REÚBLICA DEMOCRÁTICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

CENTRO NACIONAL DE ENDEMIAS

Programa Nacional de luta Contra o Paludismo

RAPPORT

DE L'ETUDE SUR L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE DE L'ARTESUNATE-AMODIAQUINE ET DE L'ARTEMETHER-LUMEFANTRINE POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME A *PLASMODIUM FALCIPARUM* NON COMPLIQUE DANS LES UNITES DE SANTE DES DISTRICTS DE AGUA GRANDE ET LOBATA DE L'ILE DE SAO TOME, SAO TOME ET PRINCIPE : MAI 2017 – MARS 2018

Avec l'appui de

Organisation mondiale de la Santé

TABLE DES MATIERES

Table des matières 1
Abreviations 3
Avant-propos 4
Résumé 5
Introduction 6
I – Rappel des Objectifs des études 7
Objectif Général *7*
Objectifs spécifiques *7*
II - Préparation des études 7
Formation de l'équipe locale *7*
Faisabilité du protocole d'étude *7*
Critères d'inclusion des patients *7*
Besoins matériels *8*
Visite des sites d'études *8*
Atelier des investigateurs *8*
Préparation matérielle et mise en place dans les sites *9*
Information de la communauté *9*
III - Contexte des etudes 10
Sites des études *11*
Poids du paludisme dans les deux (2) districts *11*
IV - Conduite des études 13
Population visée et dépistage du paludisme *13*
Dépistage du paludisme *13*
Coloration et examen des gouttes épaisses *13*
Inclusion des patients *13*
Critères d'inclusion *13*
Critères d'exclusion *14*
Autres prélèvements *14*
Traitements antipaludiques *14*
Documents du patient *15*
Traitement associé *15*
Suivi des patients inclus *15*
Traitement des données *16*
Taille de l'échantillon *16*
Analyse des données de l'efficacité thérapeutique *16*
Innocuité du traitement *17*
Principaux résultats attendus *17*
Considérations éthiques *17*
Approbation par le comité national d'éthique *17*
Consentement des participants *17*
Confidentialité *18*
Services de soins *18*
V - Résultats 19

Efficacité et innocuité d'artésunate-amodiaquine *19*
Patients dépistés *19*
Caractéristiques des patients inclus *19*
Effets sur la température et la parasitémie *19*
Suivi des patients et analyse per protocol du résultat du traitement *19*
Analyse Kaplan Meier du résultat du traitement *19*
Manifestations indésirables *19*
Efficacité et innocuité d'artémether-luméfantrine *23*
Patients dépistés *23*
Caractéristiques de patients inclus *23*
Effets sur la température et la parasitémie *23*
Efficacité et innocuité d'artémether-luméfantrine *23*
Patients dépistés *23*
Caractéristiques de patients inclus *23*
Effets sur la température et la parasitémie *23*
Suivi des patients et analyse per protocol du résultat du traitement *24*
Analyse Kaplan Meier du résultat du traitement *25*
Manifestations indésirables *25*
VI-Discussion 27
VII- Conclusion 28
VIII- Recommandations 29
Renforcement des capacités *29*
Prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires et information de la communauté *29*
Suivi des patients traités dans les formations sanitaires *29*
Programmation des études d'efficacité thérapeutique en RDSTP *29*
Mise en place d'un système de pharmacovigilance *29*
Références bibliographiques 30
Personnes impliquées dans les études 31
Annexe 1 : besoins pour la réalisation d'étude d'efficacité thérapeutique *32*
Annexe 2 - Fiche dépistage *35*
Annexes 3 : documents éthiques *37*
Fiche d'information *37*
Consentement de parent pour la participation d'un enfant *40*
Consentement de patient adulte (≥ 18 ans) *41*
Assentiment d'enfant de 12 - <18 ans *42*
Consentement de la femme enceinte pour le test de grossesse *43*
Annexe 4 - Dossier individuel *44*
Annexe 5 : Fiche de suivi du patient *55*
Annexe 6 : Définition du paludisme à P. falciparum grave *56*
Annexe 7 – Classification des résultats du traitement *57*
Annexe 8 : Autorisation du Ministère de la Santé *58*

ABREVIATIONS

AL : artéméther – luméfantrine

ASAQ : artésunate – amodiaquine

CE : comité d'éthique

CNE : Centre National des Endémies

CQ : chloroquine

CTA : combinaison thérapeutique à base de dérivé d'artémisinine

CTA : combinaison thérapeutique à base de dérivés d'artémisinine

DP : densité parasitaire

ECT : échec clinique tardif

EPT : échec parasitologique tardif

ETP : échec thérapeutique précoce

HAM : L´Hôpital Ayres de Menezes

MI : manifestation indésirable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

pLDH : parasite lactate déshydrogénase

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PNUD : Programme de Nations Unies pour le Développement

PQ : primaquine

RCPA : réponse clinique et parasitologique adéquate

RDSTP : République Démocratique de Sao Tomé et Principe

TDR : test de diagnostic rapide

TIP : traitement intermittent du paludisme

SP : sulfadoxine-pyriméthamine

RDT : rapide diagnostic test

TET : test d'efficacité thérapeutique

VIH : virus de l'immunodéfiance acquise humaine

WHO : World Health Organization

AVANT-PROPOS

Le test d'efficacité thérapeutique (TET) dans ses deux composantes, clinique et moléculaire (PCR), est devenu depuis bientôt 20 ans un outil indispensable mis à la disposition des Programmes Nationaux de Lutte contre le Paludisme (PNLP) pour le choix des médicaments antipaludiques de première et seconde intention. Dans la grande majorité des pays africains, ce test a permis de retirer la chloroquine (CQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) de la liste des médicaments antipaludiques essentiels, et de remplacer ces dernières par les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA), reconnues très efficaces contre le paludisme non compliqué. Ce test sert par conséquent à la détermination du niveau de base de l'efficacité des médicaments antipaludiques choisis pour le traitement du paludisme dans les centres de santé et à domicile, mais également à la surveillance de cette efficacité à intervalle régulier sur plusieurs sites du pays.

Quinze (15) ans après l'introduction de l'artésunate-amodiaquine et l'artéméther-luméfantrine en République Démocratique de Sao Tomé et Principe (RDSTP), le PNLP a décidé de réaliser une première évaluation de l'efficacité thérapeutique de ces deux antipaludiques. Cette évaluation a nécessité la formation du personnel du PNLP et du personnel des districts de santé d'Agua Grande et Lobata à la conduite d'un TET. Grâce à la qualité du personnel et aux procédures de suivi des cas cliniques de paludisme mises en place par le PNLP, cette évaluation a pu se faire sans grande difficulté en dépit des contraintes liées au contexte épidémiologique d'une faible transmission du paludisme

Il reste cependant au Centre National d'Endémies (CNE), dont dépend le PNLP, de renforcer les ressources humaines pour la réalisation régulière des études d'efficacité thérapeutique sur le territoire de la RDSTP.

Ces études ont été financées par le programme *Drug Resistance and Containment, Global Malaria Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland* et le *Bureau Régional de l'OMS en Afrique*

Nous présentons nos sincères remerciements :

A Monsieur le Représentant de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en RDSTP, le Dr Tarande Constant MANZILA, et son personnel, pour leur assistance durant la consultation ;

Au Dr Spès NTABANGANA et Mme Evelyne AMANDA APENDA de l'IST/CA/OMS/Gabon, pour leur assistance durant la consultation ;

Au Dr Claudina AUGUSTO DA CRUZ, Point Focal MAL du Bureau OMS Pays, pour son engagement sur le terrain en qualité d'investigatrice durant la préparation et le déroulement des études ;

Aux Responsables du Centre National des Edémies (CNE) et du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) pour leurs efforts pour faire aboutir les (2) deux études ;

A l'ensemble des investigateurs pour les sacrifices consentis durant ces 9 mois ;

Aux patients pour avoir accepté de participer aux études.

Dr Mathieu Ndounga, consultant.

RESUME

Introduction

Deux (2) études portant sur l'évaluation de l'efficacité thérapeutique d'artésunate–amodiaquine (ASAQ) et artéméther–luméfantrine (AL) ont été réalisées de Mai 2017 à Mars 2018 dans les districts sanitaires d'Agua Grande et de Lobata à Sao Tomé, République Démocratique de Sao Tomé et Principe (RDSTP). Ces premières évaluations dans le pays ont pour objectif principal, l'obtention des données de base sur l'efficacité et la tolérance de ces deux combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CATs) utilisées dans le pays depuis 2003 dans le traitement du paludisme non compliqué.

Patients et traitement

Les patients fébriles d'âge égal ou supérieur à 6 mois consultant les centres et postes de santé des districts d'Agua Grande et de Lobata ont subi le dépistage du paludisme avec le test de diagnostic rapide (*ICT Malaria Dual Test malaria Pf/PAN RDT (HRP2/pLDH*). Lorsque le TDR est positif, un autre prélèvement de sang est fait pour la confection de gouttes épaisses supplémentaires servant à rechercher, identifier les parasites du paludisme, et déterminer la densité parasitaire (DP), en cas d'une infection à *Plasmodium falciparum*. Le patient présentant une densité parasitaire égale ou supérieure à 500 parasites asexués/µl est inclus conformément au protocole OMS de 2009 d'évaluation de l'efficacité des médicaments antipaludiques.

Un autre prélèvement de sang est réalisé afin de déterminer l'hématocrite et d'imbiber les bandelettes de papier filtre pour l'analyse des parasites par la PCR. Les patients inclus sont suivis sur une période de 28 jours : J1et J2) pour le traitement, puis à J3, et une fois par semaine à J7, J14, J21 et J28 pour le contrôle. L'efficacité du traitement a été déterminée par la méthode *per protocol* en prenant en compte la réponse non corrigée. La nature et la fréquence des manifestations indésirables ont été également déterminées.

Résultats

De Mai à Juillet 2017, 88 patients ont été inclus dans la première cohorte (ASAQ) ; 54 ont été inclus dans les formations sanitaires du District d'Agua Grande et 34 dans les formations du district de Lobata. Deux patients hospitalisés moins de 24 H après l'inclusion ont été exclus. Les 86 patients suivis jusqu'à J28 ont tous présenté un succès thérapeutique ; ils représentent par conséquent 100% de réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA). Sur 86 patients suivis, les manifestations indésirables (MI) ont été enregistrées à J1 sur 41(46.6%) patients, à J2 sur 30(34,9%), à J3 sur 17(19,8%), 5(5,8%) à J7 et 1(1,2%) à J14 ; la fatigue a été enregistrés chez 22% de patients, le mal de tête chez 6%, les vomissement 5%, la nausée chez 3%, les vertiges chez 2%, l'anorexie, l'allergie, les douleurs abdominales et la diarrhée chez 0,3 à 0,6%

De Juillet 2017 à Février 2018, 55 patients ont été inclus dans la seconde cohorte (AL) ; 35 vivent au district d'Agua Grande et 20 au district de Lobata. Un patient d'Agua Grande a été exclu après hospitalisation moins de 24 H après son inclusion, un autre patient du district de Lobata a été perdu de vue à J1. Les 53 patients suivis à terme ont tous présenté un succès thérapeutique, soit 100% de RCPA. Sur 53 ces patients, les manifestations (MI) ont été rapportées par 16 (30,2%) patients à J1, 10 (18,9%) à J2 et 3 (5,8%) à J3 ; la fatigue a été enregistré chez 16% patients, le mal de tête chez 9%, les vomissements chez 4%, la nausée, l'anorexie, les douleurs abdominales et la diarrhée chez 2% de patients.

Conclusion

Les deux médicaments, artésunate-amodiaquine (ASAQ) et artéméther-luméfantrine (AL), ont une excellente efficacité. Les résultats des deux (2) consolident le choix fait par les autorités sanitaires de la RDTP en 2003de les utiliser dans le traitement du paludisme non compliqué. Les patients traités avec l'ASAQ, sont cependant plus nombreux à faire état des manifestations indésirables et qui prennent plus de temps à se dissiper.

Numéro d'enregistrement : ACTRN12616001609448

INTRODUCTION

Face aux difficultés de prise en charge efficace du paludisme consécutives à la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine[1,2,3], la République Démocratique de Sao Tomé et Principe (RDSTP) avait changé en 2003 sa politique de traitement du paludisme en adoptant les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTAs)[4].

Les mesures prises, par ailleurs à partir de 2003 combinant la pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides, le traitement intermittent du paludisme (TIP) chez la femme enceinte, le diagnostic précoce et le traitement à l'aide les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) ont permis une réduction de la morbidité palustre de 95% entre 2004 et 2008, tandis que l'incidence chutait entre 1,5 à 3% ; on enregistra en même temps une forte réduction de la prévalence du paludisme[5,6,7,8]. Selon les dernières données de l'OMS, le RDST a enregistré 9000 cas cliniques de paludisme en 2013, 1800 cas en 2014, 2100 cas en 2015 et 2200 cas en 2016[9]. Pendant cette période, le pays n'a enregistré aucun décès dû au paludisme. L'incidence du paludisme a connu une baisse très significative 10,8 cas pour 1000 habitants en 2016[10]

En 2013, la révision du protocole de prise en charge du paludisme a recommandé la combinaison artéméther-luméfantrine (AL) en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'ASAQ[11]. Il a été par ailleurs recommandé d'associer au traitement antipaludique la primaquine (PQ) afin freiner la transmission et s'inscrire ainsi dans la dynamique de la pré-élimination.

Le nouveau plan stratégique 2017-2021 en cours de mise en œuvre vise la réduction de l'incidence du paludisme à moins d'un (1) cas autochtone par 1000 habitants dans la Région Autonome de Principe et de 5 cas pour 1000 habitants dans l'île de SaoTomé[12]. Pour atteindre ces objectifs, l'accent est sur la surveillance épidémiologique et entomologiques ainsi que sur le renforcement des capacités de management du PNLP et la recherche opérationnelle.

Dans tous les cas, l'ASAQ et l'AL restent les médicaments du traitement du paludisme non compliqué Cependant, depuis leur introduction en RDSTP, leur efficacité thérapeutique n'a jamais été évaluée. C'est pour combler cette lacune qu'a été élaboré avec l'appui du Professeur MESIA KAHUNU GAUTHIER, conformément au format du Programme Mondial de Lutte contre le Paludisme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le protocole intitulé *étude de l'efficacité thérapeutique et innocuité d'artésunate-amodiaquine et artéméther-luméfantrine pour le traitement du paludisme à Plasmodium non compliqué dans les unités de santé des districts de Agua Grande et Lobata de l'ile de Sao Tome, Sao Tomé et Principe.* Les deux études de ce protocole ont été réalisées de Mai 2017 à Mars 2018.

Le présent rapport qui présente les résultats de ces études comprend 8 parties :

1- Rappel des objectifs des études
2- Préparation des études
3- Contexte des études
4- Déroulement des études
5- Résultats des études
6- Discussion
7- Conclusion
8- Recommandations

I – RAPPEL DES OBJECTIFS DES ETUDES

Objectif Général

L'objectif général est de mettre à la disposition de la population de Sao Tomé et Principe des médicaments efficaces et bien tolérés pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*.

Objectifs spécifiques

1- Mesurer l'efficacité clinique et parasitologique de l'artésunate-amodiaquine (ASAQ) et de l'artéméther-luméfantrine (AL) sur des patients âgés de 6 mois au moins, 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 ;
2- Evaluer la nature et l'incidence des manifestations indésirables ;
3- Formuler des recommandations au Ministère de la Santé de la RDSTP.

II - PREPARATION DES ETUDES

Le lancement des études a été précédé de la formation des investigateurs, de la préparation matérielle et de l'information de la communauté.

FORMATION DE L'EQUIPE LOCALE

Cette formation a consisté à :

1. Discuter avec les investigateurs sur la faisabilité du protocole ;
2. Identifier et préparer les documents des études ;
3. Identifier et préparer le matériel des études ;
4. Visiter les sites des études ;
5. Préparer et tenir l'atelier des investigateurs.

Faisabilité du protocole d'étude

Après relecture du protocole, certains aspects ont nécessité une actualisation et une modification ; il s'agit notamment de :

- De la couverture éthique des études ;
- Des critères d'inclusion ;
- Du nombre de patients à inclure dans chaque étude, et ;
- Des modalités de conduite des deux études.

Couverture éthique de l'étude

Le document éthique qui autorise l'étude date du 15 juin 2016. Il est apparu indispensable de recommander son renouvèlement de manière à poursuivre l'étude au-delà du 15 juin 2017.

Critères d'inclusion des patients

Tenant compte des données sur le poids du paludisme dans le pays, il est judicieux d'inclure dès le début de l'étude les patients qui présentent une densité parasitaire (DP) égale ou supérieure 500 parasites/µl. Cela se justifie par le fait que les adultes font souvent des épisodes cliniques de paludisme avec des densités parasitaires faibles.

Nombre de patients de chaque cohorte

Depuis un certain temps, dans les études d'efficacité thérapeutique, dans l'impossibilité de recruter 88 patients par cohorte, il est recommandé de recruter 55 à 60 patients, 50 patients +10-20% (5-10 patients) par cohorte. Dans le cadre des deux (2) études, il s'est agi de se fixer comme premier objectif, le recrutement de 55 à 60 patients. Si les conditions le permettent, l'inclusion d'un plus grand de patients sera envisagée.

Modalités de conduite des deux études

Compte tenu du contexte épidémiologique marqué par une diminution des cas cliniques de paludisme, de l'imminence de la saison sèche, il a été convenu de recruter d'abord les patients de la première cohorte (artésunate-amodiaquine) avant le recrutement de la seconde cohorte (artéméther-luméfantrine).

Besoins matériels

Les besoins pour la conduite d'une étude d'efficacité thérapeutique comprennent (annexe1) :

- Les supports de collecte de données et de suivi des patients ;
- Le matériel de laboratoire ;
- Les consommables de bureau ;
- Les consommables médicaux ;
- Les médicaments pour la prise en charge des autres pathologies pouvant survenir durant le suivi des patients inclus ;
- Les divers.

Documents des études

Les principaux documents pour la conduite d'une étude d'efficacité thérapeutique sont :

1. La fiche de dépistage (annexe 2) ;
2. Les documents éthiques (annexe 3) ;
    a. Le formulaire d'information ;
    b. Le formulaire de consentement éclairé pour les patients de moins de 18 ans ;
    c. Le formulaire de consentement éclairé pour les patients adulte ;
    d. Le formulaire d'assentiment pour les patients de 12 - < 18 ans ;
    e. Le consentement de la femme enceinte pour le test de grossesse
3. Le dossier médical individuel (annexe 4) ;
4. La fiche de suivi du patient (annexe 5).

Tous ces documents ont été multipliés en quantité suffisante.

Visite des sites d'études

Le but de la visite des sites d'étude est :

- De rencontrer le personnel des formations sanitaires qui participeront à l'inclusion et au suivi des patients ;
- D'identifier le circuit des malades ;
- De visiter le laboratoire afin de se rendre compte des conditions de dépistage du paludisme et de détermination de l'anémie ;
- D'identifier toute autre contrainte pouvant avoir des implications sur la conduite de l'étude.

Atelier des investigateurs

L'atelier a pour objectif principal de préparer l'ensemble des investigateurs au lancement des études, à l'inclusion et au suivi des patients, ainsi qu'aux contraintes de terrain d'un test d'efficacité thérapeutique (TET). Pour cela, des présentations suivies de discussions ont été menées. Elles ont porté sur :

1- Les objectifs et la méthodologie de l'atelier ;
2- La définition des postes au cours d'une étude d'efficacité thérapeutique ;
3- Les documents et outils de travail ;
4- Les procédures parasitologiques et cliniques ;
5- Le processus de consentement ;
6- L'organisation quotidienne du travail ;
7- La mise en place dans les sites ;

Préparation matérielle et mise en place dans les sites
Il s'est agi de réunir les besoins matériels de l'étude et de les déposer dans les sites d'étude.

Préparation du matériel
Sur la base de la liste précédemment établie, les documents ont été reproduits ; les consommables de laboratoire et médicaux, les consommables de bureau et les médicaments ont été rassemblés puis déposés dans chaque site.

Mise en place dans les sites à proprement parler
L'équipe composée du point focal paludisme du bureau OMS/STP, de l'Investigateur principal, du consultant et des investigateurs du PNLP s'est déportée dans les sites de recrutement, en commençant par le centre de santé d'Agua Grande pour finir par le centre de santé de Lobata. Dans chaque site, les besoins de l'étude ont été remis au médecin chef de district, responsable du site, entouré des investigateurs du centre de santé ayant tous participé à l'atelier de préparation. Une fois de plus, le circuit des malades a été discuté.

INFORMATION DE LA COMMUNAUTE
Les actions d'information de la population ont été discutées pendant la formation. Il a été retenu de produire un prospectus (Figure 1) à distribuer et des banderoles à apposer aux centres de santé d'Agua Grande et de Lobata (Figure 2).

REPÚBLICA DEMOCRÁTICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
CENTRO NACIONAL DE ENDEMIAS
Programa Nacional de luta Contra o Paludismo

ESTUDO DE EFICACIA TERAPÊUTICA

Uma equipa do Centro Nacional de Endemias em colaboração com a equipa distrital de Lobata vai proceder a consulta gratuita do paludismo.
Se sentir febre ou outros sintomas suspeitos de paludismo, dirija-se rapidamente aos serviços de saúde do seu distrito.

GOVERNO, PNLP, PNUD e OMS, UNICEF

Figure 1 : *prospectus d'information*

Figure 2 : *banderole d'information au Centre de Santé de Guadalupe, District de Lobata*

III - CONTEXTE DES ETUDES

La République Démocratique de São Tomé et Príncipe est un archipel du Golfe de Guinée, composé de plusieurs îles (Figure 3). La principale île, São Tomé (6,28'-6,45' à l'Est et 0-25 'de latitude Sud), avec une superficie d'environ 850 km2, est située à 239 km des côtes gabonaises.
La seconde 'île , Principe, est à 216 km des côtes de la Guinée équatoriale. Un des îlots est traversé par l'équateur.
Le pays compte environ 197700 habitants, selon les données de l'Institut National de la Statistique (INS) ; 53 000 habitent dans la capitale Sao Tomé.

Figure 3 : *carte de la RDSTP*

La transmission du paludisme se fait tout au long de l'année, avec la plus forte incidence de Novembre à Janvier et de Mai à Juin.

A la suite des interventions intensives de lutte anti vectorielle, de diagnostic précoce et du traitement correct des cas, du renforcement de la surveillance épidémiologique, le paludisme est devenu hypo-endémique dans le pays. Le nombre de cas paludisme enregistré dans le pays

a connu une réduction significative et accélérée au cours des 17 dernières années (Graphique 4)[12]. L'incidence du paludisme a connu une baisse très significative passant de 400 cas pour 1000 habitants en 2006 à 10,8 cas pour 1000 habitants en 2016[10].

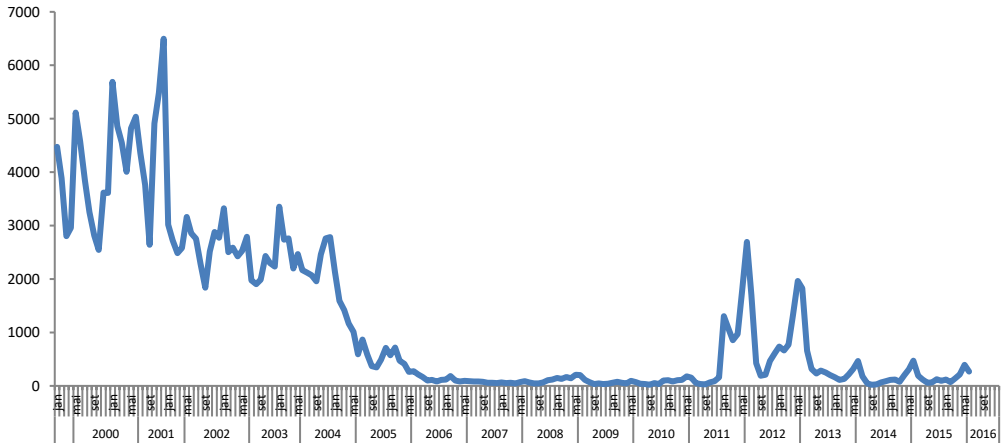

Figure 4 : *Tendance du nombre de cas de paludisme à STP de 2000 à 2016*

SITES DES ETUDES

Les études ont été menées dans les formations sanitaire des districts de Agua Grande et Lobata [Figure 5]. Le district sanitaire d'Agua Grande qui fait partie de la capitale (Sao Tomé) comprend le centre de santé d'Agua Grande et 7 autres postes de santé situés à Gamboa, Pantufo, Quartel, Villa Fernanda, S. Marçal, Agua Arroz et le poste de Banco de Ugencia HAM.

Le District de Lobata comprend le centre de santé de Guadalupe situé à 12 Km de la capitale et quatre postes de santé situés à Santou Amaro, Desejada, Micolo et Conde.
Les patients graves du district de Lobata sont transférés au Centre de santé de Guadalupe, et ceux du district d'Agua grande á L'Hôpital National de Référence, Hôpital Dr Ayres de Menezes(HAM).

Figure 5 : *Districts de santé de Sao Tomé*

POIDS DU PALUDISME DANS LES DEUX (2) DISTRICTS

Depuis 2004, l'incidence du paludisme a baissé de manière considérable à STP. Grâce à la lutte antivectorielle et à l'usage des CTAs dans le traitement, la morbidité palustre reste faible dans les districts de santé d'Agua Grande et Lobata. En 2016, sur 10584 patients dépistés dans les structures de santé du district de Lobata, 163 (1,5%) étaient porteurs de parasites du paludisme ; tandis qu'à Agua Grande, sur 42261 patients dépistés, 1339 (3,2%) étaient positifs (tableau 1).

Le plus grand nombre de cas de paludisme de 2016 a été enregistré entre avril et Juillet (Figure 6).

Tableau 1 : *données sur le paludisme des districts de Lobata et d'Agua Grande : Janv. – Déc. 2016*

	Lobata			Agua Grande		
	PD	PDP	% PDP	PD	PDP	% PDP
Jan	751	4	0,5	3062	97	3,2
Fev	838	15	1,8	3563	51	1,4
Mar	1788	19	1,1	5333	102	1,9
Abr	781	20	2,6	3073	148	4,8
Mai	980	24	2,5	4774	312	6,5
Jun	1245	20	1,6	5106	203	4,0
Jul	797	5	0,6	2757	116	4,2
Ago	616	5	0,8	2544	44	1,7
Set	673	7	1,1	2861	41	1,4
Out	594	12	2,0	2370	71	3,0
Nov	715	10	1,4	2966	72	2,4
Dez	806	22	2,7	3852	82	2,1
Total	10584	163	1,5	42261	1339	3,2

PD : patients dépistés ; PDP : patients dépistés positifs, porteurs de *Plasmodium*

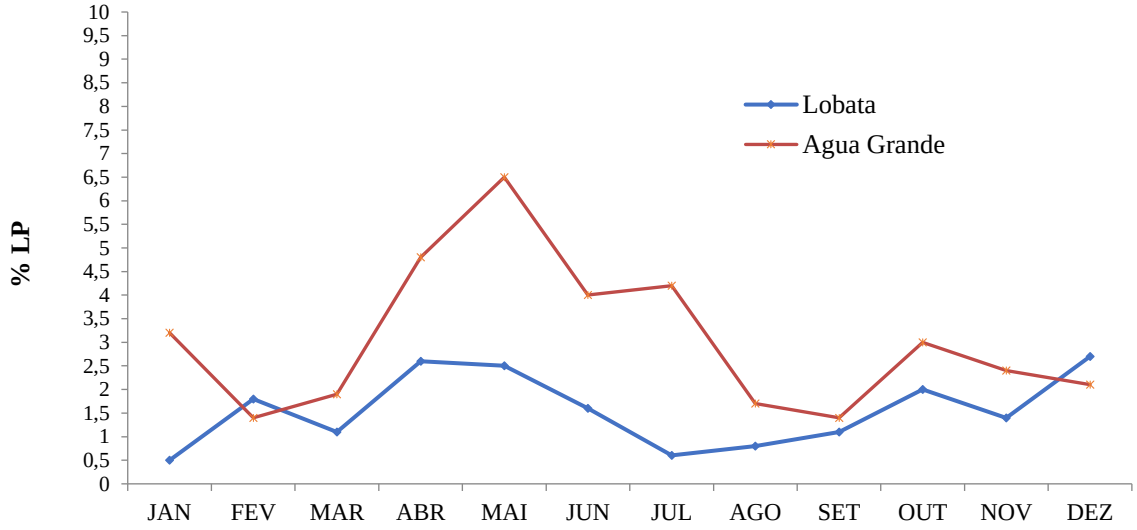

Figure 6 : *pourcentage de patients des districts d'Agua Grande et Lobata porteurs d'une infection à Plasmodium : Janvier - Décembre. 2016*

IV - CONDUITE DES ETUDES

POPULATION VISEE ET DEPISTAGE DU PALUDISME

Les études a porté sur des patients atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum*, âgés de 6 mois au moins, qui viennent en consultation dans les formations sanitaires ci-dessus listées.

Dépistage du paludisme

La politique nationale de lutte contre le paludisme offre à tout patient fébrile de se rendre dans une formation sanitaire et y bénéficier du dépistage du paludisme avec le test de diagnostic rapide. L'identité, l'âge, le sexe et la localité des patients sont enregistrés dans les cahiers du laboratoire. Le TDR actuellement utilisé dans toutes les formations sanitaires est *ICT Malaria Dual Test (Malaria Pf/PAN Antigen, HRP2/pLDH)*. Lorsque le test est positif, le patient est rappelé au laboratoire pour la confection de goutte épaisse (GE) pour la recherche microscopique, la détermination de la densité parasitaire et l'apposition du sang capillaire sur des bandelettes de papier filtre.

Coloration et examen des gouttes épaisses

La goutte épaisse du patient ayant un TDR+ est colorée avec une solution de Giemsa diluée à 10% dans l'eau minérale commerciale pendant 15 minutes. Elle est examinée au grossissement 10x100 afin d'identifier les espèces plasmodiales et déterminer la densité parasitaire. Une numération rapide est effectuée de sorte que le patient ayant une charge parasitaire d'un (1) parasite pour 10 leucocytes soit sollicité pour l'inclusion ; la densité parasitaire (DP) sera dans ce cas de 600 parasites/µl (1 parasite x 6000 leucocytes) /10 leucocytes). Dans le cadre de ces études, deux techniciens ont été affectés à l'examen des gouttes épaisses à Agua Grande et à Lobata. Un contrôle de qualité a été fait sur 10% des GE de J0, J2, J3, J7, J14, J21 et J28 par un technicien expérimenté ne participant pas à l'inclusion.

INCLUSION DES PATIENTS

L'inclusion a été réalisée conformément au protocole 2009 de l'OMS[13]. Le patient ou le parent est d'abord informé des objectifs et des modalités de l'étude. S'il consent à participer à l'étude, il lui est demandé de signer deux exemplaires du consentement pour la sa participation ou celle de son enfant, dont un qu'il garde. Le patient de 12 à moins de 18 ans a été invité à signer un assentiment en plus du consentement du parent. La participation des femmes enceintes est en outre conditionnée par la signature d'un consentement pour le test de grossesse.
Les critères d'inclusion et d'exclusion sont ci-dessous présentés.

Critères d'inclusion

- Age égal ou supérieur à 6 mois ;
- Infestation monospécifique par *P. falciparum* détectée par examen microscopique ;
- Parasitémie comprise entre 500 et 100 000 formes parasitaires asexuées/µl de sang ;
- Température axillaire ≥37,5°C 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 18 ans (âge de majorité dans ce pays) ; assentiment éclairé de tous les participants mineurs âgés de plus de douze ans et moins d'âge de majorité dans ce pays ; et consentement au test de grossesse pour toute femme en âge de procréer et d'un parent ou tuteur si l'âge est inférieur à l'âge de majorité reconnu en RDSTP.

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 (annexe 6)[14] ;
- Poids corporel inférieur à 5 kg ;
- Infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce de Plasmodium, détectée par examen microscopique ;
- Malnutrition sévère définie par le périmètre brachial à mi-hauteur <115 mm)
- Etat 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 un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments ;
- Test de grossesse positif ou allaitement ;
- Patiente ne pouvant ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse ou d'utiliser une méthode de contraception pour les femmes ou adolescentes en âge de procréer.

Autres prélèvements

Le patient consentant a participé à l'étude a de nouveau été conduit au laboratoire pour un prélèvement de sang veineux servant à déterminer le niveau d'anémie par le dosage de l'hémoglobine par la méthode de Sahli (Centre de santé de Lobata), la détermination de l'hématocrite à l'aide de la centrifugeuse de marque Selecta (Centre de santé d'Agua Grande) ; ce qui donne la possibilité de confectionner d'autres gouttes épaisses. Les patients de sexe féminin en état de procréer (âge ≥ 12 ans) ont fourni des urines pour un test de grossesse.

Traitements antipaludiques

Tenant compte des modifications apportées au protocole pendant les réunions de lancement, l'étude portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'artésunate-amodiaquine (ASAQ) a été lancée la première. Lorsque l'échantillon prévu est atteint (55 à 88 patients inclus), la seconde étude portant sur l'efficacité de l'artéméther-luméfantrine a été lancée.

Traitement avec artésunate-amodiaquine

L'artésunate-amodiaquine Winthrop de Sanofi Aventis (Maroc) a été fournie par *L'Unité de la Surveillance et Maîtrise de la Résistance aux Médicaments Antipaludiques du Programme Mondial de Lutte Antipaludique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Genève*.

Le médicament est administré en 1 prise par jour pendant 3 jours. Il comporte quatre (4) lots :

- 5MA295, 100mg d'artésunate + 270 mg amodiaquine, pour le traitement des patients de poids ≥ à 35 kg, à raison de 2Cp/J, pendant trois jours ;
- 5MA392, 100mg d'artésunate + 270 mg amodiaquine, pour le traitement des patients de poids de 18 -35 kg, à raison de 1Cp/J, pendant trois jours ;
- 6MA095, 50mg d'artésunate + 135 mg d'amodiaquine pour le traitement des patients de 9 – 17 kg, à raison de 1Cp/J, pendant trois jours ;
- 5 MA082, 25mg d'artésunate + 67,5 mg d'amodiaquine, pour le traitement des patients de 4.5 – 8kg, à raison d'1Cp/jour pendant 3 jours.

Le médicament est avalé avec l'eau minérale.

Traitement avec artéméther-luméfantrine

Quarante-sept (47) patients ont reçu l'artéméther-luméfantrine (20 mg artéméther + 120 mg luméfantrine, lots DY1576027 et DY12036341) fabriquée par Ipca (Mumbai, Inde) et fournie par *l'Unité de la Surveillance et Maîtrise de la Résistance aux Médicaments Antipaludiques du Programme Mondial de Lutte Antipaludique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Genève.* Huit (8) autres patients ont été traités avec du Coartem® (lots K0281, K0318A, K0332) qui provient des acquisitions du PNLP.

Le médicament est administré en 2 prises par jour pendant 3 jours. Toutes les autres doses, la seconde 8h après la première ; les 3e, 4e, la 5e et la 6e ont été administrées à domicile par un infirmier identifié. Les malades reçoivent en fonction du poids :

- 1 comprimé/prise pour un poids de 5 − 14.9 kg ;
- 2 comprimés/prise pour un poids corporel de 15 − 24 kg ;
- 3 comprimés/prise pour un poids corporel de 25 − 34 kg ;
- 4 comprimés/prise pour un poids corporel ≥ 34kg.

Le médicament est avalé de l'eau minérale

Toutes les doses de médicament ont été administrées sous la supervision de l'infirmier chargé du traitement. Les patients sont restés en observation pendant une période de 30 minutes après l'administration du médicament dans le cas où surviendraient des réactions indésirables, notamment des vomissements. Tout patient ayant vomi durant cette période a reçu de nouveau la même dose de médicament et a été observé de nouveau pendant 30 minutes supplémentaires. Si les vomissements recommencent, le patient est retiré de l'étude et un traitement de secours lui est administré.

Documents du patient

Chaque patient est identifié par un numéro séquentiel permettant d'identifier le site, l'ordre et le jour de recrutement. Les documents du patient sont :

1. La fiche de dépistage ;
2. Le consentement (consentement du patient, consentement du parent, assentiment, consentement pour le test de grossesse) ;
3. Le dossier du patient ;
4. La fiche de suivi du patient.

L'ensemble des documents sont convenablement remplis et placés dans une chemise à rabat, le numéro d'identification du patient et la date d'inclusion étant portés sur la couverture.

Traitement associé

Les patients reçoivent du paracétamol (comprimé) pour la prise en charge de la fièvre à domicile. Des médicaments sont également offerts aux patients pour le déparasitage intestinal systématique (albendazole), et en cas d'anorexie et d'asthénie (des vitamines), de vomissement (un antiémétique) ou de démangeaisons (un anti histaminique).

SUIVI DES PATIENTS INCLUS

Les patients inclus sont suivis à domicile sur une période de 28 jours : à J1 et J2 pour le traitement et l'observation clinique.

Le contrôle clinique et de la parasitémie se fait à J2 et J3, puis une fois par semaine à J7, J14, J21, J28 et n'importe quel jour à la demande des patients. Les activités de suivi sont présentées dans le tableau 2. Elles sont également rappelées sur la fiche de suivi remise au patient et dont un double est conservé dans le dossier individuel. Pendant le suivi, les enfants présentant un

échec clinique ou parasitologique sont traités par l'AL pour les patients de la cohorte ASAQ, et l'ASAQ pour la seconde cohorte AL.

Un infirmier formé à la confection des gouttes épaisses a été responsabilisé dans chaque site pour le suivi des patients.

Tableau 2 : Calendrier des activités de suivi

	Jours de suivi du patient inclus								
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28	Autre jour
Evaluation clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Température	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Numération parasitaire : GE	X	(X)	X	X	X	X	X	X	(X)
Prélèvement sanguin :									
Papier filtre pour génotypage	X					X	X	X	(X)
Hémoglobine ou hématocrite	X								
Traitement									
Médicament à tester	X	X	X						
Traitement de secours		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)

Les parenthèses indiquent des activités effectuées uniquement dans certains cas ou des activités facultatives. Au jour 1, on recherche la parasitémie si le patient présente un signe quelconque de danger. Le traitement de secours est administré n'importe quel jour, si le patient répond aux critères d'échec thérapeutique [OMS, 2009][13]. Les autres jours 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, notamment de la fièvre. Ces jours-là, des prélèvements sanguins sont effectués de manière systématique.

TRAITEMENT DES DONNEES

Taille de l'échantillon

La détermination du nombre de patients à inclure est basée sur l'hypothèse d'un taux d'échec de 5% pour chaque médicament. Pour un niveau de confiance de 95% et une précision de 5%, 73 patients âgés de 6 mois au moins seront recrutés dans chaque cohorte ; ce nombre est majoré de 20 %, soit 88 patients par médicament pour les deux (2) sites de recrutement. Dans l'impossibilité d'atteindre ce nombre, un minimum de 55 à 60 patients (50 + 10 à 20%) sera recherché[13].

Analyse des données de l'efficacité thérapeutique

Les données cliniques et parasitologiques de chaque patient sont transcrites dans son dossier individuel après examen clinique et parasitologique. Elles sont ensuite saisies sur le fichier Microsoft Excel 28d-v8.2-201 du Programme ' *'Drug Resistance Global Malaria Programme*'' de l'OMS. Ce fichier permet deux (2) méthodes d'analyse : l'analyse per protocol et l'analyse Kaplan-Meier. La méthode per protocol exclut de l'analyse les patients perdus de vue ou exclus

pendant le suivi. L'analyse Kaplan-Meier permet de calculer l'efficacité cumulée et le nombre d'échecs cumulés au cours du suivi. Le résultat de cette analyse est la courbe dit Kaplan Meier.

Critères de jugement de l'étude

Les résultats du traitement sont présentés sur la base de l'évaluation des résultats parasitologiques et cliniques conformément au protocole OMS 2009 (annexe 7), les patients éligibles étant classés dans l'une des catégories suivantes[13] :

- Échec thérapeutique précoce (ETP) ;
- Échec clinique tardif (ECT) ;
- Échec parasitologique tardif (EPT) ;
- Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).

Innocuité du traitement

On a évalué l'innocuité en déterminant la nature et l'incidence des manifestations indésirables et des manifestations indésirables graves. Pour l'évaluation de ces manifestations indésirables, des questions ont été directement posées aux patients ou aux parents des patients. La consultation médicale permet également de les identifier. 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 ont été consignées dans le dossier individuel du patient.

Principaux résultats attendus

L'analyse finale comportera les éléments suivants :

- Le nombre total de patients ayant fait l'objet d'un dépistage ;
- La description de tous les patients inclus dans l'étude ;
- La 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 ;
- Le taux de succès cumulé et taux d'échec cumulé aux jours 28, non corrigés ou corrigés par PCR ;
- La proportion d'échecs thérapeutiques précoces, d'échecs cliniques tardifs, d'échecs parasitologiques tardifs et de réponses cliniques et parasitologiques adéquates aux jours 28, avec des intervalles de confiance de 95 %, non corrigée ou corrigée par PCR
- La nature des manifestations indésirables (MI) et de manifestations indésirables graves ; et la proportion des patients inclus ayant présenté les MI.

CONSIDERATIONS ETHIQUES

Approbation par le comité national d'éthique

La RSTP ne dispose pas encore de Comité Ethique (CE). C'est la raison pour laquelle, en juin 2016, le Ministère de la Santé de STP avait autorisé la conduite des études devant être lancées en 2016. Cette autorisation avait ensuite été transmise au CE de l'OMS (annexe 8). Toutefois, compte tenu du retard pris dans le lancement des études, un renouvèlement de l'autorisation administrative du Ministère de la Santé a de nouveau été sollicité pour la réalisation des études à partir de juin 2017.

Les études ont par ailleurs été enregistrées en 2016 sur le site www.anzctr.org.au de New Zealand Clinical Trials Registry sous le Numéro ACTRN12616001609448

Consentement des participants

Les patients et les parents de patient ont préalablement été informés en portugais des objectifs, avantages, risques potentiels et inconvénients à participer aux études. Ils ont été invités à signer

le consentement en qualité de participant ou de parent. Les patients âgés de 12 – 17 ans ont par ailleurs signé un assentiment. Le patient, parent ou tuteur ne sachant pas lire ou écrire, se sont fait assister d'un témoin sachant lire et écrire, devant signer à sa place et n'ayant aucun lien avec l'équipe de recherche. Les patients qui n'ont pas souhaité participer aux études ont été dirigés vers le personnel de l'établissement de santé afin de recevoir les soins selon les normes du Ministère de la santé. Un consentement au test de grossesse a été soumis aux participants féminins en âge de procréer, avant le test de grossesse.

Confidentialité

Toutes les informations sur les patients sont destinées à être confidentielles et ne sont connues que de l'équipe de recherche. Un numéro individuel d'identification est utilisé pour la saisie informatique des données et pour les prélèvements de sang. Dans tous les cas, l'investigateur principal veille à ce que les tous les documents de patients inclus soient conservés dans des fichiers verrouillés et dans des males fermées à clé.

Services de soins

Des soins de santé gratuits sont 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 ou toute autre pathologie fébrile. Tout patient ayant décidé de ne pas participer à l'étude ou ne pouvant être recruté car ne satisfaisant pas aux critères requis a été orienté vers le personnel du centre de santé pour recevoir un traitement approprié. Ces personnes seront traitées par l'ASAQ ou l'AL pour le traitement d'accès de paludisme à *P. falciparum* non compliqué et bénéficieront d'un suivi conformément aux procédures établies par le Ministère de la santé.

V - RESULTATS

EFFICACITE ET INNOCUITE D'ARTESUNATE-AMODIAQUINE

Patients dépistés

Le recrutement des patients a été réalisé du 25 Mai au 3 Juillet 2017. Durant cette période, 2848 patients ont été dépistés dans les formations sanitaires d'Agua Grande dont 191 (6,7%) positifs. Dans les unités de Lobata, 1143 patients ont été dépistés ; 65 (5,7%) étaient positifs. Le détail du dépistage est présenté dans le tableau 3.

Caractéristiques des patients inclus

Sur 256 patients porteurs d'une infection à *Plasmodium*, quatre-vingt-huit (88) patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dont 54 dans les formations sanitaires du district d'Agua Grande et 34 dans le District de Lobata ; Les patients de sexe masculin sont largement plus nombreux (60/28), ainsi que les adultes (52), suivis par les patients de 5 – 15 ans (34) ; 2 patients ont moins de 5 ans. L'âge moyen est de 21,4 ans. La densité parasitaire moyenne est de 6887 parasites/µl ; 6 (6,8%) patients ont été inclus avec une DP de 500 à 964 parasites/µl ; 6 avec une DP comprise entre 1080 et 1932 parasites/µl. Aucun patient n'a présenté une DP supérieure à 100 000 parasites/µl. Les caractéristiques d'inclusion sont présentées dans le tableau 4.

Effets sur la température et la parasitémie

Au moment de l'inclusion, 46 (52%) patients ont présenté une fièvre (température ≥ 37,5°C). A J1, 3 de ces patients étaient encore fébriles, tandis qu'à J2 et J3, aucun des 86 patients suivis n'étaient fébriles.

A J2, un seul des 86 patients a présenté une très faible parasitémie (12 parasites/µl), et à J3, tous les patients étaient déparasités. Un (1) patient arborait des gamétocytes à l'inclusion (J0) ; à J7, trois (3) patients indemnes de gamétocytes à J0, en étaient porteurs ; tandis qu'à J7 et J14, un seul des trois (3) était encore porteur de gamétocytes.

Suivi des patients et analyse per protocol du résultat du traitement

Deux (2) patients de 6 ans inclus au centre de Santé d'Agua Grande, conduits par les parents à l'hôpital de référence dans les 24h qui ont suivi l'inclusion ont été exclus. Pendant le suivi des 86 patients, aucun échec clinique ou parasitologique n'a été enregistré. Tous ces patients ont par conséquent présenté un succès thérapeutique soit 100% de réponse clinique et parasitologiques adéquate (RCPA). Les résultats sont présentés dans le tableau 5 ; le figure 7 présente le profil d'inclusion et de suivi des patients.

Analyse Kaplan Meier du résultat du traitement

Le traitement ASAQ n'ayant pas connu d'échec, la courbe de l'incidence cumulée de succès thérapeutiques montre une incidence cumulée de 100%, invariablement de J1 à J28 (figure 8).

Manifestations indésirables

Sur 86 patients suivis, 41(46,6%), 30(34,8%), 17(19,8%), 5(5,8%) et 1(1,2%) ont rapporté au moins une manifestation indésirable (MI) à J1, J2, J3, J7 et J14. Les principales MI sont l'asthénie apparue chez 23% de patients, le mal de tête chez 6% de patients, les vomissements chez 5% de patients, la nausée (3% de patients), les vertiges (2%), l'allergie et les douleurs abdominales respectivement (0,6%), l'anorexie et la diarrhée (0,3%). Quelques patients se sont plaints des maux de tête et des vertiges à J14.

Tableau 3 : détail du dépistage du paludisme dans les formations sanitaires des districts d'Agua Grande et Lobata : Mai – Juillet 2017

	Pat dép.	*Pat pos.*	*% pat. pos.*
District d'Agua Grande			
Poste de santé de Praia Gamboa	248	14	5,6
Poste de santé de Pantufo	326	37	11,3
Centre de santé du District	1416	81	5,7
Poste de santé de Quartel	72	22	30,6
Poste de santé de Vila Fernanda	180	13	7,22
Post de santé de S. Marçal	273	17	6,2
Poste de santé de Agua Arroz	333	7	2,1
District de Lobata			
Centre de Santé de Guadalupe	452	14	3,1
Poste de Santou Amara	182	16	8,8
Poste de santé de Desejada	101	0	0
Poste de santé de Micolo	273	16	5,9
Poste de santé de Conde	135	19	14,1
Total	*3991*	*256*	*6,4*

Pat dép. : patients dépistés ; pat pos : patient positif

Tableau 4 : caractéristiques des patients de la cohorte artésunate-amodiaquine (ASAQ) inclus dans les formations sanitaires d'Agua Grandes et Lobata : Mai- Juillet 2017

Nombre de patients	88
Ratio homme/femme	60/28
Groupe d'âges (années)	
Adultes : N (%)	52 (59,1)
5 à 15 ans : N (%)	34 (38,6)
Moins de 5 ans : N (%)	2 (2,3)
Age (années)	
Moyenne (DS)	21,4 (15,5)
Extrêmes (min – max)	1-69
Poids (kg), jour 0	
Poids moyen (DS)	51 (22,7)
Extrêmes (min – max)	9,8-120
Température (°C), jour 0	
Température moyenne (DS)	37,7 (1,2)
Extrêmes (min – max)	36 – 40
Parasitémie (µl), jour 0	
Parasitémie moyenne géométrique	6 887
Extrêmes (min – max)	500 – 91 714
Hématocrite (min – max) : %	41 (28-54)

DS : déviation standard

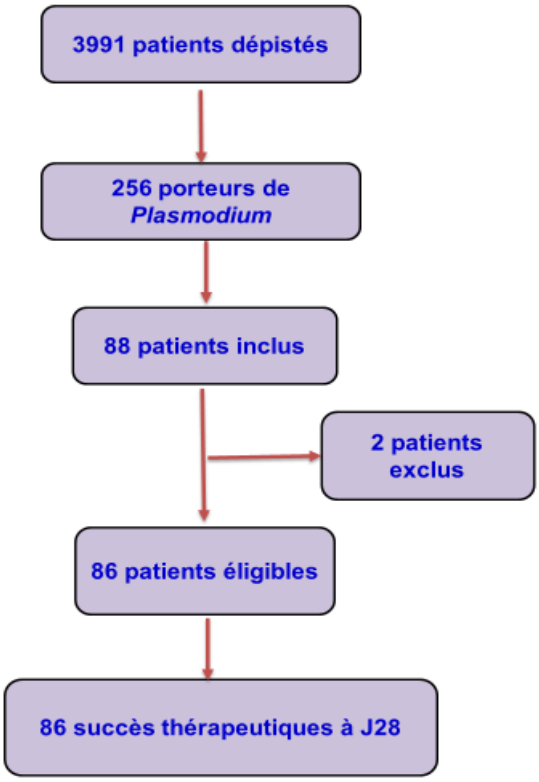

Figure 7 : *schéma d'inclusion et de suivi de la cohorte ASAQ*

Tableau 5 : réponse (analyse *per protocol*) au traitement par ASAQ, Centre de Santé d'Agua Grande et de Lobata (Sao Tomé) : Mai – Août 2017.

	Nombre	%	IC 95%
Nombre total de patients inclus	88		
Patients retirés (RT)	2		
Patients perdus de vue (PDV)	0		
Nombre total de patients PDV/RT	2	2,3	
Nombre total de patients per protocol	86	97,7	
ETP	0	0,0	0,0-4,2
ECT	0	0,0	0,0-4,2
EPT	0	0,0	0,0-4,2
RCPA	86	100,0	95,8-100,00

ETP : échecs thérapeutique précoce ; ECT : échec clinique tardif ;
EPT : échec parasitologique tarif ; RCPA : réponse clinique et parasitologique adéquate

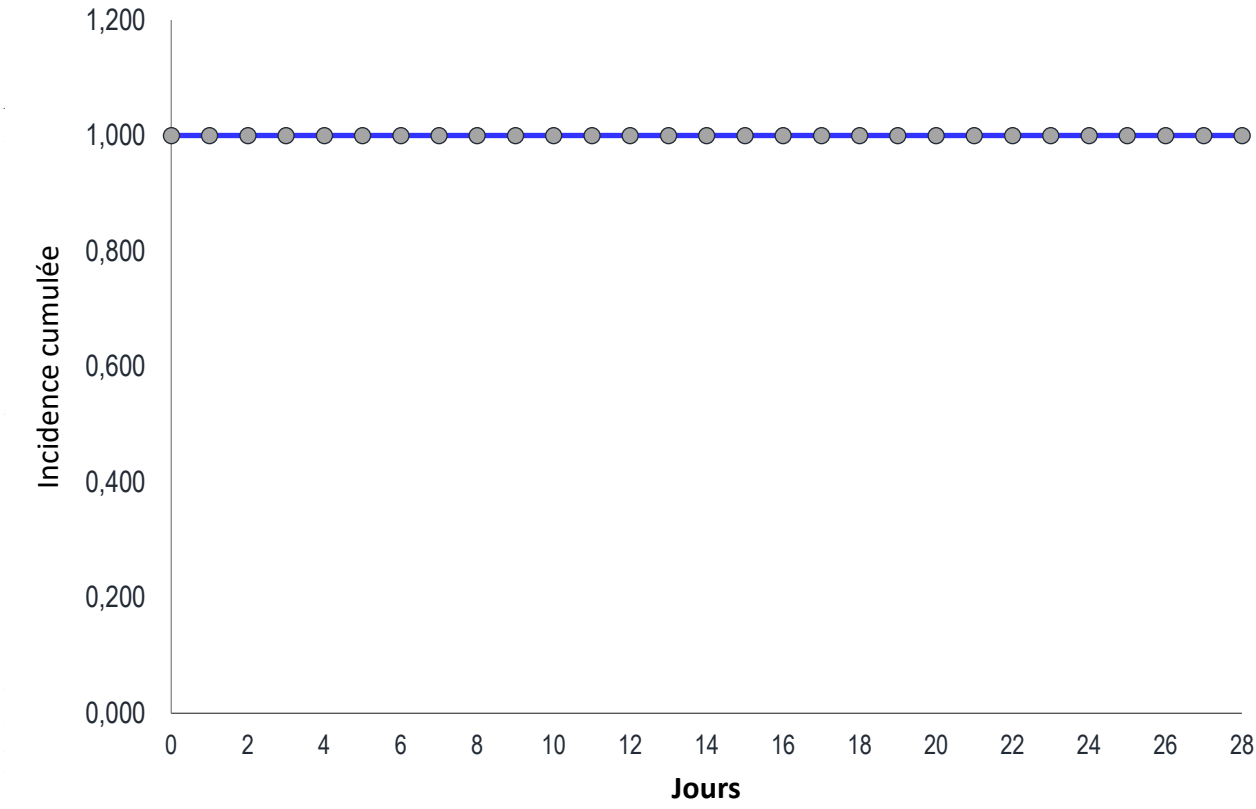

Figure 8 : Courbe Kaplan Meier (incidence cumulée des succès thérapeutiques) sans correction PCR d'ASAQ, Districts sanitaire d'Agua Grande et de Lobata : Mai–Juil. 2017

EFFICACITE ET INNOCUITE D'ARTEMETHER-LUMEFANTRINE

Patients dépistés

D'Août 2017 à Février 2018 11 787 patients ont été dépistés dans les structures sanitaires du District d'Agua Grande, 4729 patients dans le district de Lobata ; 197 (1,7%) et 50 (1,1%) étaient positifs ; soit un total de 16516 patients dépistés et 247 patients porteurs d'une infection à *Plasmodium*. Le détail sur les données par formation sanitaire est consigné dans le tableau 6

Caractéristiques de patients inclus

Cinquante-cinq patients (55) patients avec une infection à *falciparum* ont été inclus, dont 35 au district d'Agua Grande et 20 à Lobata Les patients de sexe masculin sont largement plus nombreux (37/18), ainsi que les adultes (36), suivis des patients de 5 – 15 ans (18) ; 1 patient a moins de 5 ans. L'âge moyen est de 23,7 ans. La densité parasitaire moyenne est de 9740 parasites/µl ; un (1) patient a été inclus avec une DP de 540 parasites/µl ; 6 avec une DP inférieure à 2000 parasites/µl. Un patient présenté à l'inclusion 101705 parasites/µl. Les caractéristiques d'inclusion sont présentées dans le tableau 7.

Effets sur la température et la parasitémie

Au moment de l'inclusion, 30 patients (54,59%) ont présenté une fièvre (température ≥ 37,5°C). A J1, parmi ces 30 patients fébriles, 4 étaient encore fébriles ; 2 patients apyrétiques à J0 ont présenté de la fièvre. A J2 et J3, aucun patient ne s'est présenté avec la fièvre à la consultation.

A J2, deux (2) sur 53 patients contrôlés présentaient une faible parasitémie (12 et 48 parasites/µl), et à J3, le patient arborant 48 parasites/µl à J2 avait encore une très faible parasitémie (12 parasites/µl). Aucun patient n'a présenté de gamétocytes ni à l'inclusion ni pendant le suivi

Suivi des patients et analyse per protocol du résultat du traitement

Un (1) patient de 33 ans inclus au centre de Santé d'Agua Grande, hospitalisé dans les 24h qui ont suivi l'inclusion a été exclu. Un patient inclus au Centre de santé de Lobata a été perdu de vue à J1. Le figure 9 présente le profil d'inclusion et de suivi des patients

Pendant le suivi des autres 53 patients, aucun échec clinique ou parasitologique n'a été enregistré. Tous ces patients ont par conséquent présenté un succès thérapeutique soit 100% de réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA). Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 6 : détail du dépistage du paludisme dans les formations sanitaires des districts d'Agua Grande et Lobata : Juillet 2017 – Février 2018

	Pat dép.	*Pat pos.*	*% pat. pos.*
LOBATA			
Centre de Santé de Guadalupe	2147	16	0,7
Poste de Santou Amara	955	22	2,3
Poste de santé de Micoló	679	4	0,6
Poste de santé de Desejada	454	4	0,9
Poste de santé de Conde	494	4	0,8
AGUA GRANDE			
Centre de santé du District	5994	66	1,1
Poste de santé de Agua Arroz	1350	13	1,0
Poste de santé de Pantufo	1092	37	3,4
Poste de santé de Praia Gamboa	1098	24	2,2
Poste de santé de Quartel	233	33	14,2
Post de santé de S. Marçal	1296	12	0,9
Poste de santé de Vila Fernanda	724	12	1,7
TOTAL	*16516*	*247*	*1,5*

Pat dép. : patients dépistés ; pat pos : patient positif

Analyse Kaplan Meier du résultat du traitement

Comme avec artésunate-amodiaquine, aucun échec n'a été enregistré de J1 à J28. Aussi, la courbe de l'incidence cumulée de succès thérapeutiques montre une incidence cumulée de 100% invariablement de J1 à J28, identique à celle de ASAQ (figure 8).

Manifestations indésirables

Sur 53 patients suivis à J1, 16(30,2%) ont fait état de MI ; à J2 et J3, 10(18,9%) et 3(5,8%) ont rapporté au moins une MI. Les manifestations citées sont par ordre l'asthénie (chez 16% de patients), le mal de tête (9% de patients), les vomissements (4% de patients), les douleurs abdominales (2% de patients), l'anorexie (2% de patients) et la diarrhée (2% de patients). La fatigue et des maux de tête ont persisté à J3, mais n'ont plus été évoqués à J7.

Tableau 7 : caractéristiques des patients de la cohorte artéméther-luméfantrine (AL) inclus dans les formations sanitaires d'Agua Grandes et Lobata : Juillet 2017- Février 2018

Période d'étude	Juillet 2017- Février 2018
Nombre de patients	55
Ratio homme/femme	37/18
Groupe d'âges (années)	
Adultes : N (%)	36 (65,5)
5 à 15 : N (%)	18 (32,7)
Moins de 5 : N (%)	1 (1,8)
Age (années)	
Moyenne (ds)	23,7 (14,8)
Extrêmes (min-max)	2-65
Poids (kg), jour 0	
Poids moyen (ds)	*56 (24,1)*
Extrêmes (min-max)	*13,6-125,4*
Température (°C), jour 0	
Température moyenne (ds)	*37,8 (1,2)*
Extrêmes (min-max)	*36-40,6*
Parasitémie (µl), jour 0	
Parasitémie moyenne géométrique	9740
Extrêmes (min-max)	540-101705
Hématocrite (min – max) : %	41 (28-60)

DS : déviation standard

Tableau 8 : réponse (analyse *per protocol*) au traitement par artéméther-luméfantrine, Centre de Santé d'Agua Grande et Centre de santé de Lobata (Sao Tomé) : Juillet 2017-Mars 2018.

	Nombre	%	IC 95%
Nombre total de patients inclus	55		
Patients retirés (RT)	1	1,8	
Patients perdus de vue (PDV)	1	1,8	
Nombre total de patients PDV/RT	2	3,6	
Nombre total de patients per protocol	53	96,3	
ETP	0	0,0	0,0-6,7
ECT	0	0,0	0,0-6,7
EPT	0	0,0	0,0-6,7
RCPA	52	100,0	93,3-100,00

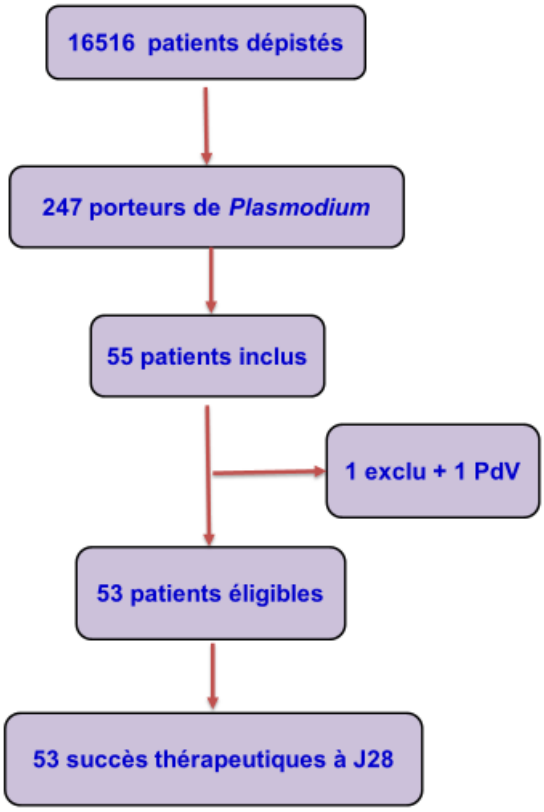

Figure 9 : *schéma d'inclusion et de suivi de la cohorte AL*

VI-DISCUSSION

Cette première évaluation de l'efficacité de l'artésunate-amodiaquine (ASAQ) et de l'artéméther-luméfantrine (AL), deux (2) combinaisons thérapeutiques à base de dérivé d'artémisinine (CTA) utilisées dans le traitement du paludisme non compliqué en RDSTP depuis 2003, a nécessité la formation des responsables du PNLP et du personnel des formations sanitaires impliqués dans la conduite des études d'efficacité thérapeutique. Après la formation, la première étude relative à l'évaluation de l'efficacité de l'ASAQ a pu être lancée avec la coordination du consultant. Les investigateurs locaux formés ont poursuivi l'inclusion et le suivi des patients jusqu'à atteindre les quatre-vingt-huit (88) patients prévus. A la fin de cette première étude, la seconde portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'AL a été réalisée dans les mêmes conditions que la première.

La situation actuelle du paludisme marquée par un nombre réduit de cas cliniques dans les formations sanitaires n'est pas propice aux études randomisées. C'est la raison pour laquelle les deux (2) études ont été réalisées de façon séquentielle. L'inclusion et le suivi des patients de la première cohorte (ASAQ) ont duré trois (3) mois, coïncidant avec la période d'assez forte transmission du paludisme à Sao Tomé (avril-juillet). L'inclusion dans la seconde cohorte a nécessité sept (7) mois, d'Août à Février, période de faible transmission durant laquelle cinquante-cinq (55) patients ont pu être inclus. Il est par conséquent, pour les études futures, de prendre en compte cette forte variabilité saisonnière de la prévalence des cas de paludisme et des conséquences de la lutte antivectorielle programmée chaque année pour prévoir la durée et le coût des études. La mobilisation des postes de santé périphériques des deux (2) districts sanitaires a rendu possible l'inclusion du nombre de patients souhaité.

L'utilisation systématique du test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme sur tout patient fébrile consultant toutes les formations sanitaires, suivi de la confection et de l'examen de gouttes épaisses des patients ayant un TRD+, conformément à la politique nationale de prise en charge du paludisme en RDTP, a facilité la sélection des patients potentiellement éligibles à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Par ailleurs, les procédures de suivi des patients atteints de paludisme et traités, instituées par le PNLP, ont facilité le suivi des patients inclus dans les deux (2) cohortes durant une longue période.

Les deux médicaments ont présenté une rapide action sur la fièvre ; 24 heures après la première dose d'ASAQ et des deux premières doses d'AL, 6%(ASAQ) et 13%(AL) seulement de patients sont restés fébriles à J1, tandis qu'à J2 et J3, tous les patients des deux cohortes ont été contrôlés sans fièvre. On note également une action rapide sur la parasitémie ; 1% de patients d'ASAQ et 4% des patients d'AL présentaient encore une très faible parasitémie à J2, tandis qu'à J3 tous les patients n'avaient plus de parasites asexués.

Le recrutement séquentiel des patients d'une part et accessoirement l'inclusion plus important dans la cohorte ASAQ (88 patients) que la cohorte AL (55 patients), ne permettent pas de comparer les pourcentages des porteurs de gamétocytes. Toutefois, il est reconnu que les patients traités avec ASAQ sont généralement plus nombreux à arborer des gamétocytes au cours du suivi que les patients traités avec AL[15]. Dans les présentes études, 3 patients parmi les patients sous ASAQ ont été porteurs de gamétocytes, tandis qu'avec AL, aucun patient n'a présenté de gamétocytes pendant le suivi.

Tous les patients traités avec les deux (2) médicaments et suivis jusqu'à J28 ont tous présenté un succès thérapeutique, soit 100% de réponse clinque et parasitologique adéquate. Ce qui indique une excellente efficacité des deux médicaments. L'analyse PCR des prélèvements sanguins ne sera donc pas nécessaire puisque aucun échec tardif (clinique et parasitologique) n'a été enregistré. L'analyse PCR des prélèvements du jour de l'inclusion (J0) est néanmoins utile afin de rechercher les mutations responsables des résistances à l'artémisinine, à la chloroquine, à la sulfadoxine et à la pyriméthamine, et déterminer leur fréquence.

Sao Tomé connaît par conséquent une situation très favorable en matière d'efficacité d'artésunate-amodiaquine et d'artéméther-luméfantrine, contrairement à certains pays de l'Afrique centrale comme le Cameroun ou l'Angola où l'efficacité de ces deux médicaments a varié dans certaines régions depuis leur introduction[16]. Quinze ans après leur introduction à STP, l'ASAQ et l'AL restent très efficaces.

Les manifestations indésirables qui accompagnent l'administration de l'artésunate-amodiaquine poussent de nombreux praticiens et patients de certains pays à ne pas recommander et accepter ce médicament qui présente l'avantage de n'être administré qu'une fois par jour. Les patients inclus dans les deux études qui viennent d'être conduites à Sao Tomé sont majoritairement des adultes, contrairement aux études menées au début des années 2000 dans les pays à forte endémicité du paludisme, avec l'inclusion des enfants de 6 mois à 5 ans. La perception, la nature et la fréquence des manifestations indésirables peuvent par conséquent changer en fonction de l'âge des patients.

VII- CONCLUSION

Les deux (2) premières études sur l'évaluation de l'efficacité d'artésunate-amodiaquine (ASAQ) et d'artéméther-luméfantrine (AL) à Sao Tomé ont mis en évidence une excellente efficacité des deux (2) médicaments avec 100 % de réponse clinique et thérapeutique adéquate (RCPA).

Les deux traitements sont accompagnés des manifestations indésirables déjà décrites dans de nombreuses études réalisées en Afrique Sub-Sahara. Les manifestations les plus fréquemment associées à l'ASAQ sont la fatigue, le mal de tête, les vomissements, les vertiges, l'anorexie, l'allergie et la nausée. Les patients traités avec l'artéméther-luméfantrine ont évoqué l'asthénie, le mal de tête, les vomissements, les douleurs abdominales, la nausée, les vertiges et l'anorexie ont été rapportés. Avec ASAQ cependant, les patients sont plus nombreux à se plaindre, et les manifestations prennent plus de temps à se dissiper.

L'excellente efficacité des deux combinaisons permet d'envisager avec une relative sérénité toutes les activités de prise en charge du paludisme non compliqué prévues dans le cadre du *Plan Stratégique National d'Elimination du Paludisme en RDSTP, 2017-2021.*

VIII- RECOMMANDATIONS

Renforcement des capacités

Le test d'efficacité thérapeutique nécessite des agents de santé bien formés notamment dans le contrôle de qualité ; à cet effet, il est recommandé de :

- Former un pool de techniciens de laboratoire au niveau du PNLP, pour assurer le contrôle de qualité des gouttes épaisses des tests d'efficacité thérapeutique et des lames collectées dans les formations sanitaires.

Prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires et information de la communauté

- Maintenir le bon niveau d'approvisionnement des formations sanitaires en artésunate-amodiaquine et artéméther-luméfantrine ;
- Maintenir le bon niveau de dépistage du paludisme ;
- Renforcer l'encadrement du personnel de santé dans la prescription de l'artésunate-amodiaquine et artéméther-luméfantrine pour en garantir la bonne utilisation et par conséquent l'efficacité ;
- Renforcer les actions d'information de la communauté sur la nécessité du dépistage du paludisme avant tout traitement antipaludique et du respect des doses des médicaments ;

Suivi des patients traités dans les formations sanitaires

- Renforcer la base des données des cas de paludisme traités dans les formations sanitaires afin de déterminer annuellement le taux de patients traités encore porteurs de parasites (parasites asexués et gamétocytes) à J3 et J28.

Programmation des études d'efficacité thérapeutique en RDSTP

Compte tenu du contexte épidémiologique marqué par la diminution progressive et marquée du paludisme, et afin d'éviter une durée longue des études :

- Conduire les études entre avril et juillet en intégrant le grand nombre possible des sites d'inclusion (formations sanitaires) ;
- Programmer annuellement, l'évaluation de l'efficacité d'un seul médicament (ASAQ ou AL), en alternant les médicaments.

Mise en place d'un système de pharmacovigilance

La collecte des informations sur les manifestations indésirables ayant connu des difficultés pendant les deux (2) études :

- Identifier et former des agents du CNE à la collecte des données sur la pharmacovigilance ;
- Mettre en place au CNE une unité de pharmacovigilance.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Martet G[1], Da Conceicao S, Cordoliani G, Delolme H, Raphenon G, Hovette P, Doury JC, Baudon D, Touze JE, Lecamus JL. Malaria in the republic of São Tomé and Principe. Epidemiologic evaluation and chemoresistance of P. falciparum. Bull Soc Pathol Exot. 1991 ; 84(3) : 273-80.

2- Tahar R., Djaman J, Ferreira C, Basco L. Surveillance de la résistance de Plasmodium falciparum à la sulfadoxine-pyriméthamine par le test moléculaire à São Tomé et Príncipe. Bull Soc Pathol Exot, 2007, 100, 2, 115-118

3- Gil VS[1], Ferreira MC, d'Alva FS, d'Abreu JA, Will IM, Gomes ML, Castelli F, Taylor WR, Olliaro P, D'Alessandro U. Efficacy of artesunate plus chloroquine for uncomplicated malaria in children in Sao Tome and Principe : a double-blind, andomized, controlled trial. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003 ; 97(6):703-6.

4- Protocolo para o manejo de casos de paludismo. 2005, República Democrática de S. Tomé e Príncipe.

5- World Health Organization. World malaria report 2008.

6- World Health Organization. World Malaria report 2010

7- Lee PW, Liu CT, do Rosario VE, de Sousa B, Rampao HS, Shaio MF. Potential threat of malaria epidemics in a low transmission area, as exemplified by São Tomé and Príncipe. *Malar J.* 2010 ; 9 : 264. doi: 10.1186/1475-2875-9-264

8- Teklehaimanot HD, Teklehaimanot A, Kiszewski A, Rampao HS, Sachs JD. Malaria in São Tomé and principe : on the brink of elimination after three years of effective antimalarial measures. Am J Trop Med Hyg. 2009 ; 80(1) : 133-40.

9- World Health Organization. World Malaria report 2017

10- Organisation Mondiale de la Santé. Sao Tome et Principe : situation de la santé. Observatoire mondial de la santé, Mai 2016 http://apps.who.int/gho/data/node.cco

11- *Protocolo para menajo de casos de paludismo, Revisto en Novembro 2015*, Sao Tomé, Republica Democratica de Sao Tomé e Principe.

12- Draft do plano estratégico national para eliminaçao do paludismo em STP 2017-2017. 2017. República Democrática de S. Tomé e Príncipe

13- Organisation Mondiale de la Santé. Méthodes de surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. (http://www.who.int/malaria/resistance)

14- Organisation mondiale de la Santé. Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94 (Suppl. 1) : 1-90.

15- *WWARN Gametocyte Study Group 2016.* Gametocyte carriage in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria following treatment with artemisinin combination therapy : a systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMC Med. 2016 ; 14 : 79. Doi : 10.1186/s12916-016-0621-7

16- Douala 2017. Atelier sur les tests d'efficacité thérapeutique (TET) pour les pays d'Afrique Centrale, 10-11 octobre 2017, Douala, Cameroun.

PERSONNES IMPLIQUEES DANS LES ETUDES

Nº	Nome	Função
	Mathieu Ndounga	Consultant
Centre National d'Epidémiologie		
1	Herodes Sacramento Rompão	Investigador Principal
2	Maria da Conceição Ferreira	Investigadora Adjunta
3	João Alcântara de D'Abreu	Investigadora Adjunto
4	Hamilton Nascimento	Promotor
5	Carlos d' Almeida	Responsável Médico
6	José Duarte	Estatístico
7	Ayet de Ceita	Estatístico
8	Isac Wil	Enfermeiro/supervisor
9	Manuel Hélio	Microscopista/supervisor
10	Manuel João Santo	Microscopista
11	Sainder	Logísticas/administrativa
12	Maria Albana	Logísticas/administrativa
13	Adilson	Analista financeiro/Administrativo
14	Lúcio Santo	Motorista
15	Avelino Neves Afonso	Motorista
District d'Agua Grande		
1	Dr. Amadeu Maia	Coordenador distrital
2	Manuel Cardoso	Vice Coordenador Dt.
3	Paula Fernandes	Enfermeira
4	Jorge Lima da Costa	Microscopista
5	Juvenal Leite	Enfermeiro
6	Simão do Rosário	Microscopista
District de Lobata		
1	Dra.Domingas B. Sousa	Coordenadora Distrital
2	Euletério Sousa Pontes	Enfermeiro/Vice Coordenador Dt.
3	Igualter Soares	Enfermeira
4	Osmildo Neto	Enfermeiro
5	Ausendo Matias V Cruz	Microscopista
6	Manuel do Rosário	Microscopista

ANNEXES

ANNEXE 1 : BESOINS POUR LA REALISATION D'ETUDE D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

	Désignation	*Quantité*	*Contrôle (cocher)*
Equipements			
	Microscope électrique avec objectifs 40X, 100X		
	Centrifugeuse à micro hématocrite		
Consommables de laboratoire et médicaux			
	Alcool médical (éthylique)		
	Coton/500 g		
	Lancettes/200		
	Lames /50 ou 72		
	Thermomètre électronique		
	Tests de grossesse		
	Giemsa		
	Huile immersion		
	Tubes hématocrite héparinés, 100/P		
	Pâte à sceller de tubes d'hématocrite		
	Gants/100		
	Abaisse langue, 100/p		
	Xylène		
	Méthanol		
	Ampoule 6V/30W		
	Pipette Pasteur		
	Papier Filtre		
	Sachets doses, paquets de 100		
Documents de l'étude			
	Fiche de dépistage		
	Fiche d'information		

	Consentement		
	Assentiment		
	Dossier individuel		
	Fiche de suivi		
Fournitures bureau	*Chemise à rabat plastique*		
	Sous chemise		
	Chemise à rabat cartonnée		
	Chemise cartonnée		
	Papier Rame A4		
	Cahiers 200 pages		
	Classeur émargement		
	Etiquettes, 1000/rouleau		
	Boîtes pour rangement de lame (100 lames)		
	Boîtes pour rangement de lame (50 lames)		
	Papier hygiénique		
	Marqueurs noir		
	Marqueurs couleur bleu, rouge		
	Crayon papier		
	Taille-crayon		
Information de la population			
	Banderoles		
Médicaments			
	Artéméther-luméfantrine		
	Artésunate-amodiaquine		
	Paracétamol 500 mg Cp,		
	Paracétamol sirop 100mg (flacon)		
	Doliprane suppositoire 150 mg,		

	Doliprane suppositoire 300 mg,		
	Carbendazole 400 CP		
	Mebendazole sirop (flacon)		
	Albendazole 400 mg		
	Amoxicilline 500 mg CP		
	Amoxicilline 250 mg sirop		
	Amoxicilline 125 mg sirop		
	Vita Vit (vitamine)		
	Ptéridis (antiémétique)		
	Vogalène sirop (antiémétique)		
	Vogalène suppositoire (antiémétique)		
	Eau minérale		
Divers			
	Cuillères à soupe		
	Petit gobelet plastique		
	Verre liqueur		
	Petite cuvette en plastique		
	Grand gobelet plastique		
	Sachets de lait en poudre		
	Bonbons		
	Torchons		
	Petites serviettes		
	Savon en poudre		
	Pain de savon		

ANNEXE 2 - FICHE DÉPISTAGE

REPÚBLICA DEMOCRÁTICA DE SÃO TOMÉ E PRÍNCIPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
(Unidade - Disciplina - Trabalho)
CENTRO NACIONAL DE ENDEMIAS
UNIDADE DE ESTUDO E PESQUISA

Eficácia e segurança do Artesunato +Amodiaquina e de Artemer-Lumefantrine para o tratamento de paludismo por Plasmodium falciparum não complicado. Nas unidades de saúde dos distritos de Água Grande e Lobata da ilha de São Tomé, São Tome e Príncipe

FORMULÁRIO DE TRIAGEM	
Nome da unidade sanitária:	Número do estudo: 2
Localidade:	Número de triagem do paciente :
Distrito :	Data da consulta (dia- mês -ano) : ___/_____/____
Dados demográficos	
Data de nascimento (dia-mês-ano) :	ou idade estimada : mês_____ ou anos_____
Altura (cm) : Peso (kg) :	Sexe : ☐ M ☐ F ☐
Está grávida? (em caso de pacientes do sexo feminino), Sim /__/Não /__/ Não sabe /__/ Nos casos afirmativos, o paciente <u>não é elegível</u> para o estudo.	
Data da última menstruação (dia-mês-ano) : _____/_____/_____	
Temperatura antes do início do tratamento	
Antecedente de febre nas últimas 24 horas? Sim /___/Não /___/	
Temperatura : Axilar /_____ºC / Timpânica /_____ºC / Retal /_____ºC / Oral /_____ºC /	
Teste de Diagnostico rápido	
Referência ……. …… Negativo /___/ Positivo/___/ Intensidade da resposta: Forte /__/ Média /___/ Fraca /___/ Espécie : P. falciparum /___/ P. malaria/P.ovale /___/ Indeterminado /___/ Observação……	
Gota espessa e esfregaço sanguíneo para calcular a densidade parasitária	
Gota espessa : Negativa /____/ Positiva /____/ Espécies : P. falciparum /___/ P. ovale /___/ P. malariae /___/	
O resultado refere-se a outra espécie sem ser o P. falciparum ? Sim /___/ Não /___/ (em caso afirmativo, o paciente não pode participar no estudo)	
Número de formas assexuadas de P.falciparum : Presença de ≥ 500 formas assexuadas/ ? Sim /___/ Não /___/ (Se a parasitémia não for a indicada, o	

paciente não poderá participar no estudo)	
Presença de gametócitos de P. falciparum? Sim /___/ Não /___/	
Foi colhida amostra de sangue para PCR ? Sim /___/Não /___/	
Hémoglobina : _____g/dl	Hématocrito : _____%
Critérios de inclusão	
□ Paciente com idade de ≥6 anos ; □ Infeção monoespécifico do P. falciparum confirmada por uma amostra de sangue positiva (isto é, ausência de infeção mista); □ Parasitemia de 500 a 100 000 formas assexuadas por µl; □ Temperatura avaliada (segundo o método de avaliação da temperatura) ou história de febre nas últimas 24 horas; □ Capacidade de tomar medicamentos por via oral; □ Capacidade de respeitar o protocolo para a duração do estudo e observar o calendário de consulta; □ Ausência de subnutrição grave (definida por protocolo).	
Paciente satisfeito com todos os critérios de inclusão? Sim /___/ Não /___/ (Se Não, o paciente não pode participar no estudo)	
Critérios de exclusão	
□ Sinais e sintomas de paludismo grave ou complicado que requer terapia parentérica de acordo com os critérios da OMS (anexo 1); □ infeção mista ou Infeção monoespecifico por outras espécies de Plasmodium detetadas por exame microscópico; □ Malnutrição severa; □ Estado febril causada por outras doenças que não sejam do paludismo ou outras doenças subjacentes ou crónica ou graves; □ Prática de alguma medicação regular, que dificulta a farmacocinética do antipalúdico; □ Hipersensibilidade ou contraindicação para os fármacos testados; □ Teste de gravidez positivo ou amamentação (3 meses); □ Paciente em idade fértil e sexualmente activo que não podem ou que não desejam submeter-se a um teste de gravidez ou que prática um método contracetivo.	
O paciente responde a um dos critérios de exclusão? Sim / ___ / Não / ___ / (em caso afirmativo, o paciente não pode participar no estudo)	
Se a resposta for sim, por favor indicar o motivo para a exclusão:	
Consentimento esclarecido e aprovação do paciente	
Assinatura do formulario de consentimento: Sim / ___ / Não / __/	Numero de identificaçao do patient:
Assinatura do formulario de aprovaçào: Sim / ___ / Não / ___ /	Data(dia-mès-ano)

ANNEXES 3 : DOCUMENTS ÉTHIQUES

Fiche d'information

REPÚBLICA DEMOCRATICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE

Ministério da Saúde

Centro Nacional de Endemias

Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo **(PNLP)**

Eficácia e inocuidade das associações medicamentosas de artésunato-amodiaquina e de artémether-luméfantrina para o tratamento do paludismo por *Plasmodium falciparum* não complicada nas unidades de saúde dos distritos de Agua Grande e Lobata da ilha de São Tome , São Tomé e Príncipe

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA OS PACIENTES ENVOLVIDOS NA AVALIAÇÃO DO *ARTENUNATO-AMODIAQUINA E ARTHEMETHER-LUMEFANTRINA*

Este formulário é para os pacientes a partir dos 6 meses de idade que vêm á consulta aos centros e postos de saúde, e foram convidados a participar no estudo para avaliar a eficácia do artémether-luméfantrina destinado ao tratamento de P. falciparum, não complicado.

Nome do investigador principal : Dr Herodes Rompão

Nome da organização: Programa Nacional de Luta contra o Paludismo (PLNP), Centro Nacional de Endemias

Nome de promotor: Ministério da Saúde

Titulo do estudo: Eficácia e segurança do Artesunato+Amodiaquina e de Artéméther + Luméfantrine para o tratamento do paludismo com o *Plasmodium falciparum* não complicado

A presente formulário comporta duas partes :

I. Informação geral (concebidos para fornecer informações sobre o estudo a realizar)

II. Certificado de consentimento (a assinar, se concordar em participar no estudo). Neste caso, receberá uma cópia completa deste documento

INFORMAÇÃO GERAL

Eu chamo-me _____,trabalho para o Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo, do Ministério da Saúde. Estamos atualmente a realizar um estudo sobre o tratamento do paludismo neste distrito. O paludismo é uma doença perigosa que pode, contudo, ser tratada com medicamentos. O objetivo do estudo é verificar se o medicamento, que é chamado de artémether-luméfantrina ainda é eficaz para tratar o paludismo.

Convidamos a todas as pessoas com idade a partir dos 6 meses, que vivem neste distrito, a participar neste estudo.

Vou dar-lhe informações, convidando-lhe a participar neste estudo. Antes de tomar a sua decisão, pode conversar com qualquer pessoa com quem você se sinta confortável. Certas palavras parecerão talvez difíceis de entender. Não hesite em interromper-me, durante a apresentação, que tomarei o tempo que for necessário para fornecer-lhe mais explicações. Se mais tarde tiver outras perguntas pode contactar-me ou perguntar ao médico responsável pelo estudo bem como qualquer outro técnico envolvido no mesmo.

A sua participação no estudo é completamente voluntária. É sua escolha pessoal participar ou não. Se optar por participar ou não, vai continuar a desfrutar de todos os serviços do centro de saúde e nada vai mudar. Se optar por não participar neste estudo, irá receber o tratamento que lhe é prescrito neste centro para o paludismo. Mesmo se der o seu consentimento agora, poderá decidir mais tarde mudar de ideia e retirar-se do estudo. Irá receber **(6)** seis doses, de antipalúdicos duas vezes por dia durante 3 dias. O antipalúdicos artémether-luméfantrina é recomendado pelo Ministério da Saúde. O Ministério organiza estudos regulares dos medicamentos do paludismo, a fim de garantir que estes permanecem eficazes, visto que os parasitas do paludismo podem tornar-se resistentes aos medicamentos.

O medicamento de que falamos é comercializado sob o nome de artémether-luméfantrina. É bom saber que este medicamento como outros antipalúdicos, pode causar efeitos colaterais, Para artémether-luméfantrina os efeitos indesejáveis mais comuns são: dor abdominal, astenia, tosse, diarreia, tontura, cefaleia (dores de cabeça), dores musculares e articulares, perda de apetite, erupções cutâneas, náuseas, vómitos. Estes efeitos são geralmente menores e desaparecem rapidamente. Estes efeitos são geralmente fracos e desaparecem rapidamente.

Se acharmos que o medicamento já não é eficaz, vamos usar outro medicamento chamado Artésunate + amodiaquina que é também administrado ao longo de 3 dias.

O estudo vai durar 28 dias. Durante esse tempo o técnico de saúde ira visitá-lo duas vezes ao dia por três dias para medicação e depois 1 vez por semana, durante 4 semanas seguintes de acordo com o calendário que lhe será fornecido. Após 4 semanas, o estudo estará concluído. Em cada consulta, o médico irá examina-lhe.

Hoje, uma amostra de sangue será colhida e se for positiva receberá a primeira dose do tratamento. Oito horas depois um técnico deslocará a sua casa para lhe dar a **segunda dose**.

• No segundo dia, na **segunda visita**, receberá a **terceira dose** e no mesmo dia, na **terceira visita** receberá a **quarta dose** de tratamento.

• No terceiro dia, na **quarta visita**, receberá a quinta dose de tratamento e no mesmo dia a tarde recebera a **sexta dose**.

• Depois de acabar o tratamento ira receber 5 visitas, também para colheita de amostra de sangue.

Para a colheita de sangue, uma pequena quantidade (3-4 gotas) vai ser colhida. No primeiro dia o sangue será recolhido numa lâmina, em dois pequenos pedaços de papel e num pequeno tubo. As amostras de sangue nas lâminas e papéis só serão utilizadas para estudar os parasitas do paludismo no seu sangue ou do seu filho; o sangue no tubo será usado para verificar se está anémico.

O exame de algumas amostras de sangue (D7, D14 D21 e D28) será realizado durante o estudo. O sangue será usado exclusivamente para este estudo. As amostras de sangue serão destruídas após o estudo, por isso nenhuma outra verificação adicional será realizada.

Como já indicado, o medicamento pode ter alguns efeitos colaterais fracos. No entanto, vamos acompanha-lo de perto e monitorizar os efeitos. Vamos dar-lhe um número de telefone onde

pode contactar-nos se perceber algo de incomum ou se tiver dúvidas ou quaisquer preocupações. Também poderá procurar o centro de saúde a qualquer momento e pedir para ver…….ou ligar para os seguintes números:……..

…….e……..

Se tiver efeitos colaterais, podemos usar um outro medicamento, que será gratuito e que vai ajudar a reduzir os sintomas ou reações, ou podemos interromper o antipalúdico. Se for necessário, podemos discutir juntos. Vai ser sempre consultado antes de prosseguirmos para a próxima etapa.

A sua participação vai-nos ajudar a garantir que o medicamento ainda é eficaz e que será útil para a sociedade e para as gerações futuras. Se decidir participar no estudo do paludismo todas as doenças relacionadas com o paludismo serão tratados gratuitamente.

Não vamos revelar a ninguém a identidade dos pacientes que estão no estudo. A informação que recolhemos, para este estudo permanecerá confidencial.

A proposta deste estudo foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética de Pesquisa do Ministério da Saúde. A tarefa do Comité é garantir que os participantes do estudo sejam protegidos.

Consentement de parent pour la participation d'un enfant

REPÚBLICA DEMOCRATICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE
Ministério da Saúde
Centro Nacional de Endemias
Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo **(PNLP)**

Eficácia e inocuidade das associações medicamentosas de artésunato-amodiaquina e de artémether-luméfantrina para o tratamento do paludismo por *Plasmodium falciparum* não complicada nas unidades de saúde dos distritos de Agua Grande e Lobata da ilha de São Tome , São Tomé e Príncipe

CERTIFICADO DE CONSENTIMENTO DOS PAIS OU TUTORES(AS) PARA PARTICIPAÇÃO DA CRIANÇA NA AVALIAÇÃO DO ARTENUNATO-AMODIAQUINA E ARTHEMETHER-LUMEFANTRINA

Eu fui convidado (a) a permitir a participação do **(a) meu/ minha filho(a)** num estudo sobre um medicamento utilizado no tratamento de paludismo.

Li ou (elas me foram lidas) as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas que foram respondidas de forma satisfatória. Dou livremente o meu consentimento para que o meu filho participe no estudo.

Nome do participante : _____

Nome do pai ou da mãe, **ou do tutor**:_____

Assinatura do pai ou da mãe, ou do tutor: _____

Data : _____/ _____/_____

Assinatura da Testemunha: A assinatura de uma testemunha e a impressão digital do pai ou da mãe do participante, ou do seu tutor , são necessários apenas se estes ultimos não sabem ler e escrever. Neste caso, o certificado deve ser assinado por uma testemunha que saiba ler e escrever. Se possível, esta pessoa deve ser escolhido pelo pai, mae ou tutor do participante e nao deve ter nenhuma conexão com a equipa de investigação.

Certifico que o formulário de consentimento foi lido na íntegra para o pai , ou a mãe ou ao tutor do participante em potencial, que teve a oportunidade de fazer perguntas. Eu confirmo que eles deram seu livre consentimento.

Nome da testemunha : _____e impressao digital do participante :

Assinatura da testemunha : _____

Data : (Dia/mes/ano)

Assinatura do pesquisador:

Eu li fielmente o formulário de consentimento para o pai ou a mãe, ou tutor do participante em potencial, ou certifico que o texto deste formulario foi lido fielmente e eles tiveram a oportunidade de fazer perguntas. Eu confirmo que eles deram o seu livre consentimento.

Nome do Investigador:……..

Assinatura do investigador**:……..**

Data: (Dia / mês / ano)

Uma cópia deste formulário de consentimento foi dado ao pai ou a mãe, ao tutor do participante. _____ (assinatura do investigador principal / assistente).

Um formulário de consentimento será _____ _____ ou não será concluída.

Nome do pesquisador : _____

Assinatura do pesquisador : _____

Data : _____/_____/_____

Consentement de patient adulte (≥ 18 ans)

REPÚBLICA DEMOCRATICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE

Ministério da Saúde

Centro Nacional de Endemias

Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo **(PNLP)**

CERTIFICADO DE CONSENTIMENTO PARA O PACIENTE PARTICIPANTE NA AVALIAÇÃO DO ARTENUNATO-AMODIAQUINA E ARTHEMETHER-LUMEFANTRINA

ESTUDO: **Eficácia e segurança do Artesunato +Amodiaquina e de Artemer-Lumefantrine para o tratamento de paludismo por *Plasmodium falciparum* não complicado. Nas unidades de saúde dos distritos de Água Grande e Lobata da ilha de São Tomé, São Tome e Príncipe**

Fui convidado a participar no estudo do Artemer-Lumefantrine, o medicamento usado para o tratamento do paludismo.

Eu li as informações acima, ou que foram lidas para mim. Tive a oportunidade de fazer perguntas e foram respondidas satisfatoriamente. Consinto livremente a participar neste estudo.

Nome do participante: ……

Data : ……/……/……dia/mês/ano)

Assinatura do participante: ……

Assinatura da testemunha: a assinatura de uma testemunha e a impressão digital do participante, são necessários apenas se eles não sabem ler e escrever Neste caso, o certificado deve ser assinado por uma testemunha que saiba ler e escrever. Se possível, essa pessoa deve ser escolhida pelo participante e não deve ter nenhuma ligação com a equipa de estudo.

Certifico que o formulário de consentimento foi lido fielmente para o participante, que teve a oportunidade de fazer perguntas. Eu confirmo que ele deu o seu consentimento.

Nome da testemunha: …….

Assinatura da testemunha:……..

Data : ……/……/……dia/mês/ano)

Eu li fielmente o formulário de consentimento para o participante e certifico que o texto deste formulário foi fielmente lido e houve a oportunidade de fazerem perguntas. Confirmo que ele deu o seu consentimento.

Nome do investigador: …….

Assinatura do investigador: ……..

Data: ……/……/…… (dia/mês/ano)

Uma cópia deste formulário de consentimento informado foi dada ao participante [ ] **(parágrafo do investigador principal / do assistente).**

Um formulário de consentimento será [ ] ou não [ ] concluída

Assentiment d'enfant de 12 - <18 ans

REPÚBLICA DEMOCRATICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE

Ministério da Saúde
Centro Nacional de Endemias
Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo **(PNLP)**

Eficácia e inocuidade das associações medicamentosas de artesunato-amodiaquina e de artémether-luméfantrina para o tratamento do paludismo por *Plasmodium falciparum* não complicada nas unidades de saúde dos distritos de Agua Grande e Lobata da ilha de São Tome , São Tomé e Príncipe

CERTIFICADO DE ASSENTIMENTO DE UMA CRIANÇA (DE 12 A 17 ANOS) PARA PARTICIPAÇÃO NA AVALIAÇÃO DO ARTENUNATO-AMODIAQUINA E ARTHEMETHER-LUMEFANTRINA

Fui convidado para participar de um estudo sobre a eficácia de um medicamento para o tratamento do paludismo. Eu li a informação aqui apresentada (ou tal informação foi lido para mim) e eu as entendo. Ele respondeu as minhas perguntas e eu sei que posso fazer perguntas mais tarde se eu quiser. Concordo em participar do estudo. _____ (iniciais)

Assinatura da criança (apenas se a criança der o seu assentimento) :

Nome da criança : _____

Assinatura da criança : _____

Data : _____

(dia/mês/ano))

Assinatura da Testemunha: A assinatura de uma testemunha e as impressões digitais da criança são necessárias apenas se a criança não consegue ler e escrever. Neste caso, o certificado deve ser assinado por um testemunha que saiba ler e escrever. Se possível, esta pessoa deve ser escolhido pelo participante e não deve ter nenhuma ligação com a equipa de investigação.

Certifico que o a formulário de assentimento foi lido com precisão ao potencial participante, que teve a oportunidade de fazer perguntas. Confirmo que o participante deu o seu consentimento**.**

Nome do testemunha : _____ e impressão digital do participante :

Assinatura do testemunha : _____

Data : _____

(Dia/mês/ano)

Assinatura do investigador:

Eu li fielmente o formulário de assentimento ao participante potencial, ou certifico que o texto que foi lido com precisão para o participante, que aproveitou a oportunidade para fazer perguntas. Confirmo que o participante deu o seu livre consentimento.

Nome do Investigador:……

Assinatura do investigador: :……

Data: (Dia / mês / ano)

Uma cópia deste formulário assentimento foi dado ao participante. _____ (iniciais do investigador principal ou auxiliar).

Consentement de la femme enceinte pour le test de grossesse

REPÚBLICA DEMOCRATICA DE S. TOMÉ E PRÍNCIPE
Ministério da Saúde
Centro Nacional de Endemias
Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo **(PNLP)**

Eficácia e inocuidade das associações medicamentosas de artésunato-amodiaquina e de artémether-luméfantrina para o tratamento do paludismo por *Plasmodium falciparum* não complicada nas unidades de saúde dos distritos de Agua Grande e Lobata da ilha de São Tome , São Tomé e Príncipe

CONSENTIMENTO PARA UM TESTE DE GRAVIDEZ

Fui convidada para participar de um estudo sobre o medicamento usado para tratar o paludismo. Pediram-me para fornecer uma amostra de urina na primeira consulta e 28/42 dia ou dia da minha saída do estudo, todas as amostras a serem utilizados para testes de gravidez. Eu entendo que os resultados destes testes será mantida estritamente confidencial e anónimo. Eu entendo que devo evitar engravidar durante o período de estudo, porque a droga que eu tomar não e recomendável durante a gravidez. Falei dos diferentes métodos de contracepção com o meu médico e o **método contraceptivo** me foi proposto. Eu sei que se o teste for positivo, eu não vou participar do estudo.

Assinatura do participante:

Aceito ser testado. _____ (iniciais do participante) ou

Eu não desejo ser testado e eu não assinar o formulário de consentimento abaixo. _____ (iniciais do participante)

Nome do participante:……

Assinatura do participante: ……

Data: (Dia / mês / ano)…….

Testemunha Assinatura: A assinatura de uma testemunha e a impressão digital do participante só são necessárias se o participante não pode ler e escrever. Neste caso, o certificado deve ser assinado por um testemunha que saiba ler e escrever. Se possível, esta pessoa deve ser escolhido pelo participante e não deve ter nenhuma ligação com a equipa de investigação.

Certifico que o formulário de consentimento foi lido com precisão para o potencial participante, que aproveitou a oportunidade para fazer perguntas. Confirmo que o participante deu o seu livre consentimento.

Nome Testemunha : _____ e impressão digital do participante:

Assinatura da Testemunha: _____

Date : _____

(Dia / mês / ano)

Assinatura do investigador:

Eu li fielmente o formulário de consentimento para o potencial participante ou certifico que o texto foi lido fielmente ao participante, que aproveitou a oportunidade para fazer perguntas. Confirmo que o participante deu seu consentimento.

Nome do Investigador:……

Assinatura do investigador:……

Data: (Dia / mês / ano)……

Uma cópia deste formulário assentimento foi dado ao participante. _____ (iniciais do investigador principal ou auxiliar).

ANNEXE 4 - DOSSIER INDIVIDUEL

REPÚBLICA DEMOCRÁTICA DE SÃO TOMÉ E PRÍNCIPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

(Unidade - Disciplina - Trabalho)

CENTRO NACIONAL DE ENDEMIAS

UNIDADE DE ESTUDO E PESQUISA

ESTUDO DE EFICÁCIA E INOCUIDADE DOS ANTIPALÚDICOS, ARTESUNATO+AMODIAQUINA E ARTEMETER+LUMEFANTRINA PARA O TRATAMENTO DO PALUDISMO NÃO COMPLICADO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*, NAS UNIDADES SANITÁRIAS DE SÃO TOME E PRÍNCIPE

PROCESSO INDIVIDUAL DO PACIENTE

Processo individual do paciente : D0 do tratamento	
Unidade Sanitária :_____ Localidade: _____ Distrito :_____	Número de estudo :_____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta ____/ _____/_____
Dados demográficoa	
Data de nascimento____/_____/____ Ou idade estimativa : _____/_____/ (mês e ano) Altura(cm):____ Peso(kg) :_____ Sexo: ☐ M ☐ F No caso de uma pessoa de sexo feminino, A paciente está grávida ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Dúvida **(No caso afirmativo, a paciente não pode participar do estudo)** Se ela está grávida , data da última mestruação : (dia-mês-ano) ____/_____/_____	
Temperatura antes do início do tratamento	
Antecedente de febre durante as últimas 24 horas ? ☐ Sim ☐ Não Temperatura : ºC ☐ Axilar	
Gota espessa para *P. falciparum* : quantidade de plasmódios e qualidade de gametócitos	
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócito de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não **(Em caso afirmativo, o paciente não pode participar do estudo)** Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*	
Foi feita a colheita de sangue para PCR ? ☐ Sim ☐ Não	

Toma anterior ou atual de medicamentos					
O nome de todos os medicamentos incluindo os "remédios" naturais e medicamentos homeopáticos tomados nos últimos 14 dias deverão ser anotados nesta secção. O paciente tomou anteriormente ou está a tomar medicamentos antipalúdicos? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, por favor especificar abaixo. Convém mencionar a data do término da medicação, ou seja marcar os quadradinhos "O tratamento atual"					
Nome do medicamento (nome genérico)	Data	Tratamento em curso (Sim = ☒)	Dose total (p. ex. 400 mg)	Via de administração	Indicação
_____ _____ _____	Início do tratamento: __/____/___ Fim do tratamento: __/___/____	☐	_____ _____	_____	_____ _____ _____
_____ _____ _____	Início do tratamento: __/____/___ Fim do tratamento: __/___/____	☐	_____ _____	_____	_____ _____ _____

Processo individual do paciente : D0				
Medicamentos administrados				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente : D1 do tratamento

Número de estudo : _____

Número de identificação do paciente :_____

Data de consulta : _____/_____/_____

Estado clínico

Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não

Se sim, realizar uma gota espessa.

Temperatura : ºC ☐ Axilar

Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*

Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____

Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não

Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não

Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*

Manifestações adversas

Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não

Em caso afirmativo, especificar qual:_____

É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao promotor.

Medicamentos administrados

Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente : D 2 do tratamento				
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____				
Estado clínico				
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar				
Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*				
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Manifestações adversas				
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao CNE.				
Medicamentos administrados				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente :D3 do tratamento				
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____				
Estado clínico				
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar				
Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*				
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Manifestações adversas				
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao CNE.				
Médicamentos administrados				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente: D7 do seguimento				
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____				
Estado clínico				
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar				
Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*				
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Foi feita a colheita de sangue para o PCR ? ☐ Sim ☐ Não				
Manifestações adversas				
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar.				
Medicamento administrado				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente: D14 do seguimento
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____
Estado clínico
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar
Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*
Foi feita a colheita de sangue para o PCR ? ☐ Sim ☐ Não
Manifestações adversas
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao< cne
Medicamentos administrados

Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente: D21 do seguimento				
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____				
Estado clínico				
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar				
Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*				
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Foi feita a colheita de sangue para o PCR ? ☐ Sim ☐ Não				
Manifestações adversas				
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao CNE				
Medicamentos administrados				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo individual do paciente : D ___ (Qualquer outro dia programado no quadro do seguimento)				
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____				
Estado clínico				
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar				
Gota espessa para o cálculo do número de parasitas de *P. falciparum*				
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Foi feita a colheita de sangue para o PCR ? ☐ Sim ☐ Não				
Manifestações adversas				
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao CNE.				
Medicamentos administrados				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Dossier individual do paciente : D28 último dia de seguimento				
Número de estudo : _____ Número de identificação do paciente :_____ Data de consulta : _____/_____/_____				
Estado clínico				
Presença de sinais de perigo ou sinais de paludismo grave ou complicado? ☐ Sim ☐ Não Se sim, realizar uma gota espessa. Temperatura : ºC ☐ Axilar				
Gota espessa para o cálculo da densidade parasitária de *P. falciparum*				
Número médio de formas assexuadas de *P. falciparum* (/µl) : _____ Presença de gametócitos de *P. falciparum* ? ☐ Sim ☐ Não Estão presentes outras espécies juntamente com o *P. falciparum (infecção mista)*? ☐ Sim ☐ Não Se Sim, quais são as espécies ? ☐ *P. vivax* ☐ *P. ovale* ☐ *P. malariae*				
Foi feita a colheita de sangue para o PCR ? ☐ Sim ☐ Não				
Manifestações adversas				
Aparecimento de uma manifestação adversa? ☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, especificar qual:_____ É uma manifestação adversa grave? ☐ Sim ☐ Não. Se sim, informar ao CNE.				
Médicamentos administrados				
Nome do ou dos antipalúdicos	Hora da toma (hora e minuto)	Número de comprimidos	O paciente vomitou ?	Hora dos vómitos (hora e minuto)
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	
Nome de outros medicamentos				
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____
_____	____/____	_____	Sim ☐ Não ☐	____/____

Processo **individual du paciente : último dis do seguimento (D28)**
Avaliação global
Resultados: ☐ Resposta clínica e parasitológica adequada ☐ Fracasso precoce ☐ Insucesso Clínico tardio ☐ Fracasso parasitológico tardio ☐ Paciente perdido de vista ☐ Paciente excluído do estudo
Resultados se são produzidos diariamente: (par exemple 1, 2, 3, 7, 14)
PCR : ☐ Recrudescencia do *P. falciparum* ☐ Reinfecção pelo *P. falciparum* ☐ Outras espécies ☐ Outras espécies juntamente com recrudescência de *P. falciparum* ☐ Outras espécies juntamente com reinfecção por *P. falciparum* ☐ Desconhecido
Resultadoscorrigidos por PCR: ☐ Resposta clínica e parasitológica adequada ☐ Fracasso precoce ☐ Insucesso Clínico tardio ☐ Fracasso parasitológico tardio ☐ Paciente perdido de vista ☐ Paciente excluído do estudo
Motivo de exclusão : _____ _____
Outras observações : _____ _____

ANNEXE 5 : FICHE DE SUIVI DU PATIENT

República Democrática de **São Tomé e Príncipe**

(Unidade – Disciplina – Trabalho)

Ministério da Saúde

Centro Nacional de Endemias

Programa Nacional de Luta Contra o Paludismo

A eficácia e segurança do artésunate-amodiaquine e artémether-luméfantrina em São Tome

N° de identificação do paciente ***ST/____ /___/____***

Cento de inclusão (Centro de Saúde) :……..

Nome e apelido do paciente……..Idade……Vulgo……

Nome e apelido do pai…… Vulgo ……..

Nome e apelido da mãe ……Vulgo……

Endereço: rua ……N°… Bairro ……..

N° Tel. pai ……..Tel. mãe : ……

Ponto de referência……

Dia	***Data***	***Actividades***			
		Temp. Axial. (°C)	*Tratamento*	*GE*	*P. filtro*
D 1					
D 2					
D 3					
D 7					
D 14					
D 21					
D 28					

SFF: *Se tiver febre alta fora do horário do funcionamento do centro de saúde ou fora dos dias das visitas indicada acima, você é fortemente encorajado a entrar em contato com*

Dr_____pelo telef_____:; Enf_____ pelo telef_____

ANNEXE 6 : DEFINITION DU PALUDISME A P. FALCIPARUM GRAVE

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),
- Hyper-lactatémie (acide lactique veineux > 5 mmol/l),
- Hyper-parasitémie (> 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

ANNEXE 7 – CLASSIFICATION DES RESULTATS DU TRAITEMENT

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 chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ;
- Présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 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 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, 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.

ANNEXE 8 : AUTORISATION DU MINISTERE DE LA SANTE

AFRO- EMORANDUM

To: RINGWALD, Pascal Date 15/06/2016 Coordinator,

From: Dr Rene ZITSAMELE-CODDY
Représentant OMS STP HQ/HTM/GMP/DER

Attention: BASIMIKE, Mulenda

Our ref: GWR/STPâ?/16 AF/RGO/CDS/CDU

Your ref:

Originator: NPO/HIV SUBJECT: Considérations éthiques de l'étude de l'efficacité et innocuité des associations médicamenteuses de l'artésunate-amodiaquine et de l'artémether-luméfantrine pour le traitement du paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué dans les unités de santé des districts de Agua Grande et Lobata à Sao Tome, Sao Tomé et Principe

---

Reference est faite au sujet ci-dessus mentionné.

Nous vous prions de trouver ci-joint la lettre officielle de la Ministre de la Santé informant de la situation provisoire de non opérationnalité du comité d'éthique national et que le rôle sera joué pour le but du présent étude par le Ministère. La lettre informe aussi que le protocole a été analysé et qu'il considère ne pas avoir des problèmes éthiques. Pour ce que précède le ministère donne son accord pour la soumission du protocole au Comité de l'Ethique de l'OMS.

Meilleures salutations.

Av Kwame Nkrumah/ Av das Naçôes Unidas . C .P. 287.Sâ0 Tomé TELEPHONE (237) 222 957 - FAX (239) 221 766

REPÚBLICA DEMOCRÁTIC DE SÃO TOMÉ E PRÍNCIPE
(Unidade — Disciplina - Trabalho)
Ministério da
Saúde Gabinete
da Ministra

Exmo Senhor
Representante da OMS em São Tomé e Príncipe São Tome

NIREP: 30 Proc.nº.24/GMS/16
São Tomé: 15/06/16
S. Tomé

Assunto: CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO DE EFICÁCIA E INOCUIDADE DAS ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE ARTÉSUNATO-AMODIAQUINA

Apraz —me, em primeiro lugar, apresentar a Vossa Excelência os meus respeitosos cumprimentos

Para os devidos efeitos, o Ministério da Saúde informa a OMS que, face a situação provisória de falta de operacionalidade do Comité Nacional de Ética e no interesse de saúde pública, este papel passará a ser assumido pelo próprio ministério por um período de um ano.

Assim, tendo analisado o protocolo do estudo de eficácia e inocuidade das associações medicamentosas de artésunato-amodiaquina e de artémetherluméfantrina para o tratamento do paludismo por Plasmodium Falciparum não complicado nas unidades de saúde dos distritos de Agua Grande e Lobata em São Tomé, São Tome e Príncipe, considera que não existem problemas éticos na sua implementação pelo que autoriza a submissão do mesmo á Comité de Ética da OMS.

O Ministério da Saúde aproveita a oportunidade para agradecer á OMS toda a colaboração nos diferentes domínios da luta contra o paludismo e sua contribuição no desafio de um São Tome e Príncipe livre do paludismo.

A Ministra

Atenciosamente

Maria de Jesus Trovoada dos Santos
Rua Patrice Lumumba, 433 - C.P.23-S-Tomé -
Telef.2241200 - Fax:2221306
E-mail: saudestp@hotmai/.com

O.M.S. - S.T.P.
ENTR 15-06-16
EXCAM | RUB. | DATA
21306