



Essai Antifibrinolytique Maternel Mondial

Traitement de l'hémorragie postpartum par l'acide tranéxamique: essai randomisé international, contrôlé en double insu contre placebo

PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE

Numéro de protocole: ISRCTN76912190

	NUMERO	DATE
VERSION FINALE	Version 1.0	11 Mai 2009
AMENDEMENT 1	Version 1.1	31 janvier 2014



RÉSUMÉ

TITRE COMPLET DE L'ESSAI:	Traitement de l'hémorragie de la délivrance par l'acide tranexamique : un essai international, randomisé en double insu et contrôlé par placebo		
TITRE COURT:	WORLD MATERNAL ANTIFIBRINOLYTIC TRIAL		
ACRONYME DE L'ESSAI:	L'ESSAI WOMAN		
NUMÉRO DU PROTOCOLE:	ISRCTN76912190		
NUMÉRO EUDRACT:	2008-008441-38	N° D'ENREGISTREMENT DE L'ESSAI À CLINICALTRIALS.GOV:	NCT00872469
<p>CONTEXTE: Chaque année dans le monde, quelque 530 000 meurent de complications liées à la grossesse ou l'accouchement. Presque tous ces décès (99 %) sont recensés dans des pays à revenus faibles et moyens. L'hémorragie obstétricale, essentiellement du post-partum, en est la principale cause, représentant de un quart à un tiers des cas. Chaque année, 14 millions de mères environ développent une hémorragie de la délivrance (HD). Son issue est fatale dans approximativement 2 % des cas, et le décès survient dans les 2 à 4 heures qui suivent l'installation de cette grave complication. L'hémorragie obstétricale est également une cause importante de mortalité maternelle dans les pays à revenus élevés, où elle rend compte de 13 % environ des décès maternels. Dans le cadre chirurgical, des agents antifibrinolytiques sont communément administrés par voie systémique pour empêcher la dissolution des caillots (fibrinolyse) et réduire ainsi les pertes de sang peropératoires. Une analyse systématique des essais contrôlés randomisés qui utilisent des agents antifibrinolytiques chez des patients de chirurgie a permis d'identifier 211 études portant au total sur 20 781 participants. Les résultats de cette analyse ont indiqué que l'acide tranexamique (TXA) est associé à une réduction de 39 % du risque relatif de transfusion sanguine (RR : 0,61, IC à 95 % : 0,54 - 0,69). Une diminution de 1,1 unité du volume transfusé a également été rapportée avec le TXA (IC à 95 % : 0,64 - 1,59), ainsi qu'une baisse du taux de réinterventions pour hémorragie (RR : 0,67, IC à 95 % : 0,41 - 1,09). Rien n'indique que le risque d'événements thrombotiques est accru.</p> <p>Le TXA réduit significativement les saignements utérins chez les femmes qui souffrent de ménorragie, et les directives en vigueur au Royaume-Uni « recommandent de l'envisager » en traitement de l'hémorragie réfractaire du post-partum. Toutefois, peu de données fiables dérivées d'essais randomisés sont disponibles à l'heure actuelle sur l'efficacité du TXA dans le traitement de l'HD. Une analyse systématique des essais randomisés utilisant le TXA dans l'HD a permis d'identifier trois études portant au total sur 460 participantes, qui l'ont reçu en prophylaxie. Ces études mettent en évidence une réduction significative des pertes sanguines moyennes du post-partum chez les femmes traitées par le TXA, mais leur qualité est médiocre. Aucune n'utilise un processus de dissimulation efficace des traitements attribués et, même après regroupement des données, les effectifs de ces études sont trop bas pour qu'il soit possible d'évaluer les effets du TXA sur des critères cliniquement importants comme la mortalité, le taux d'hystérectomies et l'incidence d'effets indésirables thrombotiques. Les consignes de traitement de l'HD les plus récemment publiées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) mentionnent que le TXA peut être utilisé en traitement de l'HD quand d'autres modalités ont échoué. Toutefois, l'OMS précise que cette recommandation repose sur des données d'une qualité médiocre et préconise la réalisation d'essais cliniques additionnels sur le TXA dans cette indication.</p>			
<p>OBJECTIF: L'objectif de l'essai WOMAN est de déterminer les effets d'une administration d'acide tranexamique à un stade précoce sur les taux de mortalité, d'hystérectomies et d'autres morbidités (interventions chirurgicales, transfusion sanguine, risque d'événements vasculaires non fatals) chez des femmes chez qui un diagnostic clinique d'hémorragie de la délivrance a été posé. L'essai évaluera également l'utilisation des services médicaux et la sécurité, notamment l'effet thromboembolique, chez les nouveau-nés allaités au sein.</p>			
<p>COMPTE-RENDU DES SUITES DU TRAITEMENT: Les suites du traitement seront documentées 42 jours après la randomisation de la patiente, à son renvoi de l'hôpital dans lequel elle a été recrutée ou à son décès (la première de ces échéances prévalant).</p>			
<p>CRITERE D'EVALUATION PRIMAIRE: Le critère d'évaluation primaire est la proportion de femmes qui meurent ou subissent une hystérectomie. La principale cause du décès sera documentée.</p>			
<p>CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Décès (b) Interventions chirurgicales : y compris hystérectomie, pose de sutures en bretelle ou en cadre (techniques de B-Lynch ou 			

<p>de Cho), embolisation artérielle sélective, laparotomie pour d'autres raisons, extraction manuelle du placenta, tamponnement intra-utérin (méchage ou remplissage de la cavité utérine avec de la gaze, utilisation d'un cathéter à ballon ou de toute autre méthode de tamponnement intra-utérin), ligature artérielle, visant à rétablir l'hémostase</p> <p>(c) Transfusion de sang – nombre d'unités de sang ou de composants sanguins transfusées</p> <p>(d) État de santé mesuré au moyen du questionnaire EQ-5D.</p> <p>(e) Événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, TVP)</p> <p>(f) Autres événements médicaux pertinents</p> <p>(g) Durée du séjour hospitalier/durée du séjour en unité de soins intensifs</p> <p>(h) Recours nécessaire à une ventilation mécanique</p> <p>(i) État du ou des nouveau-né(s) allaité(s) au sein</p> <p>(j) Rentabilité</p>
--

ORGANISATION DE L'ESSAI: Essai de vaste envergure, pragmatique, randomisé en double insu et contrôlé par placebo portant sur 20 000 femmes chez qui un diagnostic clinique d'hémorragie de la délivrance a été posé.

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION/D'EXCLUSION:

φ Toute femme à l'âge adulte légal chez qui un diagnostic clinique d'hémorragie de la délivrance a été posé après un accouchement par voie vaginale ou une opération césarienne. Le diagnostic clinique d'HD peut reposer sur l'un quelconque des critères suivants :

- pertes de sang estimées à > 500 ml après un accouchement par voie vaginale OU
- >1 000 ml après une opération césarienne OU
- pertes de sang suffisantes pour compromettre le statut hémodynamique de la femme

φ Le critère d'éligibilité fondamental est une « incertitude » du médecin responsable devant la décision d'utiliser ou non un agent antifibrinolytique chez une femme donnée qui présente une hémorragie de la délivrance.

- Les femmes chez qui le médecin responsable considère qu'un traitement antifibrinolytique est clairement indiqué ne doivent pas être randomisées.
- Celles chez qui une contre-indication claire à un traitement antifibrinolytique est identifiée ne doivent pas être randomisées.

φ Si le médecin responsable doute fortement que l'administration d'agents antifibrinolytiques est appropriée chez une femme donnée qui présente une HD.

φ Il n'y a pas d'autres critères d'exclusion prédéfinis.

PRODUIT A L'ESSAI, TRAITEMENT DE REFERENCE, DOSE ET MODE D'ADMINISTRATION: Une dose d'acide tranexamique (1 gramme en injection intraveineuse) ou un placebo (chlorure de sodium à 0,9 %) sera administrée aussitôt que possible après la randomisation. Une seconde dose peut être administrée si la spoliation sanguine persiste après 30 minutes ou si les saignements stoppent mais reprennent dans les 24 heures qui suivent la première dose.

CADRE DE LA REALISATION DE L'ESSAI: Cet essai, dont la coordination sera assurée par l'École d'hygiène publique et de médecine tropicale de Londres (Université de Londres), sera mené à l'échelle mondiale dans des hôpitaux de pays de revenus faibles, intermédiaires et élevés. Il est probable que la plupart des patientes seront recrutées dans des pays où les taux de mortalité et morbidité dus à une hémorragie de la délivrance sont élevés.

DUREE DU TRAITEMENT ET DE LA PARTICIPATION A L'ESSAI: La première dose sera administrée immédiatement après la randomisation. Si la situation clinique l'impose, une seconde dose sera administrée 24 heures après la première. Aucun autre traitement à l'essai ne sera utilisé. La participation se terminera au renvoi de la patiente de l'hôpital dans lequel elle a été recrutée, à son décès ou 42 jours après la randomisation, la première de ces échéances prévalant.

EVALUATION DES DONNEES: Les analyses porteront sur les données obtenues chez toutes les patientes randomisées dans l'un des bras de traitement, qu'elles aient ou non terminé ou reçu ce traitement, c.-à-d. en fonction de l'intention de traiter.

PHASE CLINIQUE:	3	DATE PREVUE DU DEBUT DE L'ESSAI:	Mai 2009	
DATE PREVUE DE RECRUTEMENT DE LA DERNIERE PATIENTE	31 mars 2016	DATE PREVUE DU COMPTE-RENDU DES SUITES DU TRAITEMENT DE LA DERNIERE PATIENTE	12 mai 2016	



TABLE DES MATIERES

Sommaire	1
Table des matières	3
1 INTRODUCTION	4
1.1 Pourquoi faire un essai	5
1.2 L'acide tranéxamique et ses effets sur le saignement	5
1.3 Effets secondaires potentiels de l'acide tranéxamique	5
1.4 Objectif	6
2 CONCEPTION DE L'ESSAI	7
2.1 Aperçu: conception pragmatique et principe d'incertitude; randomisation; suivi	7
2.2 Installations	7
2.3 Nombre de patientes: taux d'événement; taille de l'échantillon , taux d'efficacité	7
2.4 Recrutement de co-investigateurs	9
2.5 Eligibilité: critères d'inclusion; critères d'exclusion; grille des critères d'éligibilité	9
2.6 Consentement et considérations éthiques	10
2.7 Randomisation	11
2.8 Traitement	12
2.8.1 Sélection des dosages	12
2.8.2 Fabrication du médicament, processus en insu et fourniture du traitement d'essai	12
2.8.3 Administration du traitement d'essai	13
2.8.4 Autres traitements de l'HPP	13
2.9 Événements indésirables	13
2.10 Levée de l'insu	14
2.11 Mesures des résultats	15
2.12 Rassemblement des données	16
2.13 Surveillance	16
2.14 Clôture de l'essai pour les participants	17
2.15 Analyse	17
3 ORGANISATION ET PARTAGE DES RESPONSABILITES	18
3.1 Sponsorat and gestion de l'essai	18
3.2 Indemnisation	18
3.3 Développement du protocole	18
3.4 Comité de Surveillance des Données indépendant	19
3.5 Comité de Direction de l'Essai	20
3.6 Responsabilité des collaborateurs	20
3.7 Groupe de Gestion de l'Essai & Responsabilité du Centre de Coordination de l'Essai	21
3.8 Comment joindre le CCE en cas d'urgence	21
3.9 Publication & dissémination des résultats	22
3.10 Soutien financier	22
4 LISTE DES ABBREVIATIONS	23
5 REFERENCES	24
6 APPENDICES	26
Appendix 1: Formulaire d'entrée	27
Appendix 2: Formulaire de sortie	29
Appendix 3: Documents spécifiques par pays / localité	31
a. Dépliant d'information destiné aux femmes enceintes et à leur famille	31
b. Aperçu de la procédure de consentement	32
c. Feuille d'information destinée à la femme et à son représentant	33
d. Formulaire de consentement éclairé pour la femme	37
e. Formulaire de consentement éclairé pour le représentant	38



1 INTRODUCTION

Chaque année, environ 530 000 femmes meurent dans le monde de causes liées à la grossesse ou à l'accouchement. La presque totalité (99%) de ces décès concerne des pays à revenu faible ou moyen.¹ L'hémorragie, qui survient généralement au moment du postpartum, cause entre un quart et un tiers des morts obstétriques.²

L'hémorragie postpartum (HPP) est communément définie comme une perte de sang de ≥ 500 mL suite à une délivrance par voie vaginale, ou ≥ 1000 mL suite à une césarienne. Toutefois, ces seuils ne prennent pas en compte l'état de santé pré-existant; or, une perte de sang d'à peine 200 mL peut s'avérer fatale pour une femme souffrant d'anémie ou de maladie cardiaque grave.³

Sur les 14 millions de femmes touchées par la HPP chaque année, environ 2% meurent, le laps de temps moyen entre le début de l'hémorragie et le décès allant de 2 à 4 heures.² Bien que beaucoup des décès dus à la HPP surviennent hors du milieu médical, un nombre considérable survient en milieu hospitalier, où un traitement d'urgence efficace doit pouvoir sauver des vies.^{4,5} L'HPP est également une cause importante de mort de la mère dans les pays à revenu élevé, où elle est responsable d'environ 13% des décès maternels.⁶

L'HPP est aussi une cause de morbidité hospitalière. De nombreuses femmes nécessitent une transfusion de sang, qui peut entraîner une infection virale transmise par voie sanguine. Environ 1% des femmes accouchant spontanément par voie vaginale nécessitent une transfusion, nombre qui s'élève à 5% ou 6% dans le cas des accouchements instrumentaux ou par césarienne.⁷ Le risque d'infection par le sang transfusé est nettement plus important dans les pays où tout le sang transfusable ne fait pas l'objet d'un dépistage systématique.⁸ Dans les pays à revenu élevé, le risque d'infection transmise par la transfusion est bas, mais les réactions indésirables à la transfusion sont courantes.⁹

L'anémie sévère est une conséquence commune de l'HPP, affectant environ 11% des 14 millions de femmes touchées par l'HPP chaque année.¹⁰ Elle peut causer un état de fatigue débilitant, et gravement handicaper la femme dans son travail et les soins apportés à ses enfants.¹¹

Les antifibrinolytiques systémiques sont communément utilisés en chirurgie pour prévenir la destruction des caillots (fibrinolyse) afin de réduire les pertes de sang d'origine chirurgicale. Une revue systématique des essais contrôlés randomisés d'antifibrinolytiques auprès de patientes chirurgicales a identifié 211 essais contrôlés randomisés, concernant 20 781 participants. Les résultats montrent que l'acide tranéxamique (ATx) réduit le risque de transfusion d'un pourcentage relatif de 39% (RR=0.61, 95%CI 0.54 à 0.69). Chez toutes les patientes, l'ATx réduit le volume transfusé de 1,1 unité (95%CI 0.64 à 1.59). L'ATx peut aussi réduire le besoin de réopérer en raison d'un saignement (RR=0.67, 95%CI 0.41 à 1.09). Rien n'indique un risque accru d'événement thrombotique.¹⁸

L'ATx réduit considérablement la perte de sang utérin chez les femmes souffrant de ménorragie ; il est d'ailleurs « recommandé d'envisager son administration » dans le cas d'hémorragie postpartum intraitable au Royaume Uni. ¹⁹ Toutefois, les essais randomisés effectués jusqu'ici n'ont pas produit de résultats suffisamment probants sur l'efficacité de l'ATx dans le traitement de l'HPP. Une revue systématique des essais randomisés sur l'ATx comme traitement de l'HPP a identifié trois essais sur l'utilisation *prophylactique* de l'ATx, concernant en tout 460 participants.²⁰ Malgré une réduction statistiquement significative de la perte de sang moyenne chez les femmes traitées à l'ATx, [réduction moyenne d'environ 100 mL], la qualité des essais restait médiocre. Le principe d'insu dans la distribution des groupes était insuffisamment respecté, et même pris dans leur totalité, les échantillons étaient trop limités pour évaluer les effets de l'ATx sur ces critères d'évaluation, cruciaux sur le plan clinique, que sont la mortalité, l'hystérectomie et les effets secondaires thrombolytiques. Selon les directives les plus récentes émises par l'OMS au sujet du traitement de l'HPP, l'ATx peut être utilisé pour traiter l'HPP en cas d'échec de toute autre méthode, mais, étant donné l'insuffisance des preuves à l'appui de cette recommandation, recommandent la réalisation d'autres essais cliniques sur le traitement de l'HPP par l'ATx.

1.1 POURQUOI FAIRE UN ESSAI

L'essai WOMAN fournira une base scientifique fiable permettant de juger si l'acide tranexamique doit être utilisé pour traiter l'HPP. Si l'ATx réduisait le taux de mortalité parmi les femmes touchées par l'HPP, l'impact au niveau mondial serait considérable. L'Objectif du Millénaire pour le Développement (OMD) comporte l'engagement de réduire le taux de mortalité maternelle de 75% d'ici 2015, soit une baisse de 5,5% par an. Etant donné que l'hémorragie maternelle compte pour plus d'un quart des décès, un traitement efficace de l'HPP contribuerait considérablement à remplir l'engagement de l'OMD visant à la réduction de la mortalité maternelle. L'ATx pourrait en outre réduire le besoin de pratiquer une hystérectomie et le risque d'anémie, et éliminer le besoin de transfusion sanguine. Dans de nombreux pays, le sang est une ressource rare, et le risque d'infection transmise par voie sanguine est réel. Si l'ATx s'avérait efficace en milieu hospitalier, des recherches plus poussées pourraient permettre d'évaluer son utilisation en milieu ouvert, comprenant peut-être son administration par voie orale plutôt qu'intraveineuse.

Les résultats de cet essai seront disséminés par la publication dans des revues médicales académiques, les communications lors de conférences, ainsi qu'une version mise à jour de la revue systématique Cochrane des traitements de l'hémorragie postpartum. L'expérience montre que les hôpitaux participant à des essais polycentriques sont plus enclins à appliquer les résultats.²¹ C'est pourquoi un essai polycentrique international à grande échelle, tel que l'essai WOMAN, est susceptible d'avoir un impact considérable sur la pratique clinique. Le vaste réseau de sites collaborant au projet permettra d'assurer la dissémination des résultats au niveau mondial.

1.2 L'ACIDE TRANEXAMIQUE ET SES EFFETS SUR LE SAIGNEMENT

Au cours du processus hémostatique, la coagulation survient rapidement au niveau de la partie endommagée du vaisseau, par la production d'un filet serré de fibrine ; en même temps, le système fibrinolytique élimine les dépôts de fibrine susceptibles de causer une occlusion vasculaire permanente une fois la réparation vasculaire achevée.²² Les systèmes coagulant et fibrinolytique semblent s'équilibrer de façon dynamique, garantissant le bon état du système vasculaire. L'acide tranexamique est un agent antifibrinolytique puissant, qui agit en bloquant les points d'attache de la lysine sur les molécules de plasminogène, et peut augmenter l'efficacité des mécanismes hémostatiques du patient. La destruction du caillot (fibrinolyse) se trouve donc inhibée, et le risque de saignement excessif ou répété diminue.

Lors de la délivrance, quand le placenta se détache de la paroi utérine, une série de changements physiologiques et hémostatiques contribuent à arrêter le saignement: fortes contractions du myomètre, activité accrue des plaquettes, mobilisation massive de facteurs coagulants et augmentation parallèle de l'activité fibrinolytique.²³ Il existe donc en théorie une bonne raison d'utiliser des fibrinolytiques dans le traitement de l'hémorragie postpartum.^{18,24,25}

1.3 EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE

Puisque l'ATx inhibe la destruction des dépôts de fibrine déjà présents, il pourrait, en théorie, augmenter le risque de thromboembolisme. Toutefois, la revue systématique de l'ATx en chirurgie n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque à partir des événements thromboemboliques observés.¹⁴

Evénements	Effet de l'ATx	
	RR	95% CI
Infarctus du myocarde	0.96	0.48-1.90
AVC	1.25	0.47-3.31
Thrombose veineuse profonde	0.77	0.37-1.61
Insuffisance rénale	0.73	0.16-3.32

Le risque d'événement thromboembolique est plus élevé pendant la grossesse que chez la femme non enceinte. D'après des études basées sur une documentation radiographique, le risque absolu de thrombose veineuse profonde symptomatique au cours de la grossesse se situerait entre 0,5 et 3,0 pour 1 000 femmes.²⁶⁻²⁸ Des études basant leur diagnostic sur des critères objectifs montrent que la thrombose veineuse profonde (TVP) ante-partum est aussi courante que la thrombose veineuse profonde postpartum, la fréquence restant la même sur les trois trimestres.²⁶

D'après une étude d'un échantillon de la population, l'incidence d'événements thromboemboliques peut être estimée à 200 par 100 000 années-femmes.²⁹ La TVP était trois fois plus courante que l'embolie pulmonaire, et les événements thromboemboliques cinq fois plus susceptibles de survenir au cours du post-partum que pendant la grossesse. Cette différence était particulièrement marquée dans le cas de l'embolie pulmonaire, 15 fois plus susceptible de survenir au cours du post-partum que pendant la grossesse. Les événements thromboemboliques seront enregistrés régulièrement dans le cadre du rassemblement de données nécessaire au présent essai.

La concentration d'ATx dans le lait maternel est très faible, environ un centième de sa concentration dans le sang maternel. Une aussi faible concentration est très peu susceptible d'entraîner un effet antifibrinolytique chez le nouveau-né.³⁰ Les effets thromboemboliques sur les bébés nourris au sein seront évalués au cours de l'essai.

L'ATx, qui n'est pas un nouveau médicament, est généralement bien toléré. Les événements indésirables sont rares, et se traduisent généralement par des nausées ou de la diarrhée ou, rarement, par des réactions orthostatiques.¹⁸

1.4 OBJECTIF

L'essai WOMAN trial fournira des preuves fiables sur la capacité de l'agent fibrinolytique qu'est l'acide tranéxamique à réduire les taux de mortalité, d'hystérectomie, et autres états morbides chez la femme présentant un diagnostic clinique d'hémorragie postpartum. Les effets thromboemboliques sur les bébés nourris au sein seront évalués.



CONCEPTION DE L'ESSAI

2.1. APERÇU

Cet essai pragmatique, randomisé, en double insu et contrôlé contre placebo, mesurera les effets de l'administration précoce d'acide tranéxamique sur la mortalité, l'hystérectomie et autres suites. 20 000 femmes adultes présentant un diagnostic clinique d'hémorragie postpartum et remplissant les critères d'éligibilité seront randomisées et recevront soit l'ATx, soit un placebo. Les critères d'éligibilité reposent sur le principe d'incertitude.

Conception pragmatique et principe d'incertitude: La conception pragmatique nous permettra de mesurer l'efficacité réelle du traitement au quotidien. Les critères d'éligibilité reposent sur le principe d'incertitude, approche établie de longue date en matière d'éligibilité pour un essai.³¹ Une patiente peut être admise si, et seulement si, le clinicien responsable est très incertain quant au traitement d'essai approprié pour la femme en question. (voir graphique 1). Une femme ne peut être admise si le clinicien responsable ou la femme elle-même (ou son représentant) sont plus ou moins certains, pour une raison médicale ou autre, qu'un des traitements envisagés serait inapproprié dans ce cas particulier (comparé à une absence de traitement, ou à tout autre traitement susceptible d'être offert à la patiente dans le cadre de l'essai ou en dehors de celui-ci). Le recours au principe d'incertitude devrait permettre à la procédure suivie dans cet essai de se rapprocher de la démarche appropriée suivie dans la pratique médicale normale. Les cliniciens, les femmes et leurs représentants seront suffisamment informés sur le traitement d'essai pour pouvoir prendre des décisions éclairées.

Randomisation: Les femmes éligibles doivent être randomisées, et le traitement d'essai entamé, le plus tôt possible. Le formulaire d'entrée (Appendice 1) servira à évaluer l'éligibilité de la patiente et à rassembler les informations de base. Le pack de traitement portant le numéro suivant, pris dans une boîte de huit packs, devra être choisi. Une fois qu'une patiente a été randomisée, le résultat en milieu hospitalier devra être enregistré, même si le traitement d'essai est interrompu ou n'a pas été administré.

Suivi: Aucun autre test n'est requis pour l'essai mais un bref formulaire de sortie (Appendice 2) doit être rempli en conformité avec le dossier médical six semaines (42 jours) après la randomisation, ou à la sortie de l'hôpital où a été faite la randomisation, ou à la mort de la patiente (selon lequel de ces événements survient en premier). Tout événement défavorable connu de l'investigateur sera rapporté dans les 42 jours qui suivront la randomisation.

2.2. INSTALLATIONS

La nature pragmatique de cet essai permettra le recrutement de femmes auprès d'une vaste gamme d'établissements médicaux. Les hôpitaux et maternités participant à l'essai seront sélectionnés parmi les pays à revenu élevé, moyen et faibles. Les femmes éligibles pourront avoir accouché dans l'établissement participant, ou y avoir été admises après l'accouchement. Aucun nombre maximum de femmes n'a été fixé pour chaque établissement.

2.3. NOMBRE DE PATIENTES

Deux facteurs principaux déterminent le nombre de patientes requis pour un essai : le taux d'événement estimé et le degré d'efficacité du traitement.

Taux d'événement estimé: La littérature et les données relevées dans les rapports dressés par les hôpitaux montrent d'importantes variations au niveau mondial dans le taux de mortalité lié à l'HPP, allant d'environ 0,6% pour le RU à

2,6% pour l'Afrique du Sud et 20% pour certaines parties de l'Afrique. La fréquence des hystérectomies du péripartum varie également, d'environ 0,02% pour le RU à 2% pour le Nigéria et 14% pour le Congo-Brazzaville. Sur cette base, on peut s'attendre à un taux d'événement de référence de 2,5% pour la mortalité et de 2,5% pour l'hystérectomie.

Taille de l'échantillon et taux d'efficacité détectable:

Supposant un groupe de contrôle dont le taux d'événements serait de 2,5% pour la mortalité et de 2,5% pour l'hystérectomie, 1% des femmes mourant après une hystérectomie, une étude effectuée sur 15 000 femmes aurait une puissance de plus de 90% (alpha recto-verso = 5%) de détecter une réduction de 25%, importante au plan clinique, de 4% à 3% pour le critère d'évaluation primaire de mortalité ou d'hystérectomie. Une étude des taux d'événements de référence parmi les hôpitaux prêts à participer montre que des taux d'événements de référence de cet ordre réalistes, et que l'on peut envisager des taux supérieurs. Les essais cliniques CRASH-1 et CRASH-2 suggèrent que les taux estimés de perte au suivi (moins de 1%) n'affecteraient pas de façon significative la puissance de l'étude

Informations complémentaires pour justifier les modifications apportées à la version 1.1

Résumé de l'amendement : En décembre 2013, l'étude a recruté 10 014 femmes, dont 261 sont décédées. Parce que l'effet de l'acide tranexamique sur la mortalité maternelle est d'une importance considérable pour la santé publique, la taille de l'échantillon a été portée de 15 000 à 20 000 pour que l'étude soit suffisamment efficace pour détecter un effet sur ce résultat secondaire d'importance. Cela implique 15 mois supplémentaires de recrutement. Sur cette base, la version 1.0 du Protocole d'étude, en date du 11 mai 2009, a été modifiée comme suit :

- Augmenter la taille de l'échantillon de 15 000 à 20 000
- Date du dernier recrutement de patients : reportée du 31 décembre 2014 au 31 mars 2016
- Date du dernier suivi des patients : reportée du 11 février 2015 au 12 mai 2016

Justification : Si l'administration d'acide tranexamique montrait de manière fiable une réduction de la mortalité et de la morbidité chez les femmes souffrant d'hémorragie post-partum (HPP), ce serait une avancée obstétricale majeure avec la possibilité d'améliorer les conditions de vie de dizaines de milliers de femmes à travers le monde. L'acide tranexamique est peu coûteux, stable à la chaleur et facile à utiliser et peut être rapidement administré si son efficacité était démontrée. Le défi pour la recherche consiste à fournir des preuves fiables de son efficacité et de son innocuité. Bien que la HPP soit l'une des principales causes de mortalité maternelle, le taux de létalité est relativement faible, ce qui signifie que les études de traitements visant à réduire la mortalité maternelle doivent recruter des milliers de patients afin d'être suffisamment efficaces pour détecter une réduction du risque de décès. Le point final primaire dans l'étude FEMME est une combinaison de décès ou d'hystérectomie. L'utilisation d'un point final combiné est justifiée par l'hypothèse que l'effet du traitement de l'étude sur le décès et sur l'hystérectomie est susceptible d'être similaire et que les patients attacheront de l'importance à chacun des composants. En décembre 2013, l'étude a recruté 10 014 femmes (261 d'entre elles sont mortes). Le point final primaire (décès ou hystérectomie) se produit chez environ 6,3 % des femmes recrutées et une étude de 15 000 femmes devrait être suffisamment efficace pour détecter de manière fiable une réduction de 25 % des décès ou de l'hystérectomie.

Bien que l'utilisation d'un critère combiné augmente l'efficacité statistique de l'étude, si les effets du TXA sur la mort et l'hystérectomie ne sont pas similaires, cela pourrait rendre l'interprétation des résultats plus difficile. Si l'étude devait être assez efficace pour détecter une réduction de la mortalité maternelle seule, ce serait un avantage important. Parce que le taux de létalité observé dans l'étude est plus élevé que prévu (3 %), une légère augmentation de la taille de l'échantillon de 15 000 à 20 000 femmes signifiera que l'étude serait (90 %) suffisamment efficace pour détecter une réduction de 25 % de la mortalité maternelle. Sur la base du recrutement actuel, l'augmentation de la taille de l'échantillon de 15 000 à 20 000 femmes impliquera 15 mois supplémentaires de recrutement. Compte tenu de l'importance de la réduction de la mortalité maternelle pour la santé publique mondiale, nous pensons que cet effort supplémentaire est justifié.

2.4. RECRUTEMENT DES CO-INVESTIGATEURS

L'essai vise à recruter des sites collaborateurs dans le monde entier, jusqu'à ce que soit obtenu un échantillon suffisant. Les sites et co-investigateurs seront évalués sur la base du niveau de service obstétrique fourni, et de leur capacité à effectuer l'essai. Avant le début de l'essai, l'investigateur principal sur chaque site devra s'engager à respecter les directives de bonnes pratiques cliniques, ainsi que tous les règlements en vigueur dans le pays. Toutes les autorisations nécessaires en matière d'éthique et de réglementation devront également avoir été obtenues.

2.5. ELIGIBILITE

Tous les soins habituels devront être administrés pour la prévention de l'HPP immédiatement après la délivrance. Un certain degré de saignement après l'accouchement est prévisible. Si, toutefois, le saignement se prolonge et mène à un diagnostic d'HPP, tous les traitements habituels devront être administrés; c'est à ce moment-là qu'est évaluée l'admissibilité de la patiente pour l'essai. Il est important d'envisager l'inclusion dans l'essai le plus tôt possible.

Critères d'inclusion:

Toute femme légalement adulte touchée par l'hémorragie postpartum après délivrance par voie vaginale ou par césarienne; la femme peut avoir accouché à l'hôpital participant, ou y avoir été admise après l'accouchement :

- si le clinicien responsable est suffisamment incertain sur l'opportunité de l'utilisation de l'ATx
- si le consentement a été donné conformément aux procédures en vigueur

Le diagnostic clinique d'HPP peut être basé sur n'importe lequel des facteurs suivants:

- perte de sang estimée après accouchement par voie vaginale > 500 mL OU
- >1000 mL après césarienne OU
- perte de sang suffisamment importante pour mettre en danger le statut hémodynamique de la femme

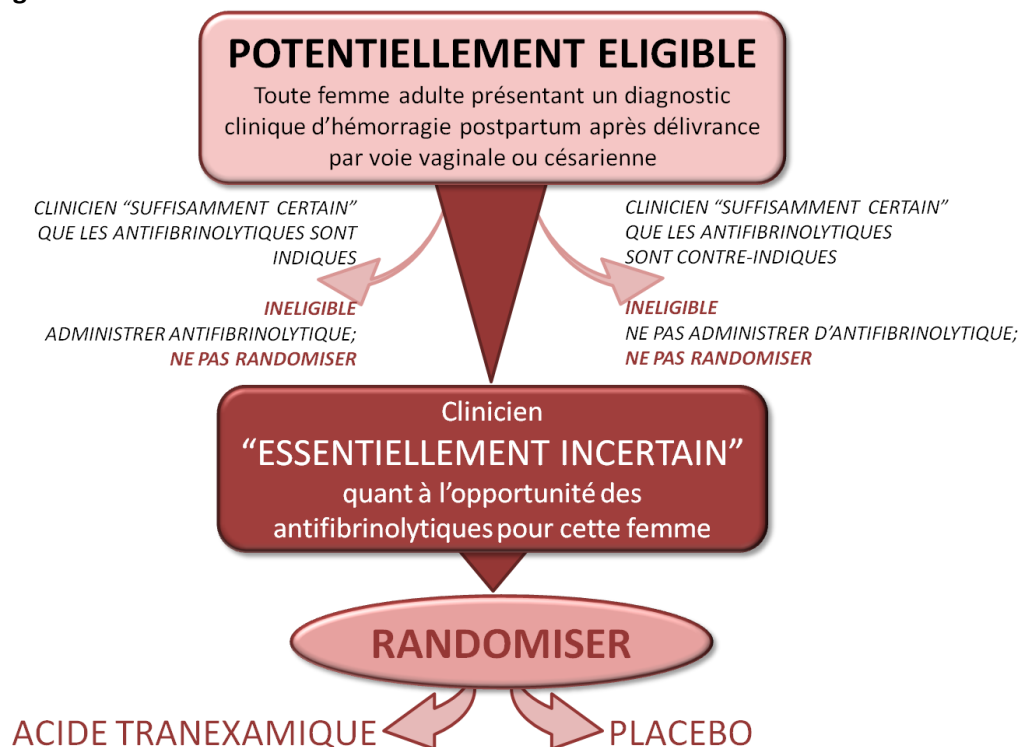
Critères d'exclusion:

- Les femmes pour lesquelles le clinicien responsable estime que l'ATx est clairement indiqué ne doivent pas être randomisées.
- Les femmes pour lesquelles le clinicien responsable estime que l'ATx est clairement contre-indiqué ne doivent pas être randomisées (ex : antécédent thromboembolique au cours de la grossesse).

Le critère d'éligibilité fondamental est l'"incertitude" du clinicien responsable sur l'opportunité de l'utilisation d'un antifibrinolytique chez une femme particulière touchée par l'hémorragie postpartum.

Le résumé des caractéristiques de l'ATx³⁰ ainsi qu'une Brochure Destinée à l'Investigateur seront fournis aux investigateurs afin qu'ils détiennent toutes les informations nécessaires en matière de risque-bénéfice et de bien-fondé de l'essai pour chaque femme.

Graph 1: Eligibilité



2.6. CONSENTEMENT ET CONSIDERATIONS ETHIQUES

Cet essai sera effectué à l'échelle mondiale, et inclura des femmes ayant récemment accouché. L'hémorragie postpartum est une situation d'urgence, et les actes cliniques auront pour objectif l'administration de soins d'urgence. Les femmes éligibles souffrent d'une condition potentiellement mortelle. En outre, leur état physique, mental et émotionnel peut être altéré par la perte de sang, les douleurs du travail ou les médicaments administrés au cours de celui-ci. La procédure de consentement doit donc faire l'objet de la plus grande attention, tenant compte des contraintes réglementaires applicables, de l'adhésion à la CIH-BPC et des clauses de la Déclaration d'Helsinki.

Information fournie d'avance: La plupart des accouchements se déroulent sans complications, et il ne serait pas dans l'intérêt de toutes les parturientes de les inquiéter outre-mesure par des informations détaillées sur cet essai au cours de la période prénatale ou de l'accouchement. Il est d'ailleurs impossible d'identifier à l'avance toutes les femmes qui vont être touchées par l'HPP, et d'obtenir d'avance leur consentement. Un résumé de cette information sera donc, si possible, fourni aux femmes enceintes (Appendice 3a). Le refus éventuel d'être retenue sera documenté dans le dossier médical de la femme, et sa décision respectée.

Si une femme présente un diagnostic d'HPP après la délivrance, une situation d'urgence clinique grave se présente. C'est peu après la délivrance que le risque de mort est le plus élevé. La procédure par laquelle l'information sera fournie et le consentement obtenu dépendra du besoin d'une intervention clinique urgente et de l'état physique, mental et émotionnel de la femme. L'existence d'une personne représentant la femme, et la capacité de cette personne à prendre une décision au nom de la femme, devront également être prises en compte. L'approche adoptée visera à donner à la femme le plus grand pouvoir de décision possible, sans mettre ses jours en danger:

a) La femme est en possession de toutes ses facultés: On abordera la femme avec l'accord du soignant primaire (sage-femme ou médecin) au moment du diagnostic, tenant compte de tout facteur susceptible d'affecter son pouvoir de décision (douleur, niveau altéré de conscience suite aux médicaments, importance de la perte de sang). Une feuille d'information (Appendice 3c) sera fournie, la possibilité de l'essai sera discutée avec elle et un consentement par écrit obtenu (Appendice 3d). Si la femme ne sait ni lire ni écrire, la feuille peut lui être lue; elle peut ensuite signer le

formulaire de consentement par une croix ou une empreinte du pouce. Dans cette éventualité, un témoin NON associé à l'essai devra apposer une signature complète confirmant l'authenticité de l'empreinte.

b) Les facultés mentales de la femme sont diminuées et un Représentant Personnel ou Professionnel est présent:

La femme devra être informée d'une façon qui prend en compte le degré de diminution de ses facultés mentale. Un refus exprimé oralement par la femme devra être respecté, auquel cas elle ne doit pas être incluse.

- a. Si un Représentant Personnel (RPe) connaissant les valeurs et croyances de la femme est disponible, une feuille d'information lui sera fournie. Le RPe devra pouvoir poser des questions, et son consentement par écrit devra être obtenu. Si le RPe ne sait ni lire ni écrire, la feuille peut lui être lue, et le RPe peut signer le formulaire par une croix ou une empreinte du pouce. Dans un tel cas, un témoin NON associé à l'essai devra apposer une signature complète authentifiant l'empreinte.
- b. Si un Représentant Personnel n'est pas disponible et que la femme ne peut donner un consentement éclairé valide, une sage-femme / un médecin / autre membre du personnel présent autorisé à remplir ce rôle (de préférence le soignant primaire s'il ne fait pas partie de l'équipe participant à l'essai) peut donner son consentement en tant que Représentant Professionnel (RPr). Le consentement éclairé donné par un représentant représentera la volonté présumée de la femme.

c) Les facultés mentales de la femme sont diminuées et ni un Représentant Personnel ni un Représentant Professionnel ne sont disponibles:

Si la femme est dans une situation d'urgence clinique et qu'aucun RPe/RPr n'est disponible, l'investigateur et UNE personne indépendante (médecin ou sage-femme) ne participant pas à l'essai peut inscrire la femme pour l'essai en certifiant par écrit dans le dossier médical de celle-ci que :

- La femme souffre d'une hémorragie postpartum potentiellement mortelle;
- La femme ne peut donner son consentement par écrit en raison de son état médical;
- Il n'est pas possible de joindre le RPe/RPr de la femme en temps voulu; et
- Ni la femme ni le RPe/RPr ni aucun membre de la famille n'a informé l'investigateur d'une objection à ce que la femme soit utilisée comme participante à l'essai.

Si la femme est inscrite selon cette procédure de consentement d'urgence, elle, son Rpe ou son RPr doivent être informés de la conduite de l'essai dès que possible, et leur consentement obtenu pour la poursuite de tout acte requis par l'essai. Un résumé de la procédure de consentement figure dans l' Appendice 3b.

Les règles stipulées par les comités d'éthique concernés seront respectées à tout moment.

2.7. RANDOMISATION

Les codes de randomisation seront générés et sécurisés par un consultant statisticien indépendant de Sealed Envelope Ltd (RU). Les codes seront communiqués à Pharmaceuticals Limited (RU), où les packs de traitement devront impérativement être créés conformément à la liste de randomisation. L'éligibilité sera déterminée à partir des informations cliniques de routine, et aucun test spécifique n'est requis pour l'essai. Les femmes éligibles pour l'inclusion devront être randomisées comme réceptrices soit d'un traitement actif (l'acide tranéxamique), soit d'un placebo (chlorure de sodium 0,9%), et le traitement d'essai sera entamé dès que possible.

L'information de référence sera relevée sur le formulaire d'entrée, et le pack suivant par ordre numérique ascendant sera pris dans une boîte de huit packs de traitement. La patiente est considérée comme étant randomisée en vue de l'essai au moment où l'on vérifie que l'ampoule de traitement est intacte. Les données relevées sur le formulaire d'entrée seront envoyées dès que possible au Centre de Coordination de l'Essai. Une fois la patiente randomisée, le résultat devra être obtenu même en cas d'interruption ou de non administration du traitement.

2.8. TRAITEMENT

L'acide tranéxamique sera comparé à un placebo correspondant (chlorure de sodium 0,9%).

2.8.1. SELECTION DES DOSAGES

Les posologies d'ATx pour les essais randomisés de fibrinolytiques en chirurgie varient considérablement. Les doses de charge varient entre 2,5 mg/kg à 100 mg/kg, et les doses d'entretien de 0,25 mg/kg/heure à 4 mg/kg/heure sur des périodes de une à douze heures. Les études examinant l'effet de différentes doses d'acide tranéxamique sur le saignement et le besoin de transfusion ne montrent pas de différence significative entre une dose élevée et une dose basse. Les études réalisées en chirurgie cardiaque indiquent qu'une dose initiale de 10 mg/kg d'ATx, suivie d'une infusion d'1 mg/kg/heure, produit des concentrations de plasma suffisantes pour inhiber la fibrinolyse in vitro. Horrow et al (1995) ont étudié la relation dose-réponse de l'ATx, et en ont conclu que 10 mg/kg, suivis d'1 mg/kg/heure, réduisaient le saignement en chirurgie cardiaque, mais que des doses supérieures n'apportaient pas de bénéfice hémostatique supplémentaire.³² Les essais sur l'emploi de l'ATx dans la prévention de l'hémorragie obstétrique ont utilisé l'ATx à raison d'1 gramme sans complication majeure.²⁰

En cas d'urgence, l'administration d'une dose fixe est plus commode, car il serait difficile de peser les femmes souffrant d'HPP. D'où le choix pour l'essai WOMAN d'une dose fixe d'1 gramme, suivie d'1 gramme si le saignement persiste, ce qui entre dans la fourchette posologique capable, selon les études citées, d'inhiber la fibrinolyse et d'apporter un bénéfice hémostatique. L'expérience en chirurgie prouve que cette dose serait efficace chez les femmes corpulentes (>100 kg) mais sans danger chez les moins corpulentes (<50 kg) ; en effet, la dose/kg estimée que recevrait celles-ci a été appliquée lors d'autres essais, sans effets défavorables majeurs.

2.8.2. FABRICATION DU MEDICAMENT, PROCESSUS EN INSU ET FOURNITURE DU TRAITEMENT D'ESSAI

Le produit actif utilisé pour l'essai (acide tranéxamique sous forme de piqûre de Cyklokapron®) sera acheté au RU où il est librement commercialisé. L'ATx est fabriqué par Pfizer Ltd sous le numéro d'autorisation de mise sur le marché : PL 00032/0314. L'autorisation de mise sur le marché garantit la fabrication et la commercialisation du produit conformément aux règlements de fabrication britanniques.

Le placebo (chlorure de sodium 0,9%) sera fabriqué spécialement par le South Devon Healthcare NHS Trust, Kemmings Close, Paignton, Devon, TQ4 7TW, pour correspondre à l'acide tranéxamique, sous le numéro d'autorisation de mise sur le marché: MS13079 / MA(IMP) 13079.

Les ampoules et l'emballage seront identiques. Le processus en insu et le choix de la Personne Qualifiée pour la dispense à l'étape 1 (PQ) seront effectués par Brecon Pharmaceuticals Limited, Wye Valley Business Park, Hay-on-Wye, Hereford HR3 5PG, sous le numéro d'autorisation de mise sur le marché britannique MIA 11724/MIA IMP 11724. Le processus en insu implique la suppression totale de l'étiquette du fabricant, et son remplacement par l'étiquette d'essai clinique portant le numéro de randomisation du pack. Tout autre texte figurant sur les étiquettes des packs d'ATx et de placebo sera identique dans les deux cas, et conforme aux normes en matière de médicament expérimental. Les packs de traitement contenant l'ATx et le placebo seront placés dans une boîte, en nombre égal et dans un ordre aléatoire, en paquets de 8 (4 ATx: 4 placebo).

Brecon Pharmaceuticals Limited sera chargé de maintenir le Fichier Produit (FP) jusqu'au verrouillage final de la base de données et à la levée de l'insu sur les données de l'essai. Des contrôles de qualité vérifiant le processus en insu seront pratiqués sur un échantillon aléatoire de packs de médicament dispensés par la PQ finale. La

séparation d'acide tranéxamique connu par analyse avec chromatographie en phase liquide (CLHP) sera évaluée et contrastée avec des échantillons aveugles afin de confirmer quelles ampoules contiennent le placebo et le traitement actif. L'insu sera levé sur les ampoules testées pour vérifier l'application correcte du processus.

Le Centre de Coordination de l'Essai (CCE) sera chargé d'obtenir toutes les autorisations nécessaires avant de dispenser le traitement d'essai à chaque établissement.

2.8.3. ADMINISTRATION DU TRAITEMENT D'ESSAI

Chaque pack de traitement contiendra:

- 4 x 500mg ampoules d'acide tranéxamique ou de placebo
- 2 x seringues 10mL et une aiguille 21FG stériles
- Autocollants (à fixer sur les formulaires de données et les dossiers médicaux des patientes)

TRAITEMENT	AMPOULES	DOSE (ACIDE TRANEXAMIQUE OU PLACEBO)	MODE D'EMPLOI
DOSE 1	2	1 gramme	Administrer par piqûre intraveineuse à raison d'environ 1 mL/minute à toutes les patientes randomisées dans les plus brefs délais suivant la randomisation.
DOSE 2	2	1 gramme	Si le saignement persiste au bout de 30 minutes, ou s'arrête et reprend dans les 24 heures suivant la première dose, une deuxième dose peut être administrée par piqûre intraveineuse à raison d'environ 1 mL/minute.

Les piqûres ne doivent pas mélanger le traitement d'essai avec du sang de transfusion, ou des solutions contenant de la pénicilline ou du mannitol.

2.8.4. AUTRES TRAITEMENTS DE L'HPP

Il existe une vaste gamme de traitements de première et de deuxième ligne pour l'hémorragie postpartum. L'essai étant réalisé à l'échelle mondiale, chaque établissement participant devra appliquer ses propres directives cliniques en matière de traitement de l'hémorragie postpartum. Les informations sur les autres traitements administrés seront notées sur le formulaire de sortie. L'acide tranéxamique ou le placebo s'ajouteraient au traitement de routine de l'hémorragie postpartum.

2.9. EVENEMENTS INDESIRABLES (EIs)

Le profil de sécurité de l'ATx est bien documenté. Aucune augmentation des risques thromboemboliques associée à son utilisation n'a été observée. Toutefois, comme nous l'avons vu dans la Section 1.3, un risque accru d'événements thromboemboliques est une complication prévisible de la grossesse. L'essai relèvera toute donnée sur les événements thromboemboliques en tant que résultat secondaires, et tout événement de ce type est normalement signalé à un comité de surveillance des données (CSD) indépendant, chargé de revoir le cas après levée de l'insu.

Définitions:

Evénement indésirable (EI)

Tout fait médical indésirable affectant un participant à un essai clinique au cours de l'essai.

Evénement indésirable grave (EIG)

Un événement (expérience) indésirable grave est tout fait médical indésirable qui, quelle que soit la dose

- entraîne la mort;
- est potentiellement mortel;
- nécessite une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation en cours;
- entraîne une incapacité persistante ou importante; ou
- constitue une anomalie congénitale/un défaut de naissance.

Réaction indésirable (RD)

Un fait indésirable, s'il est au moins possible qu'il ait été causé par une intervention ou un médicament d'essai.

Réaction indésirable grave (RIG)

Un EIG dont on estime qu'il a été causé par une intervention ou un médicament expérimental.

Réaction indésirable grave et inattendue soupçonnée (RIGIS)

RIG *inattendue*; il suffit que l'on soupçonne que l'événement est une réaction non encore observée à un médicament d'essai, ou une réaction indésirable au médicament déjà observée, mais extrême ou plus fréquente que prévu.

Déclaration d'événements indésirables lors de cet essai: La mort, les complications potentiellement mortelles et l'hospitalisation prolongée sont des effets pré-spécifiés comme devant être déclarés lors de l'essai, ainsi qu'au comité de surveillance des données indépendant. Cet essai clinique se fera dans des conditions d'extrême urgence, et utilisera un médicament courant. Il importe de tenir compte de l'histoire naturelle de l'événement médical critique affectant chaque participante, des complications prévues de l'événement et du lien des complications avec l'ATx.

Les événements indésirables à déclarer sur un formulaire de déclaration d'événement indésirable seront limités à ceux NON encore cités comme réactions primaires ou secondaires, mais qui pourraient plausiblement être dus à l'emploi du médicament d'essai. Les événements faisant partie de l'histoire naturelle de l'événement primaire d'HPP ou des complications prévues de l'HPP ne doivent pas être déclarés comme événements indésirables.

En outre, si une femme quitte l'hôpital randomisant avant le 42^{ème} jour et, par la suite, est réhospitalisée, nécessite des soins médicaux ou meurt, un "formulaire d'événement indésirable" devra être rempli quelle que soit la cause de l'événement en question.

Tout événement indésirable grave devra être enregistré en appelant le service d'assistance téléphonique d'urgence du Centre de Coordination de l'Essai, et une déclaration écrite soumise dans les 24 heures. Le CCE coordonnera toutes les déclarations d'EIG aux organismes de réglementation, comités d'éthique et investigateurs locaux concernés, conformément aux législations en vigueur sur place.

2.10. LEVEE DE L'INSU

Il ne devrait pas être nécessaire, en règle générale, de lever l'insu sur le traitement administré. En cas de contre-indication à la thérapie antifibrinolytique survenant après la randomisation, telle qu'un symptôme clinique de thrombose, le traitement d'essai devra simplement être interrompu et tous les soins habituels seront administrés. L'insu ne devra être levé que dans les rares cas où le clinicien estime que la prise en charge clinique exige que l'on sache si la patiente a reçu un antifibrinolytique ou un placebo. Dans les rares cas où une levée urgente de l'insu est nécessaire, une ligne téléphonique sera disponible 24 h sur 24; les informations nécessaires figureront sur le Dossier d'Etude de l'Investigateur et les tableaux muraux. L'appelant saura si la patiente a reçu un antifibrinolytique ou un placebo. Un formulaire de levée de l'insu devra être rempli par l'investigateur.

2.11. MESURES DES RESULTATS

Une fois la patiente randomisée, les résultats des soins hospitaliers seront relevés même en cas d'interruption ou de non administration du traitement. Aucun autre examen n'est nécessaire, mais un court Formulaire de Sortie sera rempli 5 semaines (42 jours) après la randomisation, à la sortie de l'hôpital ou à la mort (selon lequel de ces événements survient en premier).

Résultat primaire: Le résultat primaire est la proportion de femmes mourant ou subissant une hystérectomie. La cause primaire de décès devra être décrite.

Résultat secondaire:

- (a) Décès
- (b) Interventions chirurgicales, y compris l'hystérectomie; sutures en bretelles (B-Lynch/Cho); embolisation artérielle sélective; laparotomie due à d'autres raisons; extraction manuelle du placenta; tamponnade intra-utérine (matelassage ou insertion de bandes de gaze dans la cavité utérine, cathéter-condom, toute autre méthode de tamponnade intra-utérine); ligature artérielle pour provoquer l'hémostase.
- (c) Transfusion sanguine –transfusion d'unités de sang ou de produits sanguins.
- (d) La Qualité de Vie Liée à la Santé (QdVLS) sera mesurée selon la version proxy de l'EQ-5D à la sortie de l'hôpital randomisant, ou à l'hôpital, 42 jours après la randomisation. L'EQ-5D comprend des mesures par un seul item de la mobilité, des autosoins, des activités normales, de la douleur/gêne et de l'anxiété/dépression. Chaque item est codé selon 3 niveaux (1 = aucune difficulté; 2 = quelques difficultés; 3 = difficultés graves). L'instrument comprend une évaluation globale de l'état de santé actuel sur une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 (pire imaginable) à 100 (meilleur imaginable) . L'EQ-5D est une mesure générique de l'état de santé qui fournit un profil descriptif simple et une valeur à indice unique pouvant être utilisés pour l'évaluation clinique et économique des soins médicaux.
- (e) Evénements thromboemboliques (infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)
- (f) Evénements médicaux comprenant l'insuffisance rénale, le Syndrome de Détresse Respiratoire de l'Adulte, les troubles hypertensifs de la grossesse (dont HELLP syndrome, éclampsie, toxémie gravidique) et autres événements indésirables déclarés.
- (g) Durée de l'hospitalisation / temps passé en soins intensifs
- (h) Administration d'une ventilation mécanique
- (i) Etat du/es bébé/s: L'état de santé du/es bébé/s sera vérifié et toute information relevée sur les événements thromboemboliques chez les bébés nourris au sein.
- (j) Analyse du rapport coût-efficacité: Une analyse économique se justifie si l'ATx s'avère clairement efficace au plan clinique. Dans ce cas, une étude sera entreprise sous forme d'analyse de coût-efficacité, visant à estimer le rapport coût-efficacité différentiel, comparant l'utilisation de l'ATx avec la pratique clinique normale. L'analyse se basera sur le gain en années de vie ajustées. Une autre analyse explorera l'utilisation des données EQ-5D pour la qualité de survie ajustée. Dans le cas de cette étude, l'analyse économique est évidemment limitée, car pratiquement toutes les ressources importantes sont utilisées pendant la période d'hospitalisation initiale. Ni une analyse de ressources à long terme, ni une analyse de coût extra-hospitaliers ne sont donc nécessaires. L'utilisation expérimentale de l'ATx reflètera probablement son utilisation dans la pratique clinique normale; il en découle que le bon rapport coût-efficacité estimé au cours de l'essai (ajusté pour tenir compte les coûts liés au protocole) sera plus ou moins identique au rapport coût-efficacité dans la pratique clinique normale. Les données sur la consommation de ressources physiques (ex durée et nature de l'hospitalisation) seront relevées pour chaque patiente, et un coût par unité commun au niveau national sera appliqué. Une analyse de sensibilité évaluera la solidité de l'analyse économique en réponse aux variations affectant des variables clé, tels que les prix

des médicaments. Dans tous les cas, l'analyse économique sera intégrée aux procédures d'essai clinique, afin d'optimiser l'efficacité et de ne pas déranger outre-mesure les patientes.

2.12. RASSEMBLEMENT DES DONNEES

Cet essai sera coordonné par la LSHTM et réalisé dans des hôpitaux de pays à revenu bas, moyen et élevé. Le recrutement visera en grande partie les pays à forts taux de mortalité et de morbidité dues à l'hémorragie postpartum. Les investigateurs rassembleront les données sur chaque site et les transmettront au CCE. Seules les données inscrites sur les formulaires d'entrée, de sortie et d'événement indésirable seront relevées pour cet essai.

Les données pertinentes notées sur le formulaire d'entrée seront rassemblées avant la randomisation pour les besoins de l'évaluation d'éligibilité, et le formulaire sera complété si la patiente est randomisée. Le formulaire de sortie doit être rempli à la mort, à la sortie de l'hôpital randomisant ou 6 semaines (42 jours) après la randomisation, selon lequel de ces événements survient en premier. Aucun examen spécifique n'étant requis pour cela, ces données seront inscrites sur les dossiers médicaux normaux de la femme et de son/es bébé/s.

Si la femme (ou son RPe ou RPr) retire un consentement éclairé déjà donné, ou refuse de continuer à participer à l'essai, ou si la femme meurt et qu'aucun consentement ne peut être obtenu d'un RPe ou RPr, ses données seront traitées comme suit:

- Les données rassemblées jusqu'au refus seront utilisées dans le cadre de l'analyse en intention de traiter.
- Tout événement indésirable pertinent identifié sera dûment déclaré à toutes les instances concernées.

Plusieurs méthodes de transfert des données seront utilisées afin de tenir compte des variations en matière de technologie disponible. Les données seront rassemblées par l'investigateur sur des formulaires de rapport de cas (FRC) sur papier, puis transmises au CCE soit en tant que formulaire sur papier (par fax ou courriel), soit en entrant les données directement dans la base de données de l'essai. Les données peuvent également être entrées directement sur fichier de données électronique transmissible par courriel ou téléchargeable sur le serveur sécurisé du CCE. En cas d'utilisation de fichiers de données électroniques, les données stockées sur l'(es) ordinateur(s) de l'investigateur et les données en cours de transfert seront sécurisées par chiffrement. Les données seront utilisées conformément au droit en vigueur sur place et sur autorisation du comité d'éthique concerné.

2.13. SURVEILLANCE

En matière de surveillance, la section 5.18.3 du code de BPC stipule que *“La détermination du degré et de la nature de la surveillance doit être basée sur des considérations telles que l'objectif, le but, la conception, la complexité, le processus en insu, la taille et les critères d'évaluation de l'essai. Une surveillance sur place est généralement nécessaire avant, pendant et après l'essai ; toutefois, le sponsor peut exceptionnellement décider qu'une surveillance centrale, en conjonction avec des procédures telles que les formations et réunions d'investigateurs, et des directives détaillées fournies par écrit, peuvent garantir la conduite appropriée de l'essai conformément à la BPC. Un contrôle statistique par échantillonnage peut constituer une méthode acceptable de sélection des données à vérifier.”*

Cet essai est une vaste étude contrôlée pragmatique, randomisée et avec placebo. L'intervention (acide tranxamique) est légalement commercialisée dans de nombreux pays, et utilisée sur le plan clinique depuis plus de 40 ans. Son profil de sécurité est connu de longue date et aucun événement indésirable significatif associé à son utilisation n'a été identifié. L'essai rassemblera systématiquement les données sur tout événement indésirable pouvant être associé, en théorie, avec ce produit et la condition à l'étude; ces données seront examinées systématiquement par le Comité de Surveillance des Données (CSD) indépendant. Outre le consentement, l'administration du médicament d'essai selon une procédure clinique normale et le rassemblement d'informations cliniques de routine à partir des dossiers médicaux, cet essai n'exige aucune procédure ou intervention complexe des

participants ou des investigateurs. Le traitement clinique de conditions sous-jacentes se fera conformément au protocole habituel de chaque hôpital. Sur la base de ces facteurs, le risque de blessure ou de dommage (physique, psychologique, social ou économique) survenant en raison de la participation à cette étude est jugé bas pour les participants dans chacune de ces catégories. Etant donné le degré limité de risque associé à cet essai, un Plan de Surveillance garantissant la conduite appropriée de l'essai est prévu, incorporant une surveillance centrale à 100%, en conjonction avec des procédures telles que des séances de formation et réunions à l'intention des investigateurs et des directives fournies par écrit. En outre, toutes les données seront soumises à une surveillance statistique, et au moins 10% des données feront l'objet d'une surveillance sur place.

Les investigateurs/organismes sont tenus de permettre l'accès direct à toutes les données/documents originaux pour les besoins des contrôles, audits, examens par le comité d'éthique et inspections réglementaires. Tout document original associés à l'essai devra être conservé pendant cinq ans après la fin de l'essai.

2.14. CLOTURE DE L'ESSAI POUR LES PARTICIPANTS

L'essai est clôturé soit à la mort, soit à la sortie de l'hôpital, soit six semaines après la randomisation, selon lequel de ces événements survient en premier. Si, au cours du traitement, une femme développe un événement indésirable, le traitement d'essai doit être interrompu, et la femme traitée, puis suivie, selon les procédures normales dans l'établissement.

L'essai peut être interrompu prématurément par le Comité de Direction de l'Essai (CDE). Le CSD peut conseiller/recommander l'interruption prématurée de l'essai, mais le CDE est responsable de la décision finale.

2.15. ANALYSE

Les analyses compareront principalement les patientes traitées par antifibrinolytique et celles recevant un placebo, sur la base de l'"intention de soigner", qu'elles aient reçu ou non le traitement prévu. Les résultats seront présentés sous forme d'estimations d'effets appropriés avec mesure de précision (intervalles de confiance à 95%). Les analyses par sous-groupes pour le résultat primaire dépendront du type d'accouchement (par voie vaginale ou césarienne); de l'administration ou non d'utérotoniques prophylactiques; et si la décision clinique d'inscrire la patiente pour l'essai était initialement basée sur la seule perte de sang estimée, ou sur une instabilité hémodynamique. Des tests d'interaction rechercheront les différences éventuelles dans les effets du traitement entre ces sous-groupes. Les différences d'efficacité entre les établissements seront examinées. Toutes les analyses seront effectuées au format STATA. Un Plan d'Analyse Statistique détaillé, décrivant avec précision les analyses proposées, sera préparé avant le verrouillage de la base de données de l'essai en vue de l'analyse finale.



3. ORGANISATION ET PARTAGE DES RESPONSABILITES

3.1. SPONSORAT ET GESTION DE L'ESSAI

L'essai WOMAN est sponsorisé par la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM), et les différentes responsabilités sont coordonnées par le Centre de Coordination de l'Essai (CCE). Celui-ci peut déléguer certaines responsabilités à des tiers, nommés selon les accords convenus. Les responsabilités du CCE seront déterminées par le Groupe de Gestion de l'Essai.

3.2. INDEMNISATION

La LSHTM accepte toute responsabilité relevant de son rôle en tant que sponsor; elle est donc responsable en cas de plainte liée à tout dommage non dû à la négligence subi par un participant à l'essai et en raison de celui-ci. L'indemnisation sera renouvelée annuellement, et la LSHTM garantit la poursuite du renouvellement pendant toute la durée de l'essai. .

3.3. DEVELOPPEMENT DU PROTOCOLE

Le Comité de Protocole est constitué des investigateurs suivants, qui conviendront ensemble et seront responsables du développement du protocole final. Toute modification ultérieure du Protocole final nécessitera l'accord du Comité de Direction de l'Essai.

INVESTIGATEUR PRINCIPAL	EXPERTS CLINIQUES
Professeur Ian Roberts Centre de Coordination des Essais London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, Londres WC1E 7HT, Royaume Uni Email: Ian.Roberts@Lshtm.ac.uk	Professeur Zarko Alfirevic Division de Médecine Périnatale et Génésique Université de Liverpool Liverpool Women's Hospital Crown Street, Liverpool L8 7SS, RU Email: zarko@Liv.ac.uk
GESTION DE L'ESSAI	Dr Metin Gülmezoglu Département de Santé et de Recherche Génésique Organisation Mondiale de la Santé Avenue Appia 20, CH-1211 Genève 27, Suisse Email: gulmezoglum@who.int
STATISTICIEN	Professeur Carine Ronsmans Service d'Epidémiologie des Maladies Infectieuses London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, Londres WC1E 7HT, RU Email: Carine.Ronsmans@Lshtm.ac.uk
Professeur Diana Elbourne Service de Statistiques Médicales London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, Londres WC1E 7HT, RU Email: Diana.Elbourne@Lshtm.ac.uk	

3.4. COMITE DE SURVEILLANCE DES DONNEES (CSD) INDEPENDANT

Membres:

NOM	AFFILIATION	EXPERTISE
Professeur Sir Iain Chalmers	James Lind Initiative, Oxford, Royaume Uni	Essais contrôlés randomisés à grande échelle ; Soins obstétriques
Professeur Pisake Lumbiganon	Professeur d' Obstétrique & de Gynécologie; Président, Thai Cochrane Network; Faculté de Médecine, Université de Khon Kaen, Thaïlande	Soins obstétriques
Dr Gilda Piaggio	Statistika Consultoria, São Paulo, Brésil	Statisticien (vaste expérience en santé et recherche génésiques à l'Organisation Mondiale de la Santé)

Un certain taux de mortalité et une morbidité élevée sont prévus parmi la population ciblée. Pour assurer la protection des participantes, un CSD sera chargé de superviser les mesures de sécurité. Le CSD passera régulièrement en revue les données rassemblées en cours d'essai, et conseillera le Comité de Direction de l'Essai sur la sécurité, à chaque étape, des participantes actuelles et de celles non encore recrutées. Il vérifiera également la validité et la valeur scientifique de l'essai.

La composition du CSD ainsi que les nom, titre et adresse du président et de chaque membre, figureront sur la Charte du CSD, en conformité avec celle proposée par le groupe d'étude DAMOCLES.³³ L'appartenance au comité nécessite un niveau d'expertise dans le domaine scientifique concerné, en statistique et en conception des études de recherche. Les clauses de la Charte du CSD comprennent entre autres la détermination:

- (a) Du calendrier et du format des réunions du CSD
- (b) Du format utilisé pour la présentation des données
- (c) De la procédure et du calendrier adoptés pour les rapports intérimaires
- (d) Des règles d'arrêt

Procédures normales de fonctionnement: Le Comité de Surveillance des Données (CSD) doit décider si, en cours de randomisation, les résultats après levée de l'insu (ou après levée de l'insu pour un sous-groupe donné) doivent être révélés au CDE. La Charte du CSD stipule que cette décision sera prise uniquement si deux conditions sont remplies: (1) les résultats prouvent de façon indubitable que le traitement est, dans l'ensemble, soit clairement nocif, soit clairement bénéfique pour toutes, ou pour une catégorie particulière de participantes en termes de résultat principal ; (2) Les résultats, s'ils étaient révélés, conduiraient sans doute à des changements importants dans les programmes de prescription appliqués par les cliniciens déjà bien informés sur tout autre résultat d'essai déjà connu. Aucun critère exact de "preuve indubitable" n'est, et ne peut être, précisé par une règle d'arrêt purement mathématique, mais de telles règles exercent néanmoins une influence importante. La Charte du CSD est conforme à la règle d'arrêt Peto-Haybittle^{34,35}, selon laquelle une analyse intérimaire des critères d'évaluation principaux devrait en général produire une différence entre traitement et contrôle d'au moins trois erreurs standard pour justifier une divulgation prématurée des résultats. Une analyse de sous-groupe intérimaire devrait bien sûr être encore plus extrême pour justifier la divulgation. L'avantage de cette règle est que le nombre et la fréquence exacts des analyses intérimaires n'ont pas besoin d'être précisés à l'avance. En bref, les règles d'arrêt ne permettent la divulgation prématurée qu'en cas de différences extrêmes, et impliquent une combinaison appropriée de règles d'arrêt mathématiques et de jugement scientifique.

3.5. COMITE DE DIRECTION DE L'ESSAI

Membres:

NOM	AFFILIATION	EXPERTISE
Professeur Adrian Grant (Président)	Directeur, Unité de Recherche sur les Services de Santé, Université d' Aberdeen	Recherche sur les services de santé; essais contrôlés randomisés
Professeur Ian Roberts (Investigateur Principal)	London School of Hygiene & Tropical Medicine	Epidémiologie; essais contrôlés randomisés; direction d'essais internationaux à grande échelle
Dr Metin Gülmezoglu	Dr Metin Gülmezoglu Organisation Mondiale de la Santé, Genève	Obstétricien; coordinateur d'édition pour la Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS ; essais contrôlés randomisés
Dr Kaosar Afsana	Programme de Santé BRAC, Bangladesh	Santé et Droits Génésiques & Sexuels; Programme de Santé Maternelle, Néonatale et Infantile rural et urbain BRAC
Dr Oladapo Olayemi	University College Hospital, Ibadan, Nigéria	Spécialiste en obstétrique; perspectives sur l'obstétrique dans un pays en voie de développement
Professeur Beverley Hunt	Kings College, Londres	Chaire de Thrombose & d'Hémostase, essais contrôlés randomisés

Le Comité de Direction de l'Essai (CDE) a pour rôle le contrôle général de l'essai. Le CDE se concentrera plus particulièrement sur le déroulement de l'essai, l'adhésion au protocole, la sécurité des patientes et le traitement d'informations nouvelles. Le CDE devra être en accord avec le Protocole final et, pendant toute la durée de l'essai, aura pour missions:

- (a) les décisions importantes, telles que le besoin de changer le protocole pour quelque raison que ce soit
- (b) la surveillance et le contrôle du déroulement de l'essai
- (c) l'examen d'informations pertinentes provenant d'autres sources
- (d) l'examen des recommandations émises par le CSD
- (e) de conseiller et d'informer le Groupe de Gestion de l'Essai sur toute question relative à l'essai

Le comité de direction est composé d'experts en obstétrique expérimentés et de responsables d'essais cliniques, ainsi que d'un Représentant en Santé & Droits Génésiques & Sexuels. Des réunions auront lieu à intervalles réguliers selon les besoins, mais au minimum une fois par an. Une Charte du CDE, rédigée collectivement au cours de la première réunion, décrira en détail les procédures appliquées par le comité.

Quand les données sur les résultats finaux de 1 000 participantes seront disponibles, le CDE réexaminera le taux de recrutement pour l'essai et les taux d'événements globaux. Le CDE étudiera la correspondance entre les taux de recrutement et d'événement réels et ceux prévus avant l'essai, et prendra les mesures nécessaires en tenant compte de cette information.

3.6. RESPONSABILITÉS DES COLLABORATEURS

La coordination au sein de chaque hôpital participant se fera par l'intermédiaire d'un Investigateur Principal local, dont les responsabilités feront l'objet d'un accord conclu avant l'essai et inclueront:

- De veiller à ce que soient obtenues toutes les autorisations nécessaires avant le début de l'essai
- De ne déléguer des responsabilités touchant à l'essai qu'à un personnel dûment qualifié et formé

- De former les personnels médicaux et infirmiers entrant en contact avec les parturientes, et de veiller à ce qu'ils aient des informations à jour au sujet de l'essai et de ses procédures (des tableaux muraux, des dépliants et une série de diapositives sont fournis à cet effet)
- D'accepter d'observer le protocole d'essai final, et tout amendement éventuel de celui-ci
- De veiller à ce que toute femme souffrant d'hémorragie postpartum soit rapidement envisagée comme participante à l'essai
- De veiller à ce que le consentement soit obtenu conformément aux procédures en vigueur sur place
- De veiller à ce que les données d'entrée et de sortie de la patiente soient relevées et transmises au CCE dans les meilleurs délais
- De veiller à ce que le Dossier d'Etude de l'Investigateur soit à jour et complet
- De veiller à ce que tout Evénement Indésirable soit promptement déclaré au CCE
- D'assumer la responsabilité des traitements d'essai administrés dans son établissement
- De veiller à ce que l'essai soit effectué conformément aux codes de BPC de la CIH, et à toutes les réglementations nationales et locales
- De permettre l'accès aux données originales pour les besoins des contrôles, audits et inspections
- D'assumer la responsabilité de l'archivage de tous les documents originaux utilisés pour l'essai, y compris les formulaires de données, pendant cinq ans après la clôture de l'essai

3.7. RESPONSABILITES DU GROUPE DE GESTION DE L'ESSAI (GGE) ET DU CENTRE DE COORDINATION DE L'ESSAI (CCE)

- Le Groupe de Gestion de l'Essai sera formé des membres du Comité de Protocole (Section 3.3) assorti d'un gestionnaire d'essai, d'un gestionnaire de données et d'un administrateur.
- Le CCE agira au nom du Sponsor et sera responsable devant le GGE de l'acquittement de toutes les responsabilités du Sponsor. Les responsabilités inclueront entre autres (mais ne seront pas limitées à):
 - La soumission de rapports au Comité de Direction de l'Essai
 - La gestion du Fichier Maître de l'essai
 - L'identification des établissements appropriés pour l'essai
 - L'obtention de toutes les autorisations avant la délivrance du traitement d'essai et le début de l'essai dans un établissement
 - La formation nécessaire pour les besoins de l'essai
 - La fourniture d'équipements d'étude
 - Le centre de gestion des données
 - Un service de conseil et de levée de l'insu 24 heures sur 24
 - Des rapports réguliers soumis aux collaborateurs sur le déroulement de l'étude
 - Un service d'information en réponse aux questions posées (par ex par un collaborateur) au sujet de l'essai
 - Le contrôle de la sécurisation et de la qualité des données et le respect des lois sur la protection de données
 - Les rapports en matière de sécurité
 - Le contrôle de la conformité de l'essai aux codes de BPC de la CIH
 - L'analyse statistique
 - La publication des résultats de l'essai

3.8. COMMENT JOINDRE LE CCE EN CAS D'URGENCE

Pour toute question urgente, déclaration d'un événement indésirable et information au sujet de la levée de l'insu, les investigateurs peuvent appeler le service téléphonique du CCE 24 heures sur 24. Un numéro de téléphone central est fourni dans le Dossier d'Etude de l'Investigateur ainsi que sur les affiches.

3.9. PUBLICATION ET DISSEMINATION DES RESULTATS

Toutes les mesures seront prises afin que le protocole d'essai et les résultats de l'essai WOMAN soient publiés dans une revue académique renommée. Les résultats principaux de l'essai seront publiés au moins une fois. Toutes les publications se conformeront aux directives externes en vigueur, telles que les *“Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales”* publiées par le Comité International des Editeurs de Revues Médicales (CIERM) (mise à jour 2008) et la déclaration CONSORT.^{36,37} Les liens vers la publication seront fournis dans tous les registres d'essai possible. La communication des résultats aux patientes se fera par les médias, le site de l'essai (www.thewomantrial@Lshtm.ac.uk) et les organismes de patients concernés. Les co-investigateurs joueront un rôle crucial dans la dissémination des résultats auprès des confrères ainsi que des patientes.

La réussite de l'essai dépendra entièrement de la collaboration des sages-femmes, infirmiers et médecins des hôpitaux participants, et des principaux responsables de l'essai. Le mérite de l'étude sera donc attribué au(x) principal/ux collaborateur(s) dans l'établissement participant, car il est primordial que les personnes auxquelles le mérite est attribué aient effectivement fait le travail en question. Les résultats de l'essai seront communiqués en priorité aux collaborateurs.

3.10. SOUTIEN FINANCIER

La LSHTM finance les frais de fonctionnement de l'essai, ainsi que le recrutement de 2 000 patientes. Les fonds pour mener à terme le recrutement des 15,000 patients sont fournis par le Health Innovation Challenge Fund (Wellcome Trust et ministère de la santé, royaume-Uni). Le recrutement des 5,000 patients supplémentaires et la dissémination et planification de mise en œuvre est financé par Fondation Bill & Melinda Gates. Le financement de cet essai ne couvre que les réunions et les coûts relevant de l'organisation centrale. Pfizer, fabricant de l'acide tranéxamique, finance le médicament d'essai et le placebo utilisés dans cet essai. La conception et la gestion de l'étude sont entièrement indépendantes des fabricants de l'acide tranéxamique, qui n'est pas un nouveau produit.

Les essais à grande échelle de tels médicaments, impliquant de nombreux hôpitaux, sont importants pour les futurs patients, mais ne sont réalisables que si les collaborateurs travaillent sans paiement (à l'exception du remboursement de menues dépenses). Le remboursement de dépenses encourues au niveau local fera l'objet d'accords préalables.



4

ABBREVIATIONS UTILISEES

EI (AE)	Événement indésirable (adverse event)
RI (AR)	Réaction indésirable (adverse reaction)
CONSORT	CONsolidated Standards of Reporting Trials (normes consolidées de présentation des rapports d'essai)
FDC (CRF)	Formulaire de Déclaration de Cas (Case Report Form)
CSD	Comité de Surveillance des Données (Data Monitoring Committee)
TVP (DVT)	Thrombose veineuse profonde (Deep Vein Thrombosis)
CF (FG)	Calibre français (French Gauge)
BPC (GCP)	Bonnes pratiques cliniques (Good Clinical Practice)
HELLP	Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count (anémie hémolytique, enzymes hépatiques élevées et taux de plaquettes bas)
CLHP (HPLC)	Chromatographie liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography)
QdVLS (HRQoL)	Qualité de vie liée à la santé (Health Related Quality of Life)
CIHBPC (ICH GCP)	Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques (International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice)
CIERM (ICMJE)	Comité International des Editeurs de Revues Médicales (International Committee for Medical Journal Editors)
kg	Kilogramme
LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine
OMD (MDG)	Objectifs du Millénaire pour le Développement (Millennium Development Goal)
mg	Milligramme
mL	Millilitre
Rpe (PeR)	Représentant Personnel (Personal Representative)
HPP (PPH)	Hémorragie postpartum (Postpartum Haemorrhage)
RPr (PrR)	Représentant Professionnel (Professional Representative)
FP (PSF)	Fichier produit (Product Specification File)
PQ (QP)	Personne qualifiée (Qualified person)
EIG (SAE)	Événement Indésirable Grave (Serious Adverse Event)
RIG (SAR)	Réaction Indésirable Grave (Serious Adverse Reaction)
RIGIS (SUSAR)	Réaction Indésirable Grave et Inattendue Soupçonnée (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
CCE (TCC)	Centre de Coordination de l'Essai (Trials Coordinating Centre)
GGE (TMG)	Groupe de Gestion de l'Essai (Trial Management Group)
CDE (TSC)	Comité de Direction de l'Essai (Trial Steering Committee)
ATx (TXA)	Acide tranéxamique (Tranexamic Acid)
RU (UK)	Royaume Uni (United Kingdom)
SVA (VAS)	Score Visuel Analogique (Visual Analogue Score)
OMS (WHO)	Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organisation)



5 REFERENCES

1. World Health Organization UNCF, United Nations Population Fund, World Bank. Maternal Mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva. Edited by the World Health Organisation. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/publications/maternal_mortality_2005/mme_2005.pdf, (Accessed 11 May 2009).
2. AbouZahr C. Antepartum and Postpartum Haemorrhage. Health Dimensions of Sex and Reproduction. 1st edition. Edited by Murray, J Lopez, A. Boston. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation and the World Bank, 1998: 165-187.
3. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;**94**(3):243-53.
4. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006;**368**(9542):1189-200.
5. Kongnyuy EJ, Mlava G, van den Broek N. Facility-based maternal death review in three districts in the central region of Malawi: an analysis of causes and characteristics of maternal deaths. *Womens Health Issues* 2009;**19**(1):14-20.
6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;**367**(9516):1066-74.
7. Ekeroma AJ, Ansari A, Stirrat GM. Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;**104**(3):278-84.
8. World Health Organisation. Global Database on Blood Safety. Edited by WHO. Geneva., 2001-2002: 1-32.
9. Taylor C, Cohen H, Jones H, Asher D, Brant L, Chapman C, Davies T, Gray A, Milkins C, Norfolk D, Tinegate H. Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2007. Edited by SHoTS Committee. London (UK); 2008., 2007.
10. AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 2003;**67**:1-11.
11. World Health Organization. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information.WHO/MCH/MSM/92.2. <http://whqlibdoc.who.int/hq/1992/> (WHO_MCH_MSM_92.2.pdf), 1992.
12. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD003249.
13. Nayama M, Moulaye AA, Djibrill B, Garba M, Idi N, Boukerrou M. [Haemostatic hysterectomies in developing countries: A vital act. Prospective study in a reference Nigerian maternity]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;**34**(10):900-5.
14. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD001886.
15. WHO Recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organisation, 2007.
16. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000007.
17. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, El-Refaey H, Schulz K. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;**358**(9283):689-95.
18. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;**57**(6):1005-32.

19. National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health. Intrapartum care of healthy women and their babies during childbirth. Clinical Guidance. RCGO Press, September 2007.
20. Ferrer PR, I. Sydenham, E. Blackhall, K. Shakur, H. Anti-Fibrinolytic Agents in Obstetric Haemorrhage: A Systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth manuscript ID 4090955672420008* Submitted.
21. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;**342**(8876):891-4.
22. Prentice CR. Basis of antifibrinolytic therapy. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980;**14**:35-40.
23. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;**29**(2):125-30.
24. Bonnar J, Guillebaud J, Kasonde JM, Sheppard BL. Clinical applications of fibrinolytic inhibition in gynaecology. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980;**14**:55-9.
25. Bolte AC, Bouma L, van Geijn HP. Medical therapies for primary postpartum hemorrhage. *International Congress Series. Gynaecology, Obstetrics, and Reproductive Medicine in Daily Practice* 2005;**1279**:364-368.
26. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;**94**(5 Pt 1):730-4.
27. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;**94**(4):595-9.
28. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;**335**(2):108-14.
29. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;**143**(10):697-706.
30. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron.
<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=1489> (accessed 11th May, 2009).
31. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *Bmj* 1998;**317**(7167):1170-1.
32. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;**82**(2):383-92.
33. DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *Lancet* 2005;**365**(9460):711-22.
34. Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol* 1971;**44**(526):793-7.
35. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;**35**(1):1-39.
36. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (Updated October 2008). (Accessed at <http://www.icmje.org/> on 11th May, 2009).
37. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised Recommendations For Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Lancet* 2001; 357(9263):1191-1194.



6 APPENDICES

Appendice 1: Formulaire d'entrée

Appendice 2: Formulaire de sortie

Appendice 3: Documents spécifique par pays/site

- a) Dépliant d'information destiné aux femmes enceintes & à leur famille
- b) Aperçu de la procédure de consentement
- c) Feuille d'information destinée à la femme et à son représentant
- d) Formulaire de consentement éclairé pour la femme
- e) Formulaire de consentement éclairé pour le représentant

APPENDICE 1: FORMULAIRE D'ENTRÉE (page 1)



FORMULAIRE D'ENTREE

A REMPLIR AVANT DE RANDOMISER LA FEMME

HOPITAL (veiller à ce que toute information donnée ci-dessous soit incluse dans le dossier médical)

1. Pays	
2. Code de l'hôpital (voir Dossier d'Etude)	

PATIENTE

3. Initiales de la patiente (prénom/nom de famille)		4. Numéro d'hôpital de la patiente				
5. Date de naissance connue? (entourer la réponse)	a) OUI	jour	mois	année	b) NON – âge approximatif	ans

ACCOUCHEMENT

6. Accouchement dans cet hôpital? (entourer la réponse)	OUI	NON				
7. Type de délivrance (entourer la réponse)	VAGINALE	CESARIENNE				
8. Date de l'accouchement	jour	mois	année			
9. Heure de l'accouchement (en 24 heures)	heures		minutes			
10. Placenta complètement expulsé? (entourer)	OUI	NON				
11. Cause primaire de l'hémorragie? (entourer)	ATONIE UTERINE	PLACENTA PRAEVIA/ACCRETA	TRAUMATISME CHIRURGICAL/DECHIRURES	AUTRE	INCONNUE	
12. Tension artérielle systolique	mmHg (dernière mesure avant la randomisation)					
13. Volume estimé de perte sanguine	Millilitres (estimé entre la délivrance et le tout début de la randomisation)					
14. Administration de prophylactique utérotonique?	OUI	NON	VOUS NE SAVEZ PAS			
15. Signes cliniques d'instabilité hémodynamique?	OUI	NON	Evaluation de l'instabilité hémodynamique basée sur des signes cliniques ex. hypotension, tachycardie, volume d'urine en baisse) nécessitant une intervention (ex: fluides intraveineux)			

INFORMATION SUR LA RANDOMISATION

16. Eligible? (entourer)	OUI (prendre le pack suivant par ordre numérique ascendant et suivre les instructions)	NON (Ne pas randomiser, le signaler sur le dossier de recrutement ou screening log)						
17. Consentement de? (entourer)	Femme	Parent	Autre représentant	Renonciation				
18. Inscrire ici le numéro de pack de traitement	BOITE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	PACK	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19. Date de la randomisation	jour	mois	année	20. Heure de la randomisation (en 24 heures)	heures	minutes		
21. a) Nom de la personne randomisant la patiente				b) Signature				

FORMULAIRE A ENVOYER AU CENTRE DE COORDINATION IMMEDIATEMENT APRES LA RANDOMISATION

VOIR NOTICE AU VERSO

APPENDICE 1: FORMULAIRE D'ENTRÉE (page 2)

NOTICE SUR LES FORMULAIRES DE DONNEE

APRES AVOIR REMPLI CE FORMULAIRE SUR PAPIER, VOUS POUVEZ:

- ❖ Entrer ces données dans la base de données (identifiant et mot de passe nécessaires)
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Remplir un Formulaire de Données Electronique (FDE) et envoyer par courriel ou télécharger
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Envoyer par email sous forme de document scanné sécurisé à
woman.data@Lshtm.ac.uk
- ❖ Faxer à +44 20 7299 4663
- ❖ Conserver le formulaire original dans le Dossier de l'Investigateur
- ❖ **APRES AVOIR REMPLI CE FORMULAIRE, EN REMETTRE UNE COPIE A LA PERSONNE CHARGEE DE REMPLIR LE FORMULAIRE DE SORTIE DANS VOTRE HOPITAL**

NOTES:

EN CAS D'EVENEMENT INDESIRABLE, DE QUESTION SUR LA LEVEE DE L'INSU ET AUTRES URGENCES, APPELER LE +44(0)7768 707500

NB: SI VOTRE QUESTION N'EST PAS URGENTE, VEUILLEZ COMPOSER LES NUMEROS NORMAUX FIGURANT DANS LE DOSSIER D'ETUDE DE L'INVESTIGATEUR.

APPENDICE 2: FORMULAIRE DE SORTIE (page 1)



FORMULAIRE DE SORTIE

REEMPLIR A LA SORTIE DE L'HOPITAL RANDOMISANT, AU DECES A L'HOPITAL OU 42 JOURS APRES LA RANDOMISATION, SELON LEQUEL DE CES EVENEMENTS SURVIENT EN PREMIER

Fixer ici l'autocollant ou inscrire ci-dessous le n° de boîte/pack de traitement:

--	--	--	--	--	--	--	--

1. CODE DE L'HOPITAL

2. PATIENTE

a) Initiales de la femme				b) Numéro d'hôpital de la patiente			
c) Date de naissance	JOUR (JJ)	MOIS (MM)	ANNEE (AAAA)	d) si non connu, âge estimé			

3. RESULTAT

3.1 DECES A L'HOPITAL

a) Date du décès			
JOUR (JJ)	MOIS (MM)	ANNEE (AAAA)	
b) Cause primaire du décès (cocher une seule case)			
<input type="checkbox"/> Saignement			
<input type="checkbox"/> Embolie pulmonaire			
<input type="checkbox"/> Autre – préciser: _____			

3.2 FEMME EN VIE

a) Renvoyée à son domicile – Date de sortie		
JOUR (JJ)	MOIS (MM)	ANNEE (AAAA)
b) Transférée dans un autre hôpital – Date du transfert		
JOUR (JJ)	MOIS (MM)	ANNEE (AAAA)
c) Toujours hospitalisée (42 jours après randomisation) – Date		
JOUR (JJ)	MOIS (MM)	ANNEE (AAAA)

3.3 SI EN VIE (au 42^{ème} jour ou à la sortie à une date antérieure):

EQ-5D Réponses ci-dessous à faire remplir par le médecin/la sage-femme selon sa connaissance de la patiente. Lire instructions au verso avant de remplir.

a) MOBILITE <input type="checkbox"/> Aucun problème pour se déplacer à pied <input type="checkbox"/> Des problèmes pour se déplacer à pied <input type="checkbox"/> Obligée de rester alitée	b) AUTONOMIE DE LA PERSONNE <input type="checkbox"/> Aucun problème pour prendre soin d'elle <input type="checkbox"/> Des problèmes pour se laver ou s'habiller toute seule <input type="checkbox"/> Incapable de se laver ou de s'habiller toute seule	c) ACTIVITES COURANTES (exemples: soin du bébé, travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs) <input type="checkbox"/> Aucun problème pour accomplir ses activités courantes <input type="checkbox"/> Des problèmes pour accomplir ses activités courantes <input type="checkbox"/> Incapable d'accomplir ses activités courantes			
d) DOULEURS /GENE <input type="checkbox"/> Ni douleurs ni gêne <input type="checkbox"/> Des douleurs ou une gêne modérée(s) <input type="checkbox"/> Des douleurs ou une gêne extrême(s)	e) ANXIETE / DEPRESSION <input type="checkbox"/> Ni anxieux(se) ni déprimée <input type="checkbox"/> Modérément anxieux(se) ou déprimée <input type="checkbox"/> Extrêmement anxieux(se) ou déprimée	f) VALEUR ENREGISTREE SUR L'ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (voir verso) <table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>			

4. INTERVENTIONS

a) JOURS PASSES EN SOINS INTENSIFS (en cas d'absence de SI, inscrire '0' ci-contre)		
b) INTERVENTION (Entourer une seule case par ligne)		
Hystérectomie	OUI	NON
Extraction manuelle du placenta	OUI	NON
Tamponnade intra-utérine	OUI	NON
Embolisation	OUI	NON
Laparotomie pour d'autres raisons	OUI	NON
Sutures en bretelles sur l'utérus	OUI	NON
Ligature artérielle	OUI	NON
Ventilation mécanique (en dehors d'une anesthésie générale en chirurgie)	OUI	NON

5. COMPLICATIONS (Entourer une seule case par ligne)

Embolie pulmonaire	OUI	NON
Thrombose veineuse profonde	OUI	NON
AVC	OUI	NON
Infarctus du myocarde	OUI	NON
Insuffisance rénale	OUI	NON
Insuffisance cardiaque	OUI	NON
Insuffisance respiratoire	OUI	NON
Insuffisance hépatique	OUI	NON
Etat septique	OUI	NON
Attaque	OUI	NON

6. AUTRES TRAITEMENTS DE L'HPP

a) TRANSFUSION DE PRODUITS SANGUINS (transfusés dans les 42 jours) (unité partielle = 1 unit)	OUI	NON
Unités sang complet/globules rouges concentrés		unités
Plasma frais congelé		unités
Autres produits sanguins		unités
b) UTEROTONIQUES ADMINISTRE (Après diagnostic d'HPP) (Entourer une seule case par ligne)	OUI	NON
Oxytocine	OUI	NON
Ergométrine	OUI	NON
Misoprostol	OUI	NON
Prostaglandines (injectables)	OUI	NON

7. TRAITEMENT D'ESSAI

a) Dose 1 administrée	OUI	NON
b) Dose 2 administrée	OUI	NON

8. ETAT DU BEBE

(remplir un formulaire par bébé né vivant: uniquement sections 1, 2 et 8)

a) Nombre de bébés vivants suite à cette grossesse	b) Initiales du bébé inscrit sur ce formulaire	
c) CE BEBE EST (Entourer une seule case par ligne)		
Vivant	OUI	NON
En bonne santé	OUI	NON
Evènement thromboembolique confirmé?	OUI	NON
Allaité au moins une fois après randomisation?	OUI	NON

9. FORMULAIRE REMPLI PAR

PERSONNE RESPONSABLE DE TOUTE DONNEE FOURNIE

a) Nom			
b) Fonction			
c) Signature			
d) Date	JOUR (JJ)	MOIS (MM)	ANNEE (AAAA)

VOIR NOTES D'ORIENTATION AU VERSO

APPENDICE 2: FORMULAIRE DE SORTIE (page 2)

UNE NOTICE DETAILLEE SUR LE REMPLISSAGE DE CE FORMULAIRE EST INCLUE DANS LE DOSSIER D'ETUDE DE L'INVESTIGATEUR

SECTION 3.3: EQ-5D[®] INSTRUCTIONS

CETTE SECTION DU FORMULAIRE DE SORTIE DOIT ETRE REMPLIE PAR UN MEDECIN/UNE SAGE-FEMME CONNAISSANT LA FEMME PERSONNELLEMENT. VOTRE REPONSE DOIT REFLETER VOTRE POINT DE VUE SUR L'ETAT DE CETTE FEMME COMPAREE A UNE FEMME NORMALE APRES LA DELIVRANCE

SECTION 3.3

Prière de se conformer aux instructions EQ-5D ci-contre.

SECTION 8

Si plus d'un bébé est né vivant suite à cette grossesse, compléter les Sections 1, 2 et 8 sur un formulaire de sortie séparé pour chaque bébé. Ne pas oublier d'inscrire le numéro de randomisation dans la case figurant en haut à droite du formulaire.

ENVOI DU FORMULAIRE

Voir notice détaillée dans le dossier d'étude de l'investigateur.

APRES REMPLISSAGE DE CE FORMULAIRE SUR PAPIER, VOUS POUVEZ:

- ❖ Entrer ces données directement dans la base de données de l'essai (identifiant et mot de passe obligatoires)
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Remplir un Formulaire de Données Electronique (FDE) et envoyer par courriel ou télécharger sur l'intranet de l'essai à
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Envoyer par courriel sous forme de document scanné sécurisé à
woman.data@Lshtm.ac.uk
- ❖ Faxer à +44 20 7299 4663

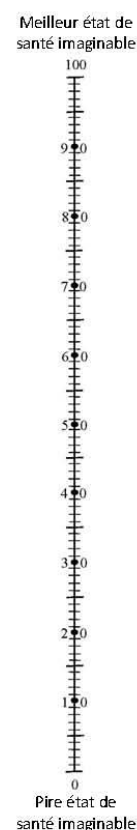
ARCHIVER CE FORMULAIRE ORIGINAL DANS VOTRE DOSSIER D'ETUDE DE L'INVESTIGATEUR.

Questions a–e: Veuillez vérifier que vous avez coché les cases que la femme choisirait pour décrire son état de santé aujourd'hui si elle était en mesure de nous le dire.

Question f: Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où la femme situerait son état de santé aujourd'hui si elle était en mesure de nous le dire. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à la façon dont vous pensez que la femme évaluerait son état de santé aujourd'hui. Enregistrer cette valeur au verso.

**L'état de santé
du femme
aujourd'hui**



© 1990 EuroQoL Group[®] and 'EQ-5D[™]' is a trademark of the EuroQoL Group

APPENDICE 3a – Dépliant d'information destiné aux femmes enceintes & à leur famille

Cet hôpital, comme de nombreux autres dans ce pays et partout dans le monde, participe à une étude de recherche dont le but est de trouver des moyens permettant d'améliorer le traitement des femmes qui présentent des saignements graves après avoir accouché. Merci de prendre le temps de lire cette notice d'information

À quoi correspond l'essai WOMAN?

L'essai WOMAN est une étude qui est menée pour déterminer si un médicament appelé acide tranexamique est utile chez les femmes qui développent une hémorragie grave dans les suites immédiates de l'accouchement (hémorragie de la délivrance) en réduisant les pertes de sang et en empêchant ainsi que leur état ne devienne trop critique. Cette étude est effectuée dans des hôpitaux du monde entier et portera sur environ 20 000 femmes. Une hémorragie grave est une complication peu fréquente, et il est donc impossible de prévoir exactement qui sont les patientes qui en seront affectées. C'est pourquoi nous fournissons cette information à toutes les femmes enceintes afin de leur communiquer nos intentions.

À quoi correspond une hémorragie de la délivrance?

La plupart des femmes qui accouchent n'ont aucun problème durant ou après la naissance de leur bébé. La mère perdra dans chaque cas une petite quantité de sang - un phénomène tout à fait normal qui n'est généralement pas inquiétant. Parfois cependant, les pertes de sang qui suivent la naissance du bébé sont beaucoup plus abondantes. Cette complication est désignée du nom d'hémorragie de la délivrance

(HD). Dans cette éventualité, les médecins, membres du personnel infirmier et sages-femmes mettront tout en œuvre pour réprimer les saignements, car l'état de la mère risque de devenir critique si les pertes sont trop importantes.

Quelles sont les causes d'une hémorragie de la délivrance?

Après la naissance du bébé, la matrice (utérus) continue normalement de se contracter (constrictions des muscles de l'utérus) et ceci entraîne le décollement et l'expulsion du placenta. Une fois le placenta évacué, ces contractions contribuent à produire une compression des vaisseaux qui saignent dans la portion où le placenta était rattaché. Si les contractions de l'utérus ne sont pas suffisamment puissantes, ces vaisseaux sanguins restent béants et une hémorragie se développe. L'hémorragie de la délivrance peut avoir de nombreuses autres causes, mais celle-ci est la plus commune.

À quoi correspond l'acide tranexamique et pourquoi est-il utilisé?

L'acide tranexamique (TXA) est un médicament qui est utilisé pour ralentir et réprimer les saignements. Il est par exemple souvent employé chez des personnes soumises à une chirurgie cardiaque lourde pour prévenir des pertes de sang trop importantes. Il est également parfois prescrit aux femmes qui ont des règles très abondantes. Nous savons que le TXA limite la spoliation sanguine dans ces situations, et peut-être pourrait-il donc également réprimer les saignements chez les femmes qui développent une HD. Toutefois, ceci reste pour le moment une hypothèse.

Quelles sont les modalités mises en jeu dans l'étude?

Si une femme développe une hémorragie de la délivrance, le médecin l'examinera et passera en revue ses dossiers médicaux pour déterminer si elle est candidate à l'étude. Dans l'affirmative et si son état le permet, le médecin discutera de l'essai WOMAN avec elle et lui demandera si elle serait disposée à y participer. Sinon, son éligibilité dans l'étude sera examinée avec son représentant ou le médecin/la sage-femme responsable de sa prise en charge pour établir si elle peut être admise dans l'essai.

Si elle est recrutée dans l'essai, elle recevra une injection de TXA ou d'un placebo (un liquide qui ne contient pas de TXA) directement dans une veine. Si les saignements persistent, le médecin décidera peut-être de lui administrer une seconde injection.

Après six semaines ou quand la patiente est renvoyée de l'hôpital, le médecin ou la sage-femme obtiendront des données additionnelles de ses dossiers médicaux et de ceux de son ou ses bébés et communiqueront les suites du traitement à l'équipe de l'étude.

C'est à vous de prendre la décision

Merci de discuter de cette étude avec votre famille et vos amis. Si vous avez besoin d'un complément d'information, l'équipe de l'étude de cet hôpital sera ravie de discuter de l'essai WOMAN avec vous.



N'HÉSITÉZ PAS À VOUS METTRE EN RAPPORT AVEC:

Nom du médecin ou de la sage-femme	
Adresse	
N° de téléphone	
Adresse électronique	

Les femmes enceintes n'ont pas à décider maintenant de participer ou non à l'étude. Le but de cette notice d'information est de leur permettre d'examiner soigneusement quelle serait leur réponse si nous étions amenés à leur demander d'y prendre part. Toutefois, si après avoir lu cette notice et en avoir discuté avec votre entourage vous jugez que vous ne souhaitez certainement PAS participer à cette étude, veuillez en informer votre médecin ou sage-femme et leur demander de le noter dans vos dossiers médicaux.

L'étude est organisée par l'École d'hygiène publique et de médecine tropicale de Londres (Université de Londres), et vous pouvez vous mettre en rapport avec l'équipe directement pour obtenir des informations sur l'essai.



NOTICE D'INFORMATION GÉNÉRALE SUR L'ESSAI WOMAN



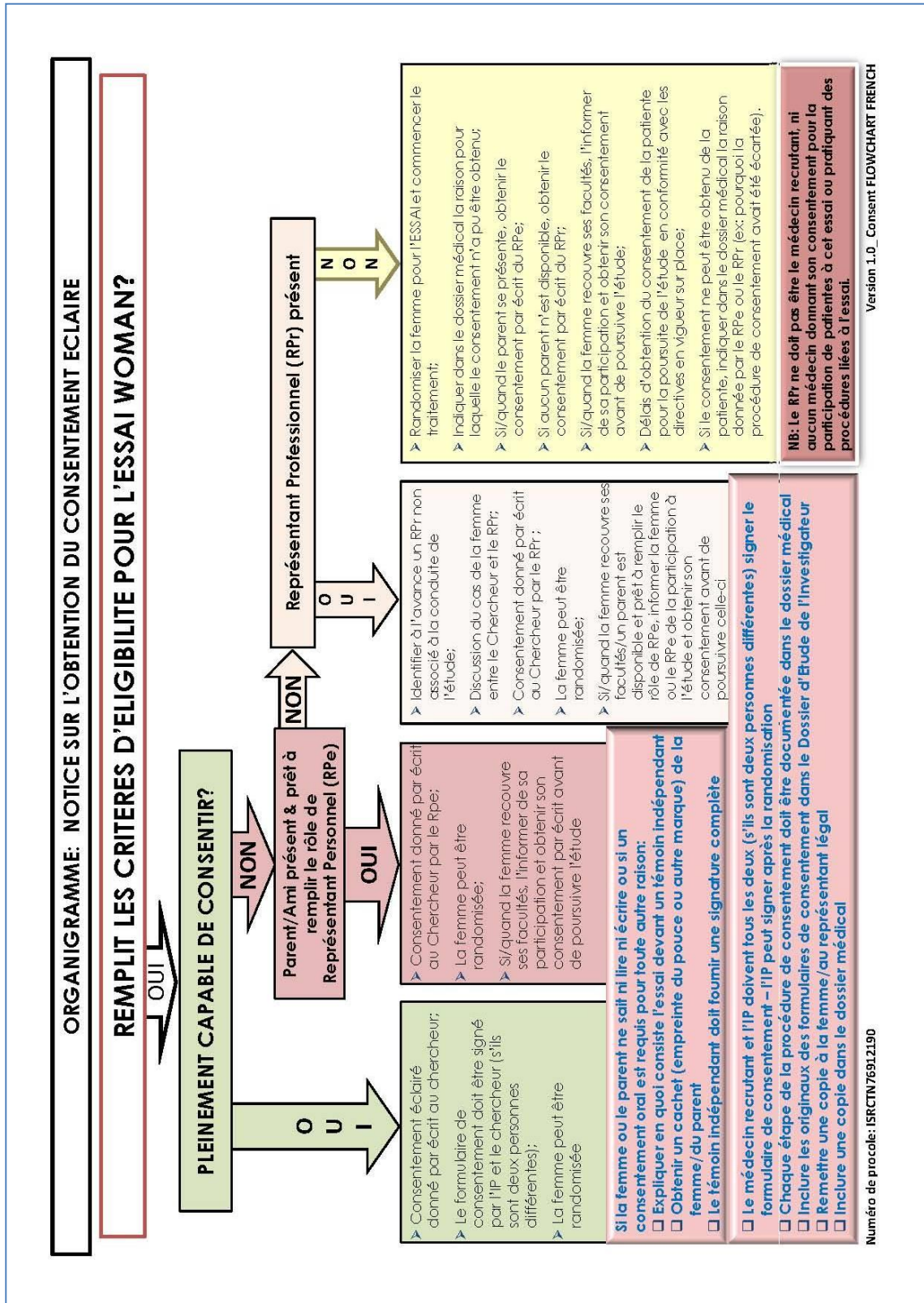
Merci d'en prendre un exemplaire

Site Internet	www.womantrial.Lshtm.ac.uk
Adresse	Trials Coordinating Centre, Room 180 London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, London WC1E 7HT United Kingdom
N° de téléphone	+44(0)20 7299 4684
N° de fax	+44(0)20 7299 4663
Adresse électronique	thewomantrial@Lshtm.ac.uk

Version 1.0; Protocol ISRCTN76912190

APPENDICE 3b

Aperçu de la procédure de consentement



APPENDICE 3c – Feuille d'information destinée à la femme et à son représentant, page 1

NOTICE D'INFORMATION AUX PATIENTES ET À LEUR REPRÉSENTANT ESSAI WOMAN

TITRE DE L'ÉTUDE DE RECHERCHE : TRAITEMENT DE L'HÉMORRAGIE DE LA DÉLIVRANCE PAR L'ACIDE TRANEXAMIQUE : UN ESSAI INTERNATIONAL, RANDOMISÉ EN DOUBLE INSU ET CONTRÔLÉ PAR PLACEBO

NUMÉRO DU CENTRE D'ÉTUDE :

VERSION DE LA NOTICE : VERSION 1.0 DATÉE DU 11 MAI 2009

Cet hôpital participe à une étude de recherche internationale dont le but est de trouver des moyens permettant d'améliorer le traitement des femmes qui présentent des saignements graves après avoir accouché.

- (1) Vous voudrions vous inviter à prendre part à cette étude.
- (2) Nous vous avons admise dans cette étude alors que vous étiez dans un état critique et nous souhaiterions que vous continuiez à y participer.
- (3) En tant que représentant de la patiente, nous vous demandons de prendre une décision en son nom.

(Veuillez entourer l'option appropriée)

Le médecin responsable de cette recherche a déjà effectué les vérifications médicales nécessaires pour s'assurer que vous ou la patiente êtes candidate à cette étude. Nous vous demandons de décider si vous ou la patiente souhaitez y participer. Cette notice fournit une information sur l'étude, y compris sur les raisons pour lesquelles elle est effectuée et sur les risques et avantages qui lui sont associés.

VEUILLEZ LIRE L'INFORMATION QUI SUIT ATTENTIVEMENT. N'HÉSITÉZ PAS À POSER TOUTES LES QUESTIONS QUE VOUS POURRIEZ AVOIR AU MÉDECIN OU À LA SAGE-FEMME QUI VOUS S'OCCUPE DE VOUS.

1) Quel est l'objectif de l'étude ?

Les femmes qui présentent des saignements très importants après l'accouchement (une complication également appelée **hémorragie de la délivrance**) reçoivent les traitements disponibles les meilleurs dans cet hôpital. Le but de cette étude de recherche est de déterminer s'il existe un traitement plus utile encore. Notre hypothèse est que le médicament à l'étude (**acide tranexamique**) pourrait contribuer à accélérer la coagulation du sang et à diminuer ainsi les pertes sanguines et la nécessité de recourir à une transfusion et à d'autres traitements. Toutefois, il est également possible que le médicament à l'étude cause la formation de caillots dans d'autres territoires de l'organisme. Nous ignorons en outre quels sont tous les effets indésirables possibles, car ce médicament n'est pas utilisé en routine après l'accouchement. Nous souhaitons déterminer si les avantages du traitement l'emportent sur les risques possibles, mais nous ne le savons pas encore.

APPENDICE 3c – Feuille d’information destinée à la femme et à son représentant, page 2

2) Pourquoi cette étude est-elle menée ?

L’hémorragie de la délivrance est une complication qui peut être très grave et motive parfois une intervention chirurgicale pour réprimer les pertes sanguines. Plusieurs milliers de femmes en meurent chaque année dans le monde, et il est important que nous parvenions à mieux maîtriser toute spoliation excessive de sang après un accouchement. L’acide tranexamique est souvent administré pour réduire les saignements après une chirurgie lourde, par exemple des interventions cardiaques. Certaines femmes chez qui les saignements menstruels (règles) sont abondants l’utilisent également. L’essai WOMAN est réalisé pour déterminer si l’acide tranexamique peut réduire les pertes sanguines chez les femmes qui présentent une hémorragie de la délivrance.

3) Pourquoi est-ce que je suis ou est-ce que la patiente est invitée à participer à cette étude ?

Votre médecin a diagnostiqué que vous ou la patiente présentez une hémorragie de la délivrance. Ce médecin a vérifié votre ou son éligibilité dans l’étude, mais c’est à vous que revient la décision de participer ou de consentir à la participation de la patiente.

4) Qui organise cette étude et qui pouvez-vous appeler pour toute question ou en cas de problème ?

Le Dr _____ est chargé(e) de la réalisation de l’étude dans cet hôpital. La coordination de l’étude est assurée par des médecins et une équipe de l’École d’hygiène publique et de médecine tropicale de Londres (Université de Londres). Les coordonnées du médecin avec qui vous pouvez vous mettre en rapport si vous avez toute question sont les suivantes :

Adresse	
Téléphone	

Vous avez également la possibilité de visiter le site Internet de l’essai, où sont fournies des mises à jour sur le déroulement de l’essai : www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk

5) Une patiente ne peut pas participer à cette étude si :

- Le médecin pense qu’elle ne devrait **certainement pas** recevoir l’acide tranexamique pour une raison particulière.
- Le médecin pense qu’elle devrait **certainement** recevoir l’acide tranexamique pour une raison particulière.
- La patiente n’est pas une adulte.

6) Que se passera-t-il (ou que s’est-il passé) durant l’étude ?

Nous utiliserons (ou avons utilisé) toutes les modalités habituellement appliquées pour la prise en charge en urgence d’une hémorragie grave après un accouchement, y compris une administration de fluides pour remplacer le sang que vous avez perdu. Par ailleurs, vous ou la patiente recevrez (ou avez reçu) une dose d’acide tranexamique ou d’un placebo (un liquide qui ne contient pas d’acide tranexamique). Cette dose sera (ou a été administrée) en injection dans une veine. Si la spoliation sanguine persiste (ou persistait) après 30 minutes ou si les saignements stoppent mais reprennent (ou avaient stoppé mais repris)

APPENDICE 3c – Feuille d'information destinée à la femme et à son représentant, page 3

dans les 24 heures qui suivent (ou qui ont suivi) la première dose, il est possible que vous ou la patiente receviez (ou ayez reçu) une seconde dose du même traitement. Vous ou la patiente ne recevrez pas (ou n'aurez pas reçu) plus de deux injections pour l'étude.

Nous ne savons pas si l'administration d'acide tranexamique en complément de toutes les autres modalités de prise en charge a ou non une utilité. C'est la raison pour laquelle la moitié des patientes de l'étude recevront ce médicament et l'autre moitié un placebo. Le choix du traitement administré à une patiente est effectué entièrement au hasard, et les chances de recevoir (ou d'avoir reçu) l'acide tranexamique ou le placebo sont égales. Ni vous, ni le médecin en charge ne saurez à quel groupe de traitement vous ou la patiente appartenez. Cette information figure sur une liste confidentielle conservée en un lieu indépendant à Londres. L'étude ne fait intervenir aucun test additionnel, mais le médecin/la sage-femme enverra au Centre de coordination de Londres un bref compte-rendu sur la prise en charge dont vous ou la patiente avez bénéficié et sur les résultats obtenus. Ce compte-rendu comprendra également une information sur la santé du ou des bébé(s) à qui vous ou la patiente avez donné naissance. Au renvoi de l'hôpital et si vous ou la patiente développez tout problème médical durant les 42 jours qui suivent le traitement, nous vous demanderons d'en informer le médecin dont le nom apparaît sur ce formulaire. Cette information sera utilisée d'une manière strictement confidentielle par des personnes qui font partie de l'équipe de l'étude, et elle ne sera divulguée dans aucune circonstance.

7) **Quels sont les risques éventuellement associés à la participation à l'étude ?**

L'acide tranexamique N'EST PAS un médicament nouveau et il est largement utilisé pour réprimer les saignements, par exemple chez des patients soumis à une chirurgie cardiaque lourde. Aucune donnée ne suggère de manière concluante que ce composé induit des effets indésirables graves quand il est utilisé à court terme. Toutefois, la possibilité pour que le médicament à l'étude cause la formation de caillots dans d'autres territoires de l'organisme ne peut pas être écartée. Nous ignorons en outre quels sont tous les effets indésirables possibles, car ce médicament n'est pas utilisé en routine après l'accouchement. Si vous ou la patiente développez tout problème inattendu, votre médecin en informera les organisateurs de l'étude.

8) **Quels sont les avantages éventuellement associés à la participation à l'étude ?**

L'hypothèse est que l'acide tranexamique peut contribuer à réduire les pertes de sang. Les connaissances acquises durant cette étude aideront à l'avenir des femmes du monde entier qui présentent une hémorragie de la délivrance.

9) **Quelles sont les informations que nous traitons d'une manière confidentielle ?**

Toutes les informations vous concernant ou concernant la patiente et la cause de l'hémorragie survenue après l'accouchement ne seront pas divulguées. Les seules personnes autorisées à consulter les dossiers sont les médecins qui réalisent l'étude et des membres du personnel du Centre de coordination et des agences officielles réglementaires, dont le rôle est de vérifier que l'étude est menée correctement. Le Centre de coordination de l'étude souhaitera peut-être obtenir ou copier certains documents relatifs à l'essai où figure votre nom ou celui de la patiente, y compris le formulaire de consentement signé. Ceci leur permettra de garantir que l'essai est effectué correctement.

APPENDICE 3c – Feuille d'information destinée à la femme et à son représentant, page 4

Vos détails ou les détails de la patiente demeureront confidentiels et seront conservés en lieu sûr au Centre de coordination de l'étude. Toutes les informations confidentielles vous concernant ou concernant la patiente seront conservées séparément de la documentation relative à l'étude, et elles seront détruites cinq ans après la clôture de l'essai. Nous publierons les résultats de l'étude dans un journal médical afin que d'autres médecins puissent tirer profit des connaissances acquises. Toutefois, les informations personnelles vous concernant ou concernant la patiente n'apparaîtront dans aucun des documents publiés et rien ne permettra de vous identifier ou d'identifier la patiente.

10) **Est-ce que je peux revenir sur ma décision quant à ma participation ou la participation de la patiente à l'étude ?**

Vous pouvez vous retirer ou retirer la patiente de l'étude à tout moment. Il vous suffit par exemple de dire *“Je ne veux plus participer à cette étude”* ou *“Je ne veux plus que la patiente participe à cette étude”*. Nous espérons que vous nous autoriserez à utiliser l'information sur votre cas ou celui de la patiente. Dans la négative, faites-le simplement savoir au médecin.

11) **Quelles sont les autres choses que vous devez savoir ?**

- Si un problème survient et si vous ou la patiente êtes victime d'un préjudice corporel durant l'étude, l'École d'hygiène publique et de médecine tropicale de Londres, qui organise l'étude, sera tenue pour responsable devant toute demande d'indemnité pour tout dommage corporel subi en résultat de la participation à cette étude, sauf en cas de négligence.
- Nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement séparé et vous remettrons un exemplaire à conserver. Vous pouvez également garder cette notice d'information.
- Le protocole de cette étude a été passé en revue et approuvé par un Comité d'éthique de recherche.

12) **Que se passera-t-il par la suite ?**

Au renvoi de l'hôpital, nous voudrions vraiment que vous nous informiez si vous ou la patiente développez un problème médical quel qu'il soit à tout moment durant les 42 jours qui suivent le traitement. Nous vous remettrons une carte où figurent les coordonnées du médecin responsable de cette étude dans cet hôpital. Vous ou la patiente devra la conserver en lieu sûr et la montrer à tout prestataire de santé que vous ou elle consulteriez pour quelque raison que ce soit.

Si vous souhaitez recevoir une copie des résultats finaux de cette étude, veuillez le faire savoir au médecin responsable de la recherche qui veillera à ce que vous receviez un exemplaire du compte-rendu quand il sera publié.

APPENDICE 3d

Formulaire de consentement éclairé pour la femme

ESSAI WOMAN : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE LA PATIENTE

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE LA PATIENTE ESSAI WOMAN

Titre de l'étude de recherche : Traitement de l'hémorragie de la délivrance par l'acide tranexamique : un essai international, randomisé en double insu et contrôlé par placebo

Numéro de code de l'hôpital		Nom de l'investigateur principal dans l'hôpital	
Numéro ID de la patiente		Numéro de randomisation	
Nom de la patiente			

Version numéro : 1.0 / Date de la version : 11 mai 2009

- Je confirme que j'ai lu et compris la notice d'information (Version numéro _____ datée du _____), concernant l'étude susmentionnée et que j'ai eu la possibilité de poser des questions.
- Je comprends que ma participation est volontaire et que je suis libre de revenir sur ma décision à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi et sans que la qualité de mes soins médicaux ni mes droits légaux en soient affectés.
- Je comprends que des personnes responsables qui collaborent à l'étude consulteront éventuellement des sections de mes dossiers médicaux et de ceux de mon ou mes bébés. J'autorise ces personnes à accéder à ces dossiers.
- J'accepte qu'un exemplaire de ce formulaire de consentement, où figure l'information personnelle me concernant, soit mis à la disposition du Centre de coordination de l'étude à Londres à des fins de monitoring seulement.
- Je consens à ce que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette étude.
- Je consens à prendre part à l'étude susmentionnée, l'essai WOMAN.

Nom de la patiente

Date

Signature / Empreinte du pouce ou toute autre marque (si la patiente est dans l'incapacité de signer)

Nom de la personne qui a obtenu le consentement

Date

Signature

Nom de l'investigateur principal dans l'hôpital

Date

Signature

(Témoin, uniquement si nécessaire) La patiente est dans l'incapacité de signer et, en tant que témoin, je confirme qu'elle a reçu toutes les informations concernant l'essai et a verbalement consenti à y participer.

Nom du témoin

Date

Signature

L'original sera archivé avec la documentation pour l'étude conservée par l'investigateur, 1 exemplaire sera remis à la patiente et 1 exemplaire sera archivé dans ses dossiers hospitaliers

PATIENT CONSENT FORM - FRENCH

Code du protocole : ISRCTN76912190

APPENDICE 3e

Formulaire de consentement éclairé pour le représentant

ESSAI WOMAN : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU REPRÉSENTANT DE LA PATIENTE

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU REPRÉSENTANT DE LA PATIENTE ESSAI WOMAN

Titre de l'étude de recherche : Traitement de l'hémorragie de la délivrance par l'acide tranexamique : un essai international, randomisé en double insu et contrôlé par placebo

Code d'admission de l'hôpital		Nom de l'investigateur principal dans l'hôpital	
Numéro ID de la patiente		Numéro de randomisation	
			BOÎTE
Nom de la patiente			
Nom du représentant de la patiente		Relation du représentant avec la patiente	

Version numéro : 1.0 / Date de la version : 11 mai 2009

- Je confirme que j'ai lu et compris la notice d'information (Version numéro ____ datée du _____,) concernant l'étude susmentionnée et que j'ai eu la possibilité de poser des questions.
- Je confirme qu'il n'existe à ma connaissance aucune raison qui aurait conduit cette patiente à refuser de participer à cette étude.
- Je comprends que mon consentement est volontaire et que je suis libre de revenir sur ma décision à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi et sans que la qualité des soins médicaux reçus par la patiente ni ses droits légaux en soient affectés.
- Je comprends que des personnes responsables qui collaborent à l'étude consulteront éventuellement des sections des dossiers médicaux de la patiente et de ceux de son ou ses bébés.
- J'accepte qu'un exemplaire de ce formulaire de consentement, où figure l'information personnelle me concernant et concernant la patiente, soit mis à la disposition du Centre de coordination de l'étude à Londres à des fins de monitoring seulement.
- Je consens à ce que le médecin traitant de la patiente soit informé de sa participation à cette étude.
- Je consens à ce que la patiente susmentionnée prenne part à l'essai WOMAN.

Signature / empreinte du pouce ou tout autre marque du représentant (s'il est dans l'incapacité de signer)

Date

Nom de la personne qui a obtenu le consentement

Date

Signature

Nom de l'investigateur principal dans l'hôpital

Date

Signature

(Témoin, uniquement si nécessaire) Le représentant de la patiente est dans l'incapacité de signer et, en tant que témoin, je confirme qu'il ou elle a reçu toutes les informations concernant l'essai et a verbalement consenti à ce que la patiente y participe.

Nom du témoin

Date

Signature

L'original sera archivé avec la documentation pour l'étude conservée par l'investigateur, 1 exemplaire sera remis au représentant de la patiente et 1 exemplaire sera archivé dans les dossiers hospitaliers de la patiente

REPRESENTATIVE CONSENT FORM – FRENCH

Code du protocole : ISRCTN76912190