



**PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD :**

**Collecte des EI & EIGs et des issues des grossesses (Spécifique à AvecNet)**

**Détails de la POS :**

<b>Version:</b> 1.0 française La version française est définitive	<b>Date d'entrée en vigueur:</b>	May 2014
<b>Auteur(s):</b> Alphonse Ouédraogo <b>Titre:</b> Dr	<i>Signature</i>	<i>Date</i>
		24/06/14
<b>Revue par :</b> Sagnon N'Falé, Margaret Pinder. <b>Titre:</b> Dr	<i>Signature</i>	<i>Date</i>
		24/06/14
	<i>M. Pinder</i>	24/06/14
<b>Approuvé par :</b> Alfred B Tiono <b>Titre:</b> Dr	<i>Signature</i>	<i>Date</i>
		24/06/14
<b>Prochaine date de revue :</b>	May 2015	
<b>Changements de la présente revue:</b> Non applicable – nouvelle version		
<b>Lieu :</b>	Copie originale : Alphonse Ouédraogo / Study File Copies: Sagnon N'Falé / Equipes mobiles Version électronique: Margaret Pinder/ Steve Lindsay / Study File	
<b>Confidentiel, copie non autorisée prohibée</b>		

**Revue de l'historique:**

<b>Première date de vigueur :</b>	May 2014			
<b>Revu le :</b>				
<b>Mise à jour oui/non:</b>				

## 1. DEFINITIONS ET ABBREVIATIONS

AvecNet	AvecNet est un consortium de chercheurs africains et européens engagés à s'assurer de la continuité de la lutte contre le vecteur du paludisme en Afrique et est un projet financé par l'UE dirigé par le Professeur Hilary Ranson, Liverpool School Tropical Medicine
AvecNet	AvecNet est aussi utilisé comme titre abrégé de l'essai intitulé "Evaluation de l'impact de l'addition de la pyriproxifène, un mimétique d'une hormone de l'insecte jeune, aux Moustiquaires Imprégnées d'Insecticides à Longue Durée d'Action: Quelle protection additionnelle à celle que confère les bonnes pratiques actuelles contre les épisodes cliniques de paludisme. Un essai clinique randomisé en grappe à schéma « cunéiforme» à deux bras au Burkina Faso.", financé par le projet AvecNet sous son WP6.
CNRFP	Centre National de Recherche et Formation sur le Paludisme, Burkina Faso
CSPS	Centre de Santé et de Promotion Sociale
DSS	Système de surveillance démographique
EI	Événement Indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
MILDA	Moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée
MILDA-PPF	Moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée associées au pyriproxifène et au perméthrine
PI	Principal Investigateur
POS	Procédure Opératoire Standard

## 2. CONTEXTE

Cette procédure s'applique à l'étude « Evaluation de l'impact de l'addition de la pyriproxifène, un mimétique d'une hormone de l'insecte jeune, aux moustiquaires insecticides à longue durée d'action: Quelle protection additionnelle à celle que confère les bonnes pratiques actuelles contre les épisodes cliniques de paludisme. Un essai clinique randomisé en grappes à schéma « cunéiforme» à deux bras au Burkina Faso ». conduite par le CNRFP sous la promotion de l'Université de Durham (DU).

Un événement indésirable lié à une des moustiquaires soit hautement improbable. Néanmoins pour documenter l'innocuité de l'utilisation de ces outils dans un contexte communautaire, nous allons enregistrer les événements indésirables (EI) et les événements indésirables graves (EIG) chez les enfants de l'étude.

## 3. LEGISLATION ET REGLEMENTATION APPLICABLE

ICH E6: Bonnes pratiques cliniques

([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf))

CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subject  
[http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf)

#### **4. CHAMP D'APPLICATION**

Cette procédure implique les investigateurs, le responsable de la gestion des données, le responsable des archives sont chargés de superviser et mettre en œuvre la présente procédure.

#### **5. RESPONSABILITES**

L'investigateur, les agents de santé et les équipes mobiles assument la responsabilité de la collecte des EIs, de la collecte et déclaration des EIGs. Les EIs seront enregistrés pour les enfants qui se présentent spontanément aux formations sanitaires pour la détection passive des cas à travers l'examen physique, des examens de laboratoire ou d'autres évaluations durant tout contact avec le participant. Ils seront également enregistrés aux cours des enquêtes mensuelles ou transversales .

Lorsqu'ils sont considérés comme graves, ils doivent être signalés à l'investigateur principal. Ce dernier devra le notifier au sponsor dans les meilleurs délais.

#### **6. SANTE & SECURITE**

Il faudra exercer la prudence lors de la manutention des charges lourdes

#### **7. DEFINITIONS**

Événement indésirable: défini comme l'apparition ou l'aggravation d'un signe indésirable, un symptôme ou problème médical survenant après le début de l'utilisation de chaque type de moustiquaire, même si l'événement est considéré comme sans rapport avec l'utilisation des moustiquaires. Les conditions médicales ou des maladies présentes avant l'utilisation de ces moustiquaires ne seront considérées comme événement indésirables que si elles s'aggravent après l'utilisation des moustiquaires. Les valeurs de laboratoire anormales seront considérées comme événement indésirables que si elles s'accompagnent des signes cliniques ou des symptômes qui sont considérés comme cliniquement significative, ou si elles nécessitent une thérapie.

Les événements indésirables seront recueillis pendant les 6 mois suivant l'installation des moustiquaires.

Événement indésirable grave : se définit comme étant l'apparition de tout événement médical fâcheux à n'importe quelle dose d'un produit pouvant :

- Conduire à la mort
- Entraîner une menace vitale,
- Entraîner une hospitalisation ou une prolongation d'une hospitalisation,
- Entraîner la persistance significative d'une infirmité/incapacité,
- Entraîner une anomalie congénitale/défaut à terme.

Déclaration d'événements indésirables graves : c'est la notification immédiate (dans les 24h suivant la connaissance de la survenue de l'évènement) par mail sur des formulaires appropriés, de la survenue d'EIGs au sponsor et à l'autorité de régulation.

#### **8. PROCEDURES**

##### **8.1. LES EIS**

Tous les événements indésirables comme des éruptions cutanées, les problèmes respiratoires, les larmoiments des yeux, etc seront enregistrés sur le formulaire des

événements indésirables avec le grade de sévérité (légère, modérée ou sévère); chaque grade est décrite ci-dessous

- Grade 1 (léger): prise de conscience d'un symptôme, mais le symptôme est bien toléré et ne provoque pas ou provoque peu d'interférences avec les activités habituelles.
- Grade 2 (modéré): inconfort suffisant pour provoquer un minimum d'interférences perturbant les activités habituelles.
- Grade 3 (sévère): invalidante; symptômes causant une incapacité à effectuer les activités habituelles; exige une absence ou un repos au lit

Il sera également enregistré la relation avec le médicament à l'étude (suspect/non suspect) et la durée (dates de début et de fin ou si se poursuivant à l'examen final).

Les événements indésirables seront recueillis pendant les 6 mois suivant l'installation des moustiquaires.

## **8.2.RAPPORT D'EIG**

### **8.2.1. PERIODE DE DECLARATION**

Les événements indésirables graves (EIG) seront recueillis dans la population d'étude durant toute la durée de l'étude. Ainsi cela concernera tous les EIGs se produisant après la signature du consentement éclairé pour le suivi de la détection passive jusqu'à la visite finale de suivi de ce dernier c'est à dire l'enquête transversale de Novembre 2015.

### **8.2.2. NOTIFICATION DU CSPS AUX INVESTIGATEURS**

Lorsqu'un agent de santé dans son exercice quotidien constate un EI répondant au critère d'EIG; ou lorsqu'il apprend d'un enquêteur de terrain qu'un sujet de l'étude a été victime d'un EIG, il devrait :

- Appeler au téléphone **immédiatement** (24h/24 et 7J/7) le PI/investigateur pour le notifier. (le nom et le numéro des investigateurs seront affichés au niveau des CSPS)
- Pour les décès le PI/investigateur enverra l'équipe de l'autopsie verbale au domicile pour remplir la fiche

Un investigateur passera dans les 12H pour discuter de l'EIG et valider le remplissage (évaluer le lien entre l'EI et le traitement d'expérimentation) du formulaire de l'EIG avec l'agent de santé. Il collectera également le formulaire

Par la suite l'agent de santé devra remplir toutes les 48 heures un formulaire de suivi de l'EIG jusqu'à la fin de l'EIG.

### **8.2.3. NOTIFICATION DES INVESTIGATEURS AU SPONSOR**

Dès lors que le PI/investigateur a été informé de la survenue de l'EIG, il devra :

- Se rendre dans les 12 heures au CSPS pour valider (évaluer le lien entre l'EIG et le produit en investigation) et collecter le formulaire d'EIG
- Envoyer le formulaire (dans un **délai de 24 heures** à partir de la réception de l'information par l'investigateur) dûment complété et signé au responsable du Comité de surveillance de la sécurité des données d'essai dans les 24H suivant le moment où il a été informé aux adresses ci-dessous :

#### **Contacts de l'étude pour la notification des EIGs au sponsor**

**Nom et adresse:** Dr Colette Smith, University College London, Gower St, London, WC1E 6BT, UK

Tel: +44(0) 20 7830 2859

Mobile phone: +44 (0) 7984 010115

Email : [c.smith@ucl.ac.uk](mailto:c.smith@ucl.ac.uk)

**Tous les EIGs doivent être adressés en copie à :**

**Nom, adresse:** Prof S.W. Lindsay. School of Biological and Biomedical Sciences, Durham University, South Road, Durham, DH1 3LE , UK

Tel: +44 (0) 191 33 41291

Mobile phone: +44 (0) 758 32 06538

Email : [s.w.lindsay@durham.ac.uk](mailto:s.w.lindsay@durham.ac.uk)

En plus de ces contacts officiels pour la notification, les personnes suivantes devraient être en copie pour toute notification :

Nom et Prenom	Rôle dans l'étude	Adresse E-mail
Dr Alfred B. Tiono	PI	t.alfred@fasonet.bf
Dr Sagnon N'Falé	Coordonnateur	n.fale.cnlp@fasonet.bf
Dr Alphonse Ouédraogo	Coordonnateur clinique	aouedraogo.cnrfp@fasonet.bf
Dr Margaret Pinder	Investigateur	mpinder@mrc.gm
Dr Isidore Traoré	Moniteur de l'étude	el_daoudi@yahoo.fr
Dr Daouda Ouattara	Médecin de l'étude	tiandio2002@yahoo.fr
Mlle Lydia Dabré	Assistante de Recherche Clinique	lydia.dabre.cnrfp@fasonet.bf

- Ranger la copie originale du formulaire de rapport des EIG et l'accusé de réception du mail dans le fichier de l'investigateur.

L'information de suivi est envoyée à la même adresse en utilisant un nouveau formulaire de rapport des EIG déclarant qu'il s'agit d'un suivi du premier rapport et en indiquant la date du rapport original. L'information de suivi doit indiquer si l'événement a été résolu ou persiste, si et comment il a été traité.

#### 8.2.4. NOTIFICATION AUX ORGANES REGLEMENTAIRES

Conformément aux exigences locales, les EIGs seront notifiées à la Direction Générale de l Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DGPML) s'ils répondent aux critères selon le tableau ci-dessous :

Type d'EIG	Délais de notification	Contact details de notification
<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sept (07) jours si l'événement entraîne une menace vitale ou est fatal</li> <li>Quinze (15) jours pour les autres SUSARs</li> </ul>	<a href="mailto:Pharmacovigilance.burkina@sante.gov.bf">Pharmacovigilance.burkina@sante.gov.bf</a> <a href="mailto:Franck.zongo@gmail.com">Franck.zongo@gmail.com</a> Arsene.ouedraogo@gmail.com
<ul style="list-style-type: none"> <li>EIG attend avec une issue inattendue</li> <li>EIG attend avec une incidence inattendue</li> <li>EIG lié aux procédures de l'étude</li> <li>Absence d'efficacité pour les patients de l'étude pour une maladie entraînant une menace du pronostic vital</li> <li>Nouvelles données pré cliniques</li> </ul>	Quinze (15) jours	<a href="mailto:Pharmacovigilance.burkina@sante.gov.bf">Pharmacovigilance.burkina@sante.gov.bf</a> <a href="mailto:Franck.zongo@gmail.com">Franck.zongo@gmail.com</a> Arsene.ouedraogo@gmail.com
<ul style="list-style-type: none"> <li>EIGs attendus</li> <li>EIs non sérieux et non attendus</li> <li>EIs non liés au produit d'investigation</li> </ul>		Rapport annuel de Sécurité

### **8.3.RAPPORT DES GROSSESSES**

#### **8.3.1. PERIODE DE DECLARATION**

Pour toutes les grossesses survenant pendant la durée de l'étude, l'issue sera documentée et notifiée au sponsor.

#### **8.3.2. RECENSEMENT DES GROSSESSES**

- Vérifier le registre de consultations prénatales de la maternité du CSPS chaque mois
- Recenser dans la fiche d'identification des grossesses toutes les nouvelles consultations prénatales. Les données incluront le numéro DSS de la femme enceinte, la date de visite à la maternité, le village d'origine.
- Transmettre la fiche remplie au médecin de l'étude

#### **8.3.3. COLLECTE DES DONNEES SUR L'ISSUE DE LA GROSSESSE**

- Vérifier le registre des accouchements de la maternité du CSPS chaque mois
- Recenser dans la fiche d'identification des accouchements ou avortements. Les données incluront le Numéro DSS de la femme, la date de l'accouchement, l'état du nouveau-né. (absence de malformations, ou complications maternelles/nouveau né)
- Transmettre la fiche remplie au médecin de l'étude

Pour toutes les grossesses enregistrées où l'issue est inconnue, le médecin de l'étude organisera une visite à domicile pour documenter l'issue.

#### **8.3.4. NOTIFICATION AU SPONSOR DE L'ETUDE**

Le coordonnateur de recherche clinique fera une revue régulière des données en provenance des maternités pour produire une tabulation des grossesses enregistrées et de leur issue et ainsi reporter ces données au PI local et au Directeur de l'étude



## Annexe 1 : Fiche de Notification des Evénements Indésirables Graves



### EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE/SERIOUS ADVERSE EVENTS FORM

<b>Investigateur Principal</b>		<b>Numéro de l'étude</b>	
<b>Numéro DSS du sujet</b>		<b>Initials du Subject</b>	_ _ _
<b>Date</b>	_ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _	<b>Type Rapport</b>	<input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up n° __

DEMOGRAPHIE / DEMOGRAPHIC DATA	
Date de naissance ( <i>Date of birth</i> )	Age
_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _	_ _
DD MM YYYY	Years
Sexe/ (Gender)	<input type="checkbox"/> Masculin/male <input type="checkbox"/> Féminin/female

CRITERE DE GRAVITE / REASON FOR CONSIDERING THIS IS A SERIOUS AE	
<input type="checkbox"/> MORT/ <i>Death</i>	
<input type="checkbox"/> ENGAGE LE PRONOSTIC VITAL/ <i>Life threatening</i>	
<input type="checkbox"/> INVALIDITE/ <i>Disability</i>	
<input type="checkbox"/> HOSPITALISATION => Date of admission:	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _
<i>hospitalisation</i>	DD MM YYYY
<input type="checkbox"/> PROLONGATION D'HOSPITALISATION/ <i>Hospitalization prolonged</i>	
<input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITALE/ <i>Congenital Anomaly/Birth defect</i>	
<input type="checkbox"/> EVENEMENT MEDICAL IMPORTANT/ <i>Important Medical Event</i>	

HISTOIRE DE LA MALADIE / MEDICAL HISTORY



<b>DIAGNOSTIC</b> / <i>DIAGNOSTIC (ou signes et symptôme si non connu)</i>
Date debut/Start:         /         /   2   0   1         Date de fin/End:         /         /   2   0   1

Severité/Severity	Relation/Relationship to Study Product	Evolution/Outcome of Event:	Action prise/Action taken
<input type="checkbox"/> <b>Léger/Mild, Grade 1</b> <input type="checkbox"/> <b>Modérée/Moderate, Grade 2</b> <input type="checkbox"/> <b>Sévère/Severe, Grade 3</b>	<input type="checkbox"/> <b>Lié/Related</b> <input type="checkbox"/> <b>Non lié/Not Related</b>	<input type="checkbox"/> <b>En cours/Ongoing</b> <input type="checkbox"/> <b>Résolu/Resolved</b> <input type="checkbox"/> <b>Résolu avec séquelle</b> <i>/Resolved with sequelae</i> <input type="checkbox"/> <b>Décès/ Death</b> <input type="checkbox"/> <b>Inconnu/Unknown</b>	<input type="checkbox"/> <b>Aucune/None</b> <input type="checkbox"/> <b>Medicament/ medication</b> <input type="checkbox"/> <b>Investigation/evaluation</b> <input type="checkbox"/> <b>Hospitalisation/hospitalisation</b> <input type="checkbox"/> <b>Autre/Other, Specify</b> _____

<b>MEDICAMENT CONCOMITANT / CONCOMITANT MEDICATION</b>						
Drug	Indication	Dose	Units	Route	Date started (dd/mm/yy)	Date ended (dd/mm/yy)

<b>EXAMEN DE LABORATOIRE/RELEVANT LAB DATA</b>				
Test	Date (dd/mm/yy)	Value	Units	Normal Range

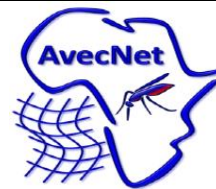
REPORTED BY \_\_\_\_\_ (Print name) \_\_\_\_\_ (Signature)

Date: | | | | / | | | | / | | | | | | | |

DD MM YYYY



**Annexe 2 : Fiche de collecte des Evènements Indésirables non graves**



**EVENEMENT INDESIRABLE NON GRAVE/ NON SERIOUS ADVERSE EVENTS FORM**

<b>Numéro de l'étude (le cas échéant)</b>			
<b>Numéro DSS du sujet</b>		<b>Initials du Subject</b>	_ _ _ _
<b>Date</b>	_ _ _ / _ _ _ / _2_ _0_ _1_ _ _		

**DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC (ou signes et symptôme si non connu)**

---

Date debut/Start: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_2\_|\_0\_|\_1\_|\_|\_| | Date de fin/End: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_2\_|\_0\_|\_1\_|\_|\_|

Severité/Severity	Relation/Relationship to Study Product	Evolution/Outcome of Event:	Action prise/Action taken
<input type="checkbox"/> Leger/Mild, Grade 1 <input type="checkbox"/> Modérée/Moderate, Grade 2 <input type="checkbox"/> Sévère/Severe, Grade 3	<input type="checkbox"/> Lié/Related <input type="checkbox"/> Non lié/Not Related	<input type="checkbox"/> En cours/Ongoing <input type="checkbox"/> Résolu/Resolved <input type="checkbox"/> Résolu avec séquelle /Resolved with sequelae <input type="checkbox"/> Décès/ Death <input type="checkbox"/> Inconnu/Unknown	<input type="checkbox"/> Aucune/None <input type="checkbox"/> Médicament/ medication <input type="checkbox"/> Investigation/evaluation <input type="checkbox"/> Hospitalisation/hospitalisation <input type="checkbox"/> Autre/Other, Specify _____

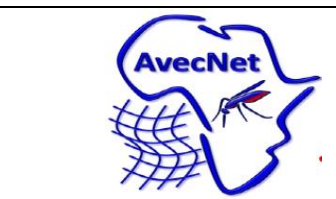
L'événement est-il grave Oui  (remplir la fiche de notification des EIGs) Non

MÉDICAMENT CONCOMITANT / CONCOMITANT MEDICATION						
Médicament	Indication	Dose	Units	Route	Date de début (dd/mm/yy)	Date de fin (dd/mm/yy)

EXAMEN DE LABORATOIRE/RELEVANT LAB DATA				
Test	Date (dd/mm/yy)	Value	Units	Normal Range



### Annexe 3 : Fiche de collecte des cas de grossesse et naissances



## FORMULAIRE DE RECENSEMENT DES GROSSESSES ET NAISSANCES

<b>Investigateur Principal</b>		<b>Univil</b>	
<b>Numéro du sujet</b>		<b>Initials du Subject</b>	_ _ _ _
<b>Date</b>	_ _ _ / _ _ _ / _2_ _0_ _1_ _ _	<b>Type de Rapport</b>	<input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up

### FORMULAIRE D'ENREGISTREMENT DE LA GROSSESSE

Date de naissance (*Date of birth*)  
 |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|  
 JJ MM AAAA      Age      |\_|\_|\_| années

Date des dernières règles  
 |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|  
 JJ MM AAAA      Date d'accouchement attendu  
 |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|  
 JJ MM AAAA

### INFORMATIONS SUR L'ISSUE DE LA GROSSESSE

**Accouchement**  
 Normal     Forceps/Ventouse     Césarienne  
 Complications maternelles: \_\_\_\_\_

**Avortement**  
 Thérapeutique     Planifié     Spontané  
 Date de l'accouchement/avortement  
 |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|  
 DD MM YYYY

### INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE

Normal     Anormal     Mort-né  
 Sexe: M  F   
 Taille: \_\_\_\_\_ Cms    Poids de naissance: \_\_\_\_\_ Kg  
 Thérapeutique     Planifié     Spontané

### EVALUATION DE L'ISSUE DE LA GROSSESSE

### CRITERES DE GRAVITE

- Non grave
- Menace du Pronostic vital
- Décès maternel      Date du décès    |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Invalidité persistante
- Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation
- Anomalie congénitale
- Evènement médical important
- Mort-Né/Nouveau-Né décédé      Date du décès    |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

### CAUSALITE

Y'a-t-il un lien de causalité entre l'issue de la grossesse et le produit en investigation?

- Lien de causalité       Aucun lien de causalité

Rapporté par \_\_\_\_\_ (Print name) \_\_\_\_\_ (Signature)

Date:    |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
          JJ        MM        AAAA