pour vérifier qu’il conserve son efficacité. Il est fabriqué par nom de la société, sous le nom commercial nom commercial. On sait que ce médicament est très efficace, mais vous devez savoir qu’il a quelques effets secondaires mineurs : listes des effets secondaires.

L’étude durera 28/42 jours. Pendant cette période, vous devrez venir au centre de santé une heure par jour, pendant les 3 premiers jours et une fois par semaine pendant semaines selon le calendrier des visites que l’on vous a indiqué. Au bout de 4/6 semaines, l’étude sera terminée. A chacune des visites un médecin fera un examen physique.

Un petit prélèvement d’urine sera effectué, afin de rechercher la présence d’autres médicaments utilisés pour traiter le paludisme. Aujourd’hui et à chaque visite du suivi, excepté demain, on vous prélèvera, un petit peu de sang au bout du doigt indiquer le volume en ml et l’équivalent en termes de gouttes ou de cuillères. Vous ressentirez peut-être une légère douleur ou aurez peut-être une légère appréhension lorsque l’on vous piquera le doigt. La douleur devrait disparaître en une journée. Le sang sera recueilli sur une lame et un petit morceau de papier. Les prélèvements sanguins seront utilisés pour étudier le paludisme dans votre sang. Indiquer si les échantillons seront acheminés à l’étranger.

Indiquer si plus de sang doit être prélevé au jour 0, indiquer le volume en ml et en équivalent de gouttes de sang ou cuillères, spécifier la raison Indiquer si les échantillons seront acheminés à l’étranger. En particulier inclure une explication du pour le test du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase dans les études pour lesquelles la primaquine est utilisée et décrire qu’en fonction du résultat le patient pourra être exclu de l’étude.

L’examen des prélèvements sera réalisé après l’étude et n’aura pas d’incidence sur la réussite du traitement. Votre sang servira uniquement à cela. Indiquer si le sang est envoyé hors du pays.

**Personne conduisant l’entretien :** Je me suis assuré auprès de l’enfant qu’il comprend bien le déroulement des tests. \_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe)

Le médicament peut avoir des effets indésirables ou des effets que nous ne connaissons pas aujourd’hui ; toutefois, nous vous suivrons étroitement et surveillerons tout effet indésirable, s’il y a lieu, ou tout autre problème. S’il vous arrive quelque chose d’inhabituel, nous avons besoin de le savoir, et vous ne devez pas hésiter à nous appeler à n’importe quel moment pour nous faire part de vos préoccupations ou de vos questions. Si vous tombez malade ou si vous avez des préoccupations ou des questions entre les consultations programmées, vous devrez m’en informer ou en parler à l’infirmière. Il n’est pas nécessaire d’attendre la consultation suivante. Nous avons aussi donné des indications à vos parents sur ce qu’il convient de faire si vous vous blessez ou si vous êtes malade pendant la durée de l’étude.

**Personne conduisant l’entretien :** Je me suis assuré auprès de l’enfant qu’il comprend les risques ou l’inconfort éventuels. \_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe)

Votre participation nous aidera à vérifier que le médicament est toujours efficace, ce qui sera utile à la société et aux générations futures. *(Dans les sites où les patients doivent payer leur traitement antipaludique et les autres soins de santé, ajouter la phrase suivante).* Si vous décidez de participer à l’étude, le paludisme et/ou toutes les maladies liées au paludisme seront traitées gratuitement.

Comme vous habitez assez loin du centre de santé, nous donnerons à vos parents ou à votre tuteur suffisamment d’argent pour qu’il puisse régler le trajet aller-retour et une moustiquaire.

**Personne conduisant l’entretien :** Je me suis assuré auprès de l’enfant qu’il comprend quels sont les avantages de l’étude. \_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe)

Nous ne dirons à personne que vous participez à l’étude et aucune information vous concernant ne sera communiquée à des personnes extérieures. Les informations recueillies à votre sujet dans le cadre de l’étude seront rangées et personne ne pourra les voir, à l’exception des membres de l’équipe de recherche. Toute information vous concernant sera accompagnée non pas de votre nom, mais d’un numéro. Seuls les membres de l’équipe de recherche sauront quel est votre numéro, et cette information ne sera pas accessible.

Lorsque la recherche sera terminée, je m’assiérai avec vous, votre père et votre mère, ou l’un d’entre eux, ou avec votre tuteur, pour vous dire ce que nous avons appris. Par la suite, nous parlerons de l’étude et de ce que nous avons constaté à un plus grand nombre de personnes, de scientifiques et autres personnes intéressées. Pour cela nous établirons des rapports que nous ferons connaître, avec les données qu’ils contiennent, et nous nous rendrons à des réunions avec des personnes qui sont intéressées par les travaux que nous menons.

Vous pouvez me poser des questions, soit maintenant soit plus tard. Vous pouvez aussi poser des questions à l’infirmière. J’ai préparé un numéro et une adresse où vous pouvez nous joindre, ou, si vous vous trouvez à proximité, vous pourrez venir nous voir. Si vous souhaitez parler à une autre personne que vous connaissez, comme votre maître, votre docteur ou votre tante, cela ne pose aucun problème.

**Partie II. Certificat d’assentiment**

J’ai été invité à participer à une étude sur l’efficacité d’un médicament antipaludique. J’ai lu les informations présentées ici (ou ces informations m’ont été lues) et je les comprends. Il a été répondu à mes questions et je sais que je pourrai poser des questions plus tard si je le souhaite. J’accepte de participer à l’étude. \_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe)

Ou je ne souhaite pas participer à l’étude et je n’ai pas signé l’assentiment ci-dessous. \_\_\_\_\_\_\_\_ (paraphe)

**Signature de l’enfant (uniquement si l’enfant donne son assentiment) :**

 Nom de l’enfant :

 Signature de l’enfant :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature du témoin :** La signature d’un témoin et l’empreinte digitale de l’enfant ne sont nécessaires que si l’enfant ne sait pas lire et écrire. Dans ce cas, le certificat doit être signé par un témoin sachant lire et écrire. Si cela est possible, cette personne devrait être choisie par le participant et ne devrait avoir aucun lien avec l’équipe de recherche.

J’atteste que le formulaire d’assentiment a été lu fidèlement au participant potentiel, qui a eu la possibilité de poser des questions. Je confirme que le participant a donné son libre consentement.

 Nom du témoin : et empreinte digitale de l’enfant ou du mineur :

 Signature du témoin :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature de l’investigateur :**

J’ai lu fidèlement le formulaire d’assentiment au participant potentiel, ou atteste que le texte de ce formulaire a été lu fidèlement audit participant, qui a eu la possibilité de poser des questions. Je confirme que le participant a donné son libre consentement.

 Nom de l’investigateur :

 Signature de l’investigateur :

 Date :

 (jour/mois/année)

Une copie du présent formulaire d’assentiment a été remise au participant. \_\_\_\_\_\_\_ (paraphe de l’investigateur principal ou de l’assistant).

**Exemple de consentement à un test de grossesse**

J’ai été invitée à participer à une étude sur le médicament utilisé pour traiter le paludisme. Il m’a été demandé de fournir un échantillon d’urine lors de la première consultation et au jour 28/42, ou le jour de mon retrait de l’étude, tous ces échantillons devant être utilisés pour des tests de grossesse. Je crois comprendre que les résultats de ces tests resteront strictement confidentiels et anonymes. Je comprends que je dois éviter de tomber enceinte pendant la durée de l’étude car le médicament que je vais prendre serait dangereux pour mon enfant. Je me suis entretenue des différentes méthodes de contraception avec mon médecin et la méthode de contraception m’a été proposée. Je sais que si le test est positif, je ne pourrai pas participer à l’étude.

**Signature de la participante :**

J’accepte d’être testée. \_\_\_\_\_\_\_ (paraphe de la participante) ou

Je ne souhaite pas être testée et je n’ai pas signé le formulaire de consentement ci-dessous. \_\_\_\_\_\_\_ (paraphe de la participante)

 Nom de la participante :

 Signature de la participante :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature du témoin :** La signature d’un témoin et l’empreinte digitale de la participante ne sont nécessaires que si la participante ne sait pas lire et écrire. Dans ce cas, le certificat doit être signé par un témoin sachant lire et écrire. Si cela est possible, cette personne devrait être choisie par la participante et ne devrait avoir aucun lien avec l’équipe de recherche.

J’atteste que le formulaire de consentement a été lu fidèlement à la participante potentielle, qui a eu la possibilité de poser des questions. Je confirme que la participante a donné son libre consentement.

 Nom du témoin : et empreinte digitale de la participante :

 Signature du témoin :

 Date :

 (jour/mois/année)

**Signature de l’investigateur :**

J’ai lu fidèlement le formulaire de consentement à la participante potentielle, ou atteste que le texte de ce formulaire a été lu fidèlement à ladite participante, qui a eu la possibilité de poser des questions. Je confirme que la participante a donné son libre consentement.

 Nom de l’investigateur :

 Signature de l’investigateur :

 Date :

 (jour/mois/année)

Une copie du présent formulaire de consentement a été remise à la participante. \_\_\_\_\_\_\_ (paraphe de l’investigateur principal ou de l’assistant).

1. OMS. *Evaluation et surveillance de l’efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à* Plasmodium falciparum *non compliqué.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-2)
2. WHO. Method for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-3)
3. WHO. *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy.* World Health Organization: Geneva, 2009. (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-4)
4. OMS. *Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-5)
5. Basco LK. *Field application of in vitro assays sensitivity of human malaria parasites antimalarial drugs.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-6)
6. OMS/GMP. *Standardized date entry for therapeutic efficacy tests.* Genève, Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-7)
7. Organisation mondiale de la Santé. Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene,* 2000, 94 (Suppl. 1): 1-90. [↑](#footnote-ref-8)
8. OMS. *Sensibilité de* Plasmodium falciparum *aux médicaments antipaludiques : rapport sur la surveillance globale 1996‑2004.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/HTM/MAL/2005.110) (http://www.who.int/malaria/areas/drug\_resistance/en/). [↑](#footnote-ref-9)
9. http://www.who.int/rpc/research\_ethics/en/ [↑](#footnote-ref-10)