

# BMJ Open

BMJ Open is committed to open peer review. As part of this commitment we make the peer review history of every article we publish publicly available.

When an article is published we post the peer reviewers' comments and the authors' responses online. We also post the versions of the paper that were used during peer review. These are the versions that the peer review comments apply to.

The versions of the paper that follow are the versions that were submitted during the peer review process. They are not the versions of record or the final published versions. They should not be cited or distributed as the published version of this manuscript.

BMJ Open is an open access journal and the full, final, typeset and author-corrected version of record of the manuscript is available on our site with no access controls, subscription charges or pay-per-view fees (<http://bmjopen.bmj.com>).

If you have any questions on BMJ Open's open peer review process please email [editorial.bmjopen@bmj.com](mailto:editorial.bmjopen@bmj.com)

# BMJ Open

## Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled post-partum haemorrhage: a randomized controlled trial in Benin and Mali

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2017-016590
Article Type:	Research
Date Submitted by the Author:	26-Feb-2017
Complete List of Authors:	Dumont, Alexandre; Research Institute for Development, BODIN, CECILE; Centre Population et Developpement, ; QUAFORSAN, Hounkpatin, Benjamin; CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Obstetrics and gynaecology Popowski, Thomas; Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy – Saint-Germain, Gynecology & Obstetrics Traoré, Mamadou; Referral Health Center of the Commune V, Obstetrics and gynaecology Perrin, René; CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Obstetrics and gynaecology rozenberg, patrick; poissysaint germain hospital, obstetricsgynaecology
<b>Primary Subject Heading</b>:	Obstetrics and gynaecology
Secondary Subject Heading:	Pathology
Keywords:	post partum haemorrhage, second line therapy, misoprostol, uterine balloon tamponade, randomized controlled trial, low-resource settings

SCHOLARONE™  
Manuscripts

**Title:** Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled post-partum haemorrhage: a randomized controlled trial in Benin and Mali

Alexandre Dumont <sup>1</sup>, Cécile Bodin <sup>1,2</sup>, Benjamin Hounkpatin <sup>3</sup>, Thomas Popowski <sup>4</sup>, Mamadou Traoré <sup>5</sup>, René Perrin <sup>3</sup>, Patrick Rozenberg <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Development, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Research unit 196 (CEPED), Paris, France.

<sup>2</sup> Community of Practice QUAHOR, Quality of Care in Reference Hospitals

<sup>3</sup> CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Department of obstetrics and gynaecology, Cotonou, Benin.

<sup>4</sup> Poissy Saint-Germain Hospital, Department of obstetrics and gynaecology, Poissy, France.

<sup>5</sup> Referral Health Center of the Commune V, Department of obstetrics and gynaecology, Bamako, Mali.

Correspondence to: Alexandre Dumont, CEPED, 45 Rue des Saint-Pères 75005 Paris, France  
Email: alexandre.dumont@ird.fr

**Running title:** Tamponade and misoprostol for the treatment of post-partum haemorrhage

## Abstract

**Objective** to assess the effectiveness of low-cost uterine tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled postpartum haemorrhage in low-resource settings.

**Design** Randomised controlled trial.

**Setting** Seven health care facilities in Cotonou, Benin and Bamako, Mali.

**Population** Women delivering vaginally who had clinically diagnosed post-partum haemorrhage that was suspected to be due to uterine atony, who were unresponsive to oxytocin and who needed additional uterotonics.

**Methods** Women were randomly assigned to receive uterine balloon tamponade with a condom-catheter device or no tamponade; both groups were also given intra-rectal or sublingual misoprostol.

**Main Outcome Measure** Proportion of women with invasive surgery or who died before hospital discharge.

**Results** The proportion of primary composite outcome did not differ significantly between the tamponade arm (16% ; 9/57) and the standard second line treatment arm (7% ; 4/59) : relative risk 2.33 (95% confidence interval 0.76 to 7.14). A significantly increased proportion of women with tamponade and misoprostol versus misoprostol alone had total blood loss more than 1000 mL.

**Conclusion** Because of a lower than expected incidence of the primary outcome in the control arm, the study was underpowered. We could not confirm the dramatic effect of uterine tamponade reported in several descriptive studies in low-resource settings, but the results do not exclude a clinically important effect of misoprostol alone as a second line treatment of uncontrolled postpartum haemorrhage. Further trials will be crucial to provide evidence to guide care for women with uterine atony unresponsive to oxytocin.

**Funding :** Research Institute for Development (IRD) and United Nations Children's Fund (UNICEF).

**Key words :** Post-partum haemorrhage, second line therapy, misoprostol, uterine balloon tamponade, randomized controlled trial, low-resource settings

1  
2  
3 **Trial registration** – ISRCT Registry Number 01202389 – Title: Evaluation of intrauterine  
4 balloon tamponade efficacy with condom catheter in the severe postpartum hemorrhage  
5 management in Benin and Mali  
6  
7

8 **Tweettable abstract** : This trial could not confirm the benefit of uterine tamponade  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only

## Strengths and limitations of this study:

### Strengths:

- This study is the first randomized controlled trial to test the effectiveness of uterine balloon tamponade by condom-catheter device as an adjunct to misoprostol for the treatment of the post-partum haemorrhage.
- This study was realized in real condition of medical care in order to test the real interest of this treatment. Only misoprostol, uterine balloon tamponade kit and training were provided to health workers.

### Limitations:

- The number of patient included, whose calculation was based on published data, was finally too small to show a significant reduction in the primary outcome
- The observance of the research protocol was not optimal in the experimental group (uterine balloon tamponade + misoprostol). Some patient did not receive the uterine balloon tamponade.
- PPH management was sub-optimal in both groups with frequent delays observed in diagnosis and treatment of uterine atony.

## Introduction

Post-partum haemorrhage (PPH) remains a leading cause of global maternal morbidity and mortality.<sup>1</sup> Despite active management of the third stage of labour, an effective strategy to reduce the risk of this complication among uncomplicated births, between 2% and 7% of women still have primary blood loss more than 500 mL at time of birth.<sup>2</sup> Uterine atony is the most common cause of PPH worldwide and a major cause of women dying in low-income countries although effective treatment are known.<sup>3</sup> Indeed, oxytocin infusion is regarded as the gold standard for the treatment of uterine atony.<sup>4</sup>

If oxytocin fails to control bleeding, there is a paucity of data to recommend preferences for second line therapy of uncontrolled PPH before recourse to invasive surgery. According to the World Health Organization (WHO), « decisions in such situations must be guided by the experience of the provider, the availability of the drugs, and by known contraindications ». <sup>5</sup> In low resource settings, misoprostol has several advantages because it is easy to store at room temperature, low-cost and relatively safe.<sup>3</sup> Evidence lending support to misoprostol for treatment of uncontrolled PPH is weak,<sup>6,7</sup> and no randomized trial has been done for this specific indication.<sup>8</sup> Nevertheless, misoprostol is being incorporated in many clinical services in sub-Saharan Africa and providers are using it to stop PPH which is not controlled by oxytocin. Among other potentially effective second line treatments in this context, uterine balloon tamponade (UBT) with condom-catheter as an adjunct to uterotonics is an attractive option because it is simple to use, not invasive and ultra-low-cost as compared with devices used in high-income countries.<sup>9</sup> However, this approach has not yet undergone rigorous evaluation, and according to WHO, research on this subject should be a priority.<sup>5</sup>

We designed a randomized controlled trial in Benin and Mali evaluating the effectiveness of condom-catheter UBT as an adjunct to misoprostol for the management of uncontrolled PPH. We hypothesised that UBT combined with misoprostol was more effective than misoprostol alone to stop haemorrhage and to prevent severe maternal morbidity.

## Methods

This trial was a multicentre randomised controlled trial with two parallel groups and took place in seven health care facilities in Cotonou, Benin (one mid-level community health facility, two districts hospitals, and one teaching hospital) and Bamako, Mali (two mid-level community health facility and one tertiary hospital) between May 2013, and December 2015.

1  
2  
3 The recruitment period and follow-up started on October, 14<sup>th</sup> 2013 and December, 31<sup>st</sup> 2015.  
4 It was registered at ISRCT with the following number: 01202389.  
5

6  
7 Active management of the third stage of labour was presumably systematically performed in  
8 all centers. Since the use of collection bag is not a common practice in Benin and Mali, PPH  
9 was clinically assessed by the caregivers (midwife or doctor) according to the visual  
10 estimation of excessive blood loss and patient status (blood pressure and cardiac frequency).  
11 The first-line treatment of PPH, based on the recommendations of the African Society of  
12 Gynaecology and Obstetrics,<sup>10</sup> included uterine massage and intravenous or intramuscular  
13 oxytocin. PPH was defined as uncontrolled if active bleeds did not cease within 20 minutes of  
14 initial treatment.  
15  
16  
17  
18  
19

20  
21 Patients managed in primary health care facilities but requiring more specialized care (i.e.  
22 blood transfusion, intensive care unit or surgery) were referred to district or tertiary hospitals.  
23 In these hospitals a gynaecologist obstetrician and an anaesthesiologist were on-call 24 hours  
24 a day. Before the trial started, all health professionals in participating centers were trained to  
25 the uterine balloon tamponade using the condom-catheter device (half day in-site training).  
26 Given frequent turnover of the staff, these training sessions were offered between two and  
27 three times in each participating center during the study period. Tablets of 200 µg misoprostol  
28 and uterine balloon tamponade kits (Figure 2), each kit costing US\$10 but free of charge for  
29 the patients, were implemented in participating centers, and regularly checked and stocked by  
30 the local trial supervisor.  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

### 38 **Participants**

39  
40 Women delivering vaginally who had clinically diagnosed post-partum haemorrhage that was  
41 suspected to be due to uterine atony and not responsive to first-line oxytocin were enrolled  
42 from participating centers. We excluded women who had a known contraindication to  
43 prostaglandins, an uterine rupture or a placenta accreta. Women were provided with  
44 information about the trial during antenatal consultation and at the time of PPH diagnosis.  
45 Due to the emergency of the PPH, all women involved in the trial provided oral consent just  
46 before randomization and written consent in post-partum period after the bleeds ceased.  
47 Written consent was asked to the family members if the mother died.  
48  
49  
50  
51  
52  
53

54  
55 Patients involvement: No patients were involved in setting the research question or the  
56 outcome measures, nor were they involved in developing plans for recruitment, design, or  
57 implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up  
58  
59  
60



of results. There are no plans to disseminate the results of the research to study participants or the relevant patient community.

## Interventions

We compared uterine balloon tamponade combined with misoprostol to misoprostol alone. In both groups, misoprostol was administered in the rectum (1000 µg) or under the tongue (600 µg) just after randomization. In the intervention arm, a condom was placed over a Foley catheter and secured with a suture. The catheter was introduced into the uterus, and the condom was inflated in increments of 250 mL of solute without exceeding 1000 mL. After each increment was added, if bleeding continued after five minutes, the clinician continued filling the condom until the maximum level was reached. If successful, compresses were placed on the vaginal fornix to prevent accidental removal of the condom, and the Foley catheter was clamped. The condom-catheter was then held in place for at least six hours. Removal of the condom-catheter began by emptying half of the solution initially injected. If bleeding resumed, the condom catheter was re-inflated and held in place for two more hours. Otherwise, it was completely removed one hour later. A single dose of cefazolin or ampicillin was administered as an antibiotic prophylaxis.

In both groups, the treatment was considered a success if bleeding was under control 15 minutes after administration of second line therapy. If the bleeding was not controlled within 15 minutes, immediate surgery was recommended.

## Outcomes

The primary outcome was the proportion of women with recourse to an invasive surgery (arterial ligatures, uterine compressive sutures, hysterectomy) or who died before hospital discharge. Secondary outcomes were each component of the composite outcome, total blood loss more than 1000 mL, blood transfusion and transfer to intensive care unit. Women were called by phone within 15 days after hospital discharge to get information about the post-partum period at home and adverse events. Each maternal death was audited by two independent experts to assess if the event was possibly due to the experimental treatment or not. Case report forms were regularly controlled for data quality and transferred to the data manager (CB) for double data entry. An independent data security and monitoring board did one planned blinded interim analysis when 50% of the number of needed subjects was attained. Based on the results, the DSMB recommended to continue with the recruitment for this study.

## Sample size

On the basis of two descriptive studies,<sup>6,7</sup> we assumed that misoprostol would fail to stop bleeding in 25% of uncontrolled PPH cases. The formula for calculating the required number of patients is that used for an individual randomized controlled trial. This calculation was based on a conservative estimate of the reduction of the primary outcome of 75%,<sup>9</sup> which represents a decrease of the primary outcome from 25 % in the control group to 6% in the intervention group. Taking into account a 5% significance level with a 80 % power in bilateral formulation, we should need to include 51 women in each group, so at least 102 women with uncontrolled PPH.

## Randomization

A computer-generated randomization sequence was generated by the principal investigator (AD) and stratified by health center. Within the strata, women with PPH which was not controlled by first-line therapy were individually allocated by blocks randomization (varying blocks of four and stratified by health care center)) to receive either tamponade associated with misoprostol, or misoprostol alone. The randomization code was only known by the principal investigator (AD), the project manager (CB) and both local trial supervisors (CTM) in Benin and Mali who were not involved in patients care.

## Statistical analysis

All analyses were by intention to treat. Comparisons between treatment groups for baseline characteristics were done to ensure comparability between study groups. Chi<sup>2</sup> test, Fischer test and Wilcoxon range test were done to assess the association between outcomes and treatment across participating centers. Qualitative data are presented as absolute value and percentage. Quantitative data were not distributed normally due to the low number of recruited women, so these data are presented as median value with interquartile range. Binary clinical outcomes are compared between groups with relative risks and corresponding 95% confidence intervals. All statistical analyses were done with STATA/IC (version 12.1) and we judged p values of less than 0.05 to be significant.

## Results

Figure 1 shows the trial profile. 444 women with PPH that was suspected to be due to uterine atony were assessed for eligibility. 11 women were excluded because an uterine rupture (n=9)

1  
2  
3 or a placenta accreta (n=2) was diagnosed before randomization as a cause of the bleeds.  
4 Among the 433 remaining women, PPH was controlled by first-line oxytocin in 317 (73%) of  
5 cases. Finally 116 women with uncontrolled PPH were randomly allocated to misoprostol and  
6 tamponade (n=57) or to misoprostol alone (n=59).  
7  
8

9  
10 Baseline characteristics were similar for participants allocated to each study group (Table 1).  
11 All women delivered vaginally without forceps or vacuum, but some of births were  
12 complicated (placental abruption, intrauterine death) or at increased risk for severe PPH  
13 (labour induced, labour augmented, multiple pregnancy). Two third of women were included  
14 in the trial in tertiary hospitals.  
15  
16

17  
18 Delays in the different steps of PPH diagnosis and treatment were frequent in both groups.  
19 Uterine atony was diagnosed within 120 minutes of birth in 76 % of cases. Oxytocin for PPH  
20 treatment was administered late (more than 10 min. after diagnosis time) to 23% of women,  
21 who therefore did not receive the recommended care for first-line PPH treatment.  
22  
23

24  
25 Among 57 patients allocated to the misoprostol and tamponade arm, two women did not  
26 receive the condom-catheter because they died before the procedure and two women did not  
27 benefit the tamponade because staff decided to postpone the treatment for unknown reasons  
28 (Table 2). For 53 women who received the allocated intervention, the median volume of  
29 solute inflated in the condom was 500 mL (interquartile range from 400 to 600 mL). Rupture  
30 or premature expulsion of the condom occurred in two cases without recovery of bleeding or  
31 further complications. For the 51 remaining patients, the length of time between insertion of  
32 the condom-catheter and removal ranged from 4 to 19 hours. All women received misoprostol  
33 in both groups, mostly using intrarectal administration, but second line uterotonic was  
34 administered late (more than 30 minutes after PPH diagnosis) to 54% of women in the  
35 tamponade and misoprostol arm and to 37% of women in the misoprostol arm (Table 2). The  
36 proportion of women who needed a manual removal of the placental or products was higher in  
37 the intervention group (19%) than in the control group (10%). Other treatments (suture of  
38 cervical, vaginal or perineal tears, provision of fluids or plasma expanders, antibiotics or  
39 tranexamic acid) were similar in both groups.  
40  
41

42  
43 Analysis of the primary outcome (Table 3) showed that the proportion of women with  
44 invasive surgery or who died before hospital discharge did not differ significantly between the  
45 intervention group (16% ; 9/57) and the control group (7% ; 4/59) : relative risk 2.33 (95%  
46 confidence interval 0.76 to 7.14, p-value 0.15). An increased proportion of women with  
47 tamponade and misoprostol versus misoprostol alone have lost more than 1000 mL of blood  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 as estimated on the basis of the health provider's clinical judgment (relative risk 1.52 ; 95%  
4 confidence interval 1.15 to 2.00, p-value < 0.01) and needed blood transfusion before  
5 discharge (relative risk 1.49 ; 95% confidence interval 0.88 to 2.51, p-value 0.17). We did not  
6 observe any severe side effects related to misoprostol or intrauterine tamponade as reported in  
7 the literature: severe shivering, diarrhea, vomiting or high temperature.<sup>8</sup>  
8  
9

10  
11 Seven women died before hospital discharge: six patients with tamponade and misoprostol  
12 and one patient with misoprostol alone (Table 3). Four women were diagnosed with severe  
13 bleeds which did not cease after the tamponade. In case 1, the insertion of the condom-  
14 catheter was late (2 hours after randomization) and did not control PPH. The patient died  
15 before she was transferred to the operating theater. In case 2, the condom-catheter fell twice  
16 out of the uterus and the decision for laparotomy was delayed. The patient died during  
17 surgery. In case 3, a hysterectomy was performed timely after the doctor observed that the  
18 tamponade failed to stop the bleeds. The patient died in the intensive care unit despite  
19 circulatory support and further blood transfusions. In case 4, bleeding resumed on withdrawal  
20 of the condom-catheter ten hours after the insertion time. The patient died of disseminated  
21 intravascular coagulopathy, while blood products were not available. Two other women from  
22 the experimental group did not received allocated intervention. In case 5, the woman died  
23 from massive haemorrhage within 20 minutes after randomization and before the condom  
24 catheter could be inserted. In case 6, given the severity of the bleeds, the staff decided to  
25 postpone the treatment and a laparotomy was done just after randomization, at which time a  
26 hysterectomy was performed because the placenta attached abnormally to the myometrium.  
27 The woman died during surgery and the final diagnosis was placenta accreta and not uterine  
28 atony. In case 7 from the control group, the patient died of disseminated intravascular  
29 coagulopathy despite transfusion of 200 mL fresh frozen plasma.  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43

## 44 Discussion

45  
46 The results of this trial show no benefit of uterine balloon tamponade (UBT) using the  
47 condom-catheter device in addition to misoprostol for the treatment of uterine atony  
48 uncontrolled by oxytocin.  
49  
50

## 51 Strengths and weaknesses of the study

52  
53 Our study is the first randomized controlled trial to test the effectiveness of UBT as an adjunct  
54 to misoprostol for this indication. The condom-catheter device is tailored to low-resource  
55 settings because it is low-cost and easy to implement.  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 However this trial is limited by several factors. First, our study has small sample size although  
4 it is sufficient to detect a significant effect of the UBT according to our primary hypothesis.  
5 However in the control group, the primary outcome was less frequent (7%) than the 25%  
6 prediction on which the sample size calculation was based. This may have been because the  
7 mode of delivery, the dose and route of administration of misoprostol differed between the  
8 present trial and both descriptive studies on which we based our estimation.<sup>6,7</sup> Our study was  
9 thus underpowered to detect a statistically significant reduction in the primary outcome.  
10 Second, observance of the research protocol was not optimal in the experimental group. Four  
11 women did not receive the condom-catheter in the intervention arm, partly because the  
12 condition of the women deteriorated too quickly. Third, PPH management was sub-optimal in  
13 both groups. Despite our efforts to improve the availability of misoprostol tablets and the  
14 different components of the UBT device, we observed frequent delays in diagnosis and  
15 treatment of uterine atony. High proportion of women had a late injection of first-line  
16 oxytocin, which is associated with increased severe PPH.<sup>11,12</sup> But sub-optimal care was  
17 balanced between women in both groups. This balance ensured that the increased proportion  
18 of women with severe morbidity in the intervention group could not be attributed to  
19 concurrent better quality of PPH management in the control group. Otherwise, low quality of  
20 care could explain the high case-fatality rate in this cohort (seven maternal deaths among 116  
21 included women).<sup>3</sup>

### 32 33 34 35 **Comparison with other studies**

36  
37 Tindell et al. published in 2012 the results of a systematic review on UBT for the treatment of  
38 postpartum haemorrhage in low resource settings.<sup>9</sup> The authors found no randomised trials  
39 and thirteen descriptive studies including a total of 241 women who received UBT for PPH.  
40 In eight reviewed studies where a condom-catheter was used as an adjunct to uterotonics,  
41 successful management of PPH was reported in 188 of 193 women (97%). The reported cause  
42 of PPH was uterine atony, placenta praevia, placenta accreta and coagulopathy. The  
43 procedures used for the condom-catheter in reviewed studies were similar to those of the  
44 present trial. Other published papers report comparable high rates of successful management  
45 of uncontrolled PPH with tamponade, either in low-income countries using a condom-catheter  
46 device,<sup>11</sup> or in high-income countries using the Bakri balloon or the Belfort-Dildy Obstetrical  
47 Tamponade System.<sup>12-14</sup> But these descriptive studies failed to control for concurrent  
48 successful management with additional standard uterotonics.  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 The successful rate of PPH management was lower in the present trial (87%; 46/53) than in  
4 previous aforementioned studies in low-resource settings (97%; 188/193).<sup>9</sup> Variations could  
5 possibly be due to the small sample size or the design (observational studies) of these studies,  
6 and could be compounded by publication bias from other small sample size studies with less  
7 optimistic results that have not been published.  
8  
9  
10

### 11 **Implications for clinical practice**

12  
13  
14 The mechanism of action for UBT is unclear. To collapse the blood vessels inside the uterus,  
15 the pressure inside the balloon does not necessarily rise above the systemic pressure.<sup>17</sup> This is  
16 the case if the volume of solute inflated in the condom is around 500 mL. Some authors  
17 suggest that the mechanism of action of UBT may not only involve tamponade but also the  
18 release of natural prostaglandins.<sup>9</sup> The present trial does not exclude the possibility that  
19 condom-catheter UBT could be effective in settings where access to surgery is more difficult  
20 than in capital cities as Cotonou or Bamako. Indeed, Burke et al. implemented the condom-  
21 catheter device in 307 health care facilities, of which 292 were remote rural clinics or lower-  
22 mid-level community health facilities of Kenya, Sierra Leone, Nepal, and Senegal, and  
23 reported 95% all-cause survival rate among 201 women with UBT.<sup>13</sup>  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

31 Misoprostol, a prostaglandin E1 analogue, is an effective myometrial stimulant in immediate  
32 postpartum.<sup>18</sup> If there is evidence that misoprostol provides no added benefit when given  
33 simultaneously with other injectable uterotonics drugs for the first-line treatment of PPH,<sup>19</sup>  
34 there is no randomised controlled trial to test the efficacy of misoprostol as a second line  
35 therapy.<sup>8,20</sup> The present trial does not exclude the possibility that misoprostol could be  
36 effective in the treatment of uterine atony unresponsive to oxytocin. Indeed, the bleeds were  
37 controlled by misoprostol in 93% of women in our trial. This success rate is higher than that  
38 reported in previous descriptive studies (between 63% and 87%). This variation may be  
39 explained by differences in dosage (400 µg, 800 µg or 1000 µg), mode of administration  
40 (oral, sublingual or rectal) and type of birth (vaginal or caesarean).  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

### 48 **Conclusion**

49  
50  
51 In low-resource setting and urban context, the use of condom-catheter UBT in addition to  
52 misoprostol has no significant effect on recourse to invasive surgery or incidence of death as  
53 compared with misoprostol alone. Further studies are needed to assess the impact of condom-  
54 catheter device in other context with poor access to surgery. Moreover, given limited data  
55 regarding the relative effectiveness of misoprostol as a second line treatment uterotonics  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

drugs, studies to assess these evidence gaps are needed to ascertain optimal pharmacological approaches for managing patients with uterine atony.

For peer review only

## Acknowledgements

We thank the independent data monitoring committee chaired by Catherine Deneux-Tharaux from the INSERM U953, Epidemiologic Research in Perinatal, Women's, and Children's Health, Pierre et Marie Curie University, Paris, France; the women who participated in the trial; the staff from the participating maternity units for including women, and the members of The Trial Study Group : Mamadou Kani Konate and Mamadou Traoré from MARIKANI, Bamako, Mali ; Jean-Claude Sagbo from the CHU-MEL, Cotonou, Benin.

## Disclosure of interests

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare no relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The head author (AD) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that there are any discrepancies from the study as registered.

## Contribution to Authorship

AD participated in the design of the study, obtained funding, participated in the central monitoring of data collection, supervised the cleaning, analysis, and interpretation of the data and the drafting and revision of the paper, and has seen and approved the final version. He had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. CB participated in the design of the study, supervised the central monitoring of data collection, the cleaning and analysis of the data, participated in the drafting and revision of the paper, and has seen and approved the final version. BH, RP and MT participated in the design of the study, supervised the inclusion of women and the running of the trial in participating health care facilities, participated in the revision of the paper, and had seen and approved the final version. TP participated in the design of the study, in the training of health care professionals in participating health care facilities, in the revision of the paper, and had seen and approved the final version. PR participated in the design of the study, supervised the analysis and interpretation of the data, participated in the revision of the paper, and has seen and approved the final version. AD and CB are guarantors for the paper.



## Detail of Ethics approval

This trial was approved by ethics committees in France (Ethic Committee of the Research Institute for Development, on 29 January 2013), in Mali (Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology, on 19 April 2013) and in Benin (Ethics and Research Committee of the Institute of the Biomedical Applied Sciences, on 16 November 2012).

## Funding

This trial was funded by the French Research Institute for Development (IRD) and The Muskoka Funds for operational research administered by United Nations Children's Fund (UNICEF), Regional Office in Dakar. These two institutions had no role in the design and conduct of the study, the collection, management, analysis, or interpretation of the data, and the preparation, review, and approval of the manuscript or in the decision to submit for publication.

## References

- 1 Graham W, Woodd S, Byass P, et al. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet* 2016. Published Online. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31533-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31533-1).
- 2 Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD007412.
- 3 FIGO guidelines. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. *Int J Gynecol Obstet* 2012;117:108-18. □
- 4 Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;13:CD003249.
- 5 World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf).
- 6 Shojai R, Desbrière R, Dhifallah S, et al. Rectal misoprostol for postpartum haemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:703-7.
- 7 Baruah M, Cohn GM. Efficacy of rectal misoprostol as second-line therapy for the treatment of primary postpartum hemorrhage. *Reprod Med* 2008;53:203-6.
- 8 Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008982.
- 9 Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG* 2012;DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03454.x.
- 10 Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, SAGO, UNFPA. Recommandations pour la pratique clinique des soins obstétricaux et néonataux d'urgence en Afrique 2010 <http://sago.sante.gov.ml/pdf2008/RPC%20Interior9thproof.pdf>.
- 11 Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, et al. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: Factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 2011; 17: 21–31.
- 12 Tort J, Traore M, Hounkpatin B, et al. Components of initial management associated with reduction of severe postpartum hemorrhage: A cohort study in Benin and Mali. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;135: S84-S88.
- 13 Burke TF, Ahn R, Nelson BD, et al. A postpartum haemorrhage package with condom uterine balloon tamponade: a prospective multi-centre case series in Kenya, Sierra Leone, Senegal, and Nepal. *BJOG* 2016 ; 23:1532-40.
- 14 Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:65.
- 15 Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:65.
- 16 Dildy GA, Belfort MA, Adair CD, et al. Initial experience with a dual-balloon catheter for the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:136
- 17 Georgiou C. Intraluminal pressure readings during the establishment of a positive 'tamponade test' in the management of postpartum haemorrhage. *BJOG* 2010;117:295-303.
- 18 Chong YS, Chua S, El Refaey H, et al. Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral

1  
2  
3 misoprostol and intramuscular syntometrine. *BJOG* 200;108:41-47.

4  
5 19 Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-  
6 partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;375:1808-13.

7  
8 20 Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and  
9 implications for health care planning. *Int J Womens Health* 2016;8:341-9

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only

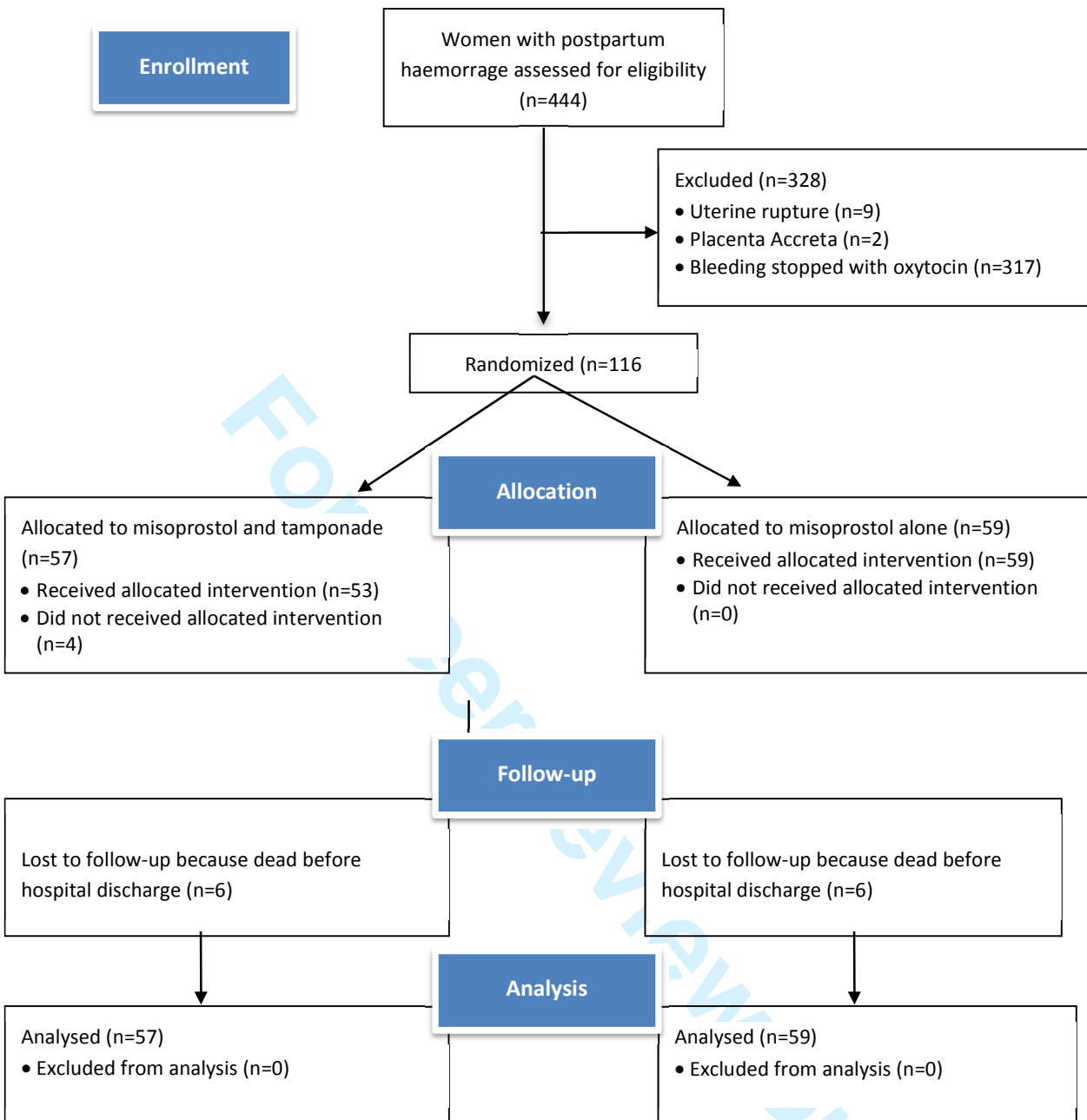


Figure 1. Study flow diagram

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Foley catheter size 24
Condoms
One-liter bag of solute
Needleless suture
50-mL syringe or adapter
Compresses

Figure 2 : Composition of the tamponade kit

Table 1 : **Baseline characteristics of participants. Values are number with characteristic/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	<b>Tamponade + misoprostol N=57</b>	<b>Misoprostol alone N=59</b>
Median (IQR) age (years)	27 (22-33)	27 (24-32)
Multiparous	40/57 (70)	40/59 (68)
Multiple pregnancy	6/57 (10)	4/59 (10)
Labour induced	7/57 (12)	7/59 (12)
Labour augmented	14/57 (25)	17/59 (29)
Spontaneous vaginal birth	57/57 (100)	59/59 (100)
Place of delivery		
Primary health care facility	11/57 (19)	12/59 (20)
District hospital	9/57 (16)	9/59 (15)
Tertiary/teaching hospital	37/57 (65)	38/59 (64)
Median (IQR) birthweight of neonate (g)	3100 (2633-3500)	3000 (2725-3200)
Abruptio placentae	3/57 (5)	2/59 (3)
Intrauterine death	8/57 (14)	6/59 (10)
Preventive oxytocin	52/57 (91)	55/59 (93)
HPP diagnosis within 120 min. of birth	44/57 (77)	44/59 (75)
Qualified staff* available within 15 min. of PPH diagnosis	49/57 (86)	53/59 (90)
Estimated blood loss $\geq$ 1000 mL		
At PPH diagnosis time	8/57 (14)	8/59 (14)
At randomization time	23/55 (42)	15/58 (26)
Oxytocin use for PPH treatment	57/57 (100)	57/59 (97)
Oxytocin within 10 min. of diagnosis	43/57 (75)	45/57 (79)
Median (IQR) dose of oxytocin (UI)	30 (20-40)	30 (20-40)

IQR= Interquartile range ; PPH= postpartum haemorrhage

\* At least one doctor and one midwife

**Table 2 : Adherence to allocated intervention and other aspects of management of postpartum hemorrhage. Values are number with variable/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	<b>Tamponade + misoprostol N=57</b>	<b>Misoprostol alone N=59</b>
<b>Allocated intervention</b>		
Misoprostol use	57/57 (100)	59/59 (100)
600 µg sublingual	4/57 (7)	6/59 (10)
1000 µg sublingual	2/57 (3)	1/59 (2)
1000 µg intrarectal	50/57 (88)	51/59 (86)
1000 µg intrarectal and sublingual	0	1/59 (2)
2000 µg intrarectal and sublingual	1/57 (2)	0
Misoprostol within 30min. of PPH diagnosis	26/56 (46)	37/59 (63)
UBT with condom catheter device	53/57 (93)	-
Median (IQR) volume of solute inflated in the condom (mL)	500 (400-600)	-
Median (IQR) time to UBT removal (hours)	9 (4-14)	-
<b>Other treatments</b>		
Manual removal of the placenta or products	6/57 (19)	10/59 (10)
Suturing cervical, vaginal or perineal tears	17/57 (30)	20/59 (34)
Fluids and/or Plasma expanders	57/57 (100)	57/59 (97)
Antibiotics	15/57 (26)	15/59 (25)
Tranexamic acid	3/57 (3)	3/59 (3)

PPH= postpartum haemorrhage ; UBT= uterine balloon tamponade ; IQR= interquartile range

**Table 3 : Trial outcomes. Values are number with outcome/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	Tamponade + misoprostol N=57	Misoprostol alone N=59	Relative risk (95% CI)
<b>Primary outcome</b>			
Recourse to invasive surgery or death	9/57 (15)	4/59 (7)	2.33 (0.79 – 7.14)
<b>Secondary outcomes</b>			
Artery ligations	4/57 (7)	3/59 (5)	1.38 (0.32 – 5.89)
Uterine compressive sutures	2/57 (3)	0	NA
Hysterectomy	4/57 (7)	1/59 (2)	4.14 (0.48 – 35.93)
Transfer to intensive care unit	10/57 (17)	8/59 (14)	1.29 (0.55 – 3.04)
Total blood loss more than 1000 mL	43/54 (80)	31/59 (52)	1.52 (1.15 – 2.00)
Transfusion	23/57 (40)	16/59 (27)	1.49 (0.88 – 2.51)
Maternal death	6/57 (10)	1/59 (2)	6.21 (0.77 – 49.98)

CI : confidence interval





# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	2
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	5
	2b	Specific objectives or hypotheses	5
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	5,6
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria) with reasons	N/A
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	6
	4b	Settings and locations where the data were collected	7
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	7
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	7
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	N/A
Sample size	7a	How sample size was determined	8
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	7
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	8
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	8
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	8
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	8
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	N/A

1		assessing outcomes) and how	
2	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
3	Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
4		12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
5			N/A
6	<b>Results</b>		
7	Participant flow (a	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and
8	diagram is strongly		were analysed for the primary outcome
9	recommended)	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
10	Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
11		14b	Why the trial ended or was stopped
12			N/A
13	Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
14	Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was
15			by original assigned groups
16			Tables 1 to 3
17	Outcomes and	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its
18	estimation		precision (such as 95% confidence interval)
19		17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
20			Table 3
21	Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing
22			pre-specified from exploratory
23			N/A
24	Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
25			9,10
26	<b>Discussion</b>		
27	Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
28			10,11
29	Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
30			12
31	Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
32			10,11,12
33	<b>Other information</b>		
34	Registration	23	Registration number and name of trial registry
35			3
36	Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
37			3
38	Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders
39			15

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming; for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

**PROTOCOLE TIUHPPI****EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA TAMPONNADE INTRA-UTERINE PAR PRESERVATIF DANS LE TRAITEMENT DES HEMORRAGIES SEVERES DU POSTPARTUM IMMEDIAT AU BENIN ET AU MALI :  
ESSAI CONTRÔLÉ RANDOMISÉ****Promoteur :****Institut de recherche pour le développement (IRD)**

4 Avenue de l'observatoire  
Faculté de Pharmacie Laboratoire de Parasitologie  
UMR 216  
75006 Paris

**Investigateur coordonnateur :****Dr Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France  
Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin  
Téléphone : 33 1 39 27 40 82  
FAX : 33 1 39 27 44 79  
Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

**Co-investigateurs principaux:****- Pour le Bénin****Pr René Perrin**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique  
Médecin chef coordonnateur de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou, République du Bénin  
Téléphone : 229 97975930  
Adresse Email : [perrinx@yahoo.fr](mailto:perrinx@yahoo.fr)

**Dr Benjamin Hounkpatin**

Assistant Chef de Clinique de Gynécologie-Obstétrique  
Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), Cotonou, République du Bénin  
Téléphone : 229 95365260 ou 229 97007004  
Adresse Email : [bhounkpatin@yahoo.fr](mailto:bhounkpatin@yahoo.fr)

**- Pour le Mali****Pr Mamadou Traoré**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique  
Médecin chef du centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali  
Téléphone : 223 76 42 75 80  
Adresse Email : [mtraore54@yahoo.fr](mailto:mtraore54@yahoo.fr)

**Dr Soumana Oumar Traoré**

1  
2  
3 Gynécologue-Obstétricien  
4 Centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali  
5 Téléphone : 223 66 87 96 42  
6 Adresse Email : [traoreoumar69@yahoo.fr](mailto:traoreoumar69@yahoo.fr)  
7  
8  
9

10 **Responsable scientifique, méthodologiste :**  
11 **Dr Alexandre Dumont**

12 Directeur de recherche  
13 UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
14 Téléphone : 01 70 64 96 20  
15 Adresse Email : [alexandre.dumont@ird.fr](mailto:alexandre.dumont@ird.fr)  
16  
17

18  
19 **Chef de projet, formatrice et data manager :**  
20 **Cécile Bodin**

21 Ingénieur d'étude  
22 UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
23 Téléphone : 01 53 73 96 57  
24 Adresse Email : [cecile.bodin@gmail.com](mailto:cecile.bodin@gmail.com)  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **1. Résumé du protocole**

**Evaluation de l'efficacité de la tamponnade intra-utérine par préservatif dans le traitement des hémorragies sévères du postpartum immédiat au Bénin et au Mali.**

### **Investigateur coordonnateur :**

**Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, département de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France

Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin

Téléphone : 33 1 39 27 40 82

FAX : 33 1 39 27 44 79

Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

### **Objectif de l'essai**

Démontrer que la tamponnade intra-utérine par préservatif permet de réduire le taux de mortalité et de morbidité sévère en cas d'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI) sévère.

### **Méthodologie**

Essai thérapeutique, multicentrique, randomisé ouvert, en deux bras parallèles.

### **Traitements évalués:**

Deux stratégies thérapeutiques seront comparées dans chaque groupe attribuées par tirage au hasard uniforme :

**Bras A :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual immédiatement associée à une tamponnade intra-utérine par préservatif.

**Bras B :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual sans recours à une tamponnade intra-utérine par ballonnet.

### **Durée des inclusions :**

24 mois

### **Durée de participation de chaque patiente :**

De 24 heures à 15 jours.

### **Nombre de patientes :**

55 patientes par groupe

### **Critères d'inclusion :**

Seront incluses dans le protocole les patientes :

- ayant accouché par voie basse, dans un des établissements sélectionnés
- après 28 SA, ou fœtus > 1000 grammes
- présentant une HPPI résistant à l'oxytocine et aux manœuvres de première ligne
- ayant donné son consentement oral

### **Critères de non inclusion :**

Protocole TIUHPPI v15/04/2013

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1  
2  
3 Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- 4 - accouchant par césarienne,  
5 - présentant une contre-indication ou une allergie connue aux prostaglandines,  
6 - présentant une allergie au latex  
7 - présentant une chorioamniotite clinique,  
8 - présentant une HPPI secondaire à des déchirures cervico-vaginales sans hémorragie  
9 utérine, une rupture utérine, ou un placenta accreta

10  
11  
12 **Critères d'efficacité :**

13  
14 **Critère principal :**

15 Critère de jugement composite: recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures  
16 utérines compressives, hystérectomie d'hémostase) et/ou décès maternel.

17  
18  
19 **Critères secondaires :**

20 Chaque élément du critère de jugement principal composite pris séparément.

21 Survenue d'une hémorragie > 1000 mL.

22 Nécessité d'une transfusion.

23 Nécessité d'un transfert.

24  
25  
26 **Critères de tolérance :**

27 On notera la présence de :

- 28 - douleurs pelviennes  
29 - fièvre,  
30 - endométrite,  
31 - Effets indésirables graves.  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



## 2. Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le taux de mortalité maternelle est beaucoup plus élevé dans les pays en développement avec en moyenne 450 décès pour 100 000 naissances vivantes en 2005, contre 9 à 51 pour 100 000 dans les pays développés<sup>1</sup>. De plus 14 pays ont un taux dépassant 1 000 et, à l'exception de l'Afghanistan, tous sont situés en Afrique subsaharienne. Il existe une tendance à la diminution du taux mondial, principalement due à celle constatée dans les pays émergents. En revanche, des changements beaucoup plus faibles ont été constatés depuis 15 ans dans les pays au Sud du Sahara qui présentent les taux les plus élevés et dont 75% des décès maternels mondiaux sont issus. Malgré l'objectif du millénaire pour le développement n°5, qui est de réduire de trois quarts le taux de mortalité maternelle d'ici 2015, la baisse annuelle entre 1990 et 2005 en Afrique subsaharienne n'a été que de 0,1%<sup>2</sup>.

La principale cause de décès maternel dans le monde est l'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI). Celle-ci est responsable de 25 à 35% des décès maternels de causes obstétricales directes<sup>2</sup>. La diminution de la prévalence de l'HPPI sévère reste donc un défi majeur dont les enjeux diffèrent entre le nord et le sud<sup>3-6</sup>. Le traitement initial de l'HPPI sévère comporte une prise en charge médicale et des médicaments utérotoniques comme l'oxytocine, l'ergométrine et les prostaglandines ou leurs analogues. Lorsque ces traitements de première intention échouent, des thérapies de seconde ligne, comprenant les sutures compressives utérines, les ligatures vasculaires pelviennes, notamment des artères hypogastriques ou utérines<sup>14-17</sup> voire l'embolisation artérielle dans les pays industrialisés<sup>18-20</sup>, peuvent être utilisées individuellement ou en combinaison. L'hystérectomie est la mesure ultime afin de contrôler l'hémorragie et sauver la vie de la mère.

L'utilisation d'un dispositif intra-utérin comme moyen de tamponnade pour faciliter l'hémostase est utilisé depuis quelques années en tant que procédure de seconde ligne dans la prise en charge de l'HPPI dans plusieurs pays<sup>21</sup>. La littérature sur cette procédure non invasive est pauvre et limitée à des « case reports » et quelques séries rétrospectives et prospectives comprenant un petit nombre de patientes. Ces publications suggèrent, cependant, que c'est un outil efficace dans la prise en charge de l'HPPI sévère<sup>22-30</sup>.

Dans les pays en voie de développement, il existe quelques publications sur l'utilisation de préservatifs comme moyen de tamponnement<sup>31-35</sup>. En effet ce type de tamponnement paraît adapté à la gestion de l'HPPI des pays à faibles revenus où l'accès aux soins obstétricaux d'urgence reste encore limité en raison de la barrière financière. La première étude retrouvée dans la littérature à ce sujet date de 2003 et a été réalisée au Bangladesh<sup>31</sup>. Dans cette étude réalisée en intention de traiter sur 152 cas d'HPPI ; 23 femmes ont bénéficié d'un tamponnement par préservatif gonflé avec 250-300 ml de solution saline isotonique jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé puis retiré au bout de 24-48 heures. Ce tamponnement a été réalisé soit après échec des autres traitements (utérotonique ou chirurgie) soit d'emblée en cas d'hémorragie massive. Sur ces 23 patientes, aucune hystérectomie d'hémostase n'a été effectuée. Par ailleurs, l'arrêt du saignement a eu lieu dans les 15 minutes dans tous les cas et aucune infection n'a été retrouvée.

Deux autres cas de tamponnement par préservatifs sur cathéter de Foley ont été décrits en Inde dans la gestion de l'HPPI chez les femmes atteintes de coagulopathie intra-vasculaire disséminée<sup>33</sup>. Quatre autres succès de cette technique ont été publiés par l'équipe de Sokoto au Nigéria et préconise l'utilisation de ce dispositif dans des cas soigneusement sélectionnés, en particulier dans les milieux à faibles ressources<sup>34</sup>.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans ces recommandations de 2009 sur l'HPPI se pose la question de la place du tamponnement intra-utérin et notamment grâce à l'utilisation du

1  
2  
3 préservatif : « Should intrauterine balloon or condom tamponade be offered in the treatment of  
4 PostPartum Haemorrhage? »<sup>36</sup>. Après l'analyse des petites séries de cas de la littérature,  
5 l'OMS conclue à un taux de réussite (c'est à dire l'absence de recours à une hystérectomie ou  
6 d'autres procédures invasives) allant de 71% à 100% : et que le ballon intra-utérin ou une  
7 tamponnade par préservatif peut être offert dans le traitement de l'HPPI due à une atonie  
8 utérine chez les femmes qui n'ayant pas répondu aux traitements utérotoniques, ou si ceux-ci  
9 ne sont pas disponibles<sup>36</sup>.

11  
12 Georgiou a réalisé une revue de la littérature évaluant l'efficacité de différentes  
13 technologies de tamponnade intra-utérine (Bakri, Foley, Sengstaken-Blakemore, Rusch, et le  
14 cathéter avec préservatif) dans la prise en charge de l'HPPI<sup>37</sup>. Le taux global de succès était de  
15 91,5%. Cependant, ces études sont soumises à de nombreux biais, notamment les biais de  
16 détection, de performance et de sélection.

18  
19 D'après les dernières enquêtes démographiques de santé au Bénin et au Mali, le taux de  
20 mortalité maternelle était respectivement de 397 et 460 décès pour 100.000 naissances vivantes  
21 (NV). Même si ce taux a diminué ces dernières années, sa tendance évolutive reste encore loin  
22 de celle préconisée par l'OMS. Afin d'atteindre l'objectif officiel fixé par l'OMS dans ces  
23 deux pays francophones de réduire de trois quart le taux de décès maternel entre 1990 et 2015,  
24 une amélioration dans la prise en charge des soins obstétricaux d'urgence est nécessaire.  
25 Au Bénin comme au Mali, l'HPPI et sa persistance est la cause la plus fréquente de décès  
26 maternels. En effet, les difficultés de transport à la maternité, le retard dans la prise de décision  
27 de recourir aux soins d'urgence, dans la prise en charge ou dans le transfert vers un  
28 établissement référent sont les principaux facteurs influençant sur le taux d'HPPI.

30  
31 Au total, la tamponnade intra-utérine par préservatif semble être une stratégie  
32 additionnelle prometteuse et peu coûteuse pour obtenir l'hémostase en cas d'HPPI réfractaire  
33 aux thérapies utérotoniques conventionnelles. Si elle est utilisée dès que les utérotoniques  
34 s'avèrent inefficaces, la tamponnade intra-utérine par préservatif pourrait non seulement  
35 diminuer le taux de mortalité maternelle mais éviter la nécessité d'une procédure chirurgicale  
36 conservatrice voire le recours à une transfusion de culots globulaires, et les risques qui leur  
37 sont associés. La tamponnade intra-utérine pourrait diminuer la perte de sang pendant que  
38 l'obstétricien administre un traitement pharmacologique et attend sa réponse. Toutes ces  
39 données et questions suggèrent la nécessité d'un essai contrôlé randomisé.

### 44 **3. Objectif**

45  
46 Démontrer que la tamponnade intra-utérine par préservatif permet de réduire le taux de  
47 mortalité et de morbidité sévère en cas d'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI) sévère.

### 51 **4. Schéma expérimental**

52  
53 Il s'agit d'un essai thérapeutique, multicentrique, randomisé, ouvert, en deux bras parallèles.  
54 La durée de participation à l'étude sera de 24 heures à 15 jours pour chaque patiente incluse  
55 dans le protocole.

56 La durée des inclusions sera de 24 mois.

57 La période d'inclusion prévue pour cette recherche est du 01/05/2013 au 30/04/2015.

### 58 **5. Sélection des patientes**

#### 59 **5.1 Critères d'inclusion**



Seront incluses dans le protocole les patientes :

- ayant accouché par voie basse, dans un des établissements sélectionnés
- après 28 SA, ou fœtus > 1000 grammes
- présentant une HPPI résistant à l'oxytocine et aux manœuvres de première ligne
- ayant donné son consentement oral

## **5.2 Critères de non inclusion**

Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- accouchant par césarienne,
- présentant une contre-indication ou une allergie connue aux prostaglandines,
- présentant une allergie au latex
- présentant une chorioamniotite clinique,
- présentant une HPPI secondaire à des déchirures cervico-vaginales sans hémorragie utérine, une rupture utérine, ou un placenta accreta

## **6. Traitements de l'essai**

Deux stratégies thérapeutiques seront comparées dans chaque groupe attribuées par tirage au hasard uniforme :

**Bras A :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1 à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual immédiatement associée à une tamponnade intra-utérine par préservatif.

**Bras B :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual sans recours à une tamponnade intra-utérine par ballonnet.

### **Présentation :**

Cathéter avec préservatif (cf annexe 1)

## **7. Critères d'évaluation**

### **7.1 Critères d'efficacité**

#### 7.1.1 Critère principal :

Critère de jugement composite: Risque individuel de recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives, hystérectomie d'hémostase) et/ou de décès maternel avant la sortie de l'hôpital.

#### 7.1.2. Critères secondaires

Chaque élément du critère de jugement principal composite :

- Taux d'intervention invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives ou hystérectomie d'hémostase) : nombre de femmes ayant eu recours à une intervention invasive divisé par le nombre de femmes incluses
- Taux de mortalité maternelle hospitalière (nombre de femmes incluses dans l'étude et décédée avant la sortie de l'hôpital divisée par le nombre de femmes incluses)
- Survenue d'une hémorragie > 1000 mL.
- Nécessité d'une transfusion.
- Nécessité d'un transfert.

### **7.2 Critères de tolérance**

On notera la présence de :

- douleurs pelviennes
- fièvre,
- endométrite,
- Effets indésirables graves.

## **8. Réalisation pratique**

Cette étude multicentrique sera mise en place sur 7 centres de différents niveaux de prise en charge périnatale:

Quatre maternités de Cotonou au Bénin et appartenant à un même réseau de soins seront impliquées :

- Le Centre de santé de référence à l'hôpital mère-enfant de la lagune (HOMEL) (4700 accouchements par an dont 2800 par voie basse)
- L'hôpital de zone de Menontin (3250 accouchements par an dont 2300 par voie basse)
- L'hôpital de zone d'Abomey-Calavi (3000 accouchements par an dont 1550 par voie basse)
- La maternité périphérique de Misséssin (2000 accouchements par voie basse par an)

Trois maternités de Bamako au Mali et appartenant à un même réseau seront impliquées :

- Le centre de santé de référence (CSRef) de la commune V du district de Bamako (8900 accouchements par an dont 6800 par voie basse)
- L'association de santé communautaire Sabalibougou I (ASACOSAB I) (1350 accouchements par voie basse par an)
- L'association de santé communautaire Torokorobougou, Quartier Mali (ASACOTOQUA) (1400 accouchements par voie basse par an)

### **8.1 Prise en charge initiale et à l'inclusion**

La prise en charge initiale et à l'inclusion suivront les recommandations nationales :

- Délivrance dirigée, comportant une injection par voie IM de 10 unités d'oxytocine immédiatement après la sortie de l'enfant et après s'être assuré de l'absence d'un autre fœtus et la traction contrôlée du cordon (GATPA).
- Délivrance artificielle effectuée sans délai en cas d'hémorragie ou après 20 minutes en l'absence de saignement.
- Si le saignement semble excessif, administration supplémentaire d'oxytocine (10 UI) après délivrance artificielle ou révision utérine, massage utérin jusqu'à l'obtention d'un tonus utérin adéquat, sondage vésical, recherche et traitement de saignements au niveau de l'épisiotomie ou d'une déchirure périnéale.
- Conjointement, une assistance circulatoire sera réalisée avec selon les cas, perfusion de cristalloïdes, colloïdes, et/ou de produits sanguins.

### **8.2 Randomisation**

Dès l'apparition d'une HPPI, le chargé d'étude sera informé, par téléphone, du diagnostic par le clinicien (sage-femme ou médecin obstétricien). De façon concomitante, la patiente sera informée, par le clinicien, de l'étude en cours et son consentement oral sera notifié.

Dans un second temps après les manœuvres de première intention et avant la mise sous misoprostol (environ 20 minutes après le début de la prise en charge), le chargé d'étude rappellera le clinicien afin de connaître l'issue des manœuvres de première ligne. Si le saignement persiste, le chargé d'étude informera le clinicien du résultat de la randomisation et donc du traitement qui doit être mis immédiatement en place (misoprostol associé à la tamponnade ou misoprostol seul).

Sur la fiche d'inclusion du cahier de randomisation seront notés :

- le numéro de randomisation,
- le groupe auquel appartient la patiente : groupe A (misoprostol et tamponnade intra-utérine par préservatif) ou groupe B (misoprostol seul),
- le nom de la personne ayant effectué la randomisation,
- la date et l'heure de la randomisation,
- le refus ou non du résultat de la randomisation,
- les nom, prénom de la patiente et le numéro de dossier médical (anonymisation secondaire).

L'administration de misoprostol (analogue de PGE1) sera administrée à la posologie de 5 comprimés de 200 µg par voie intra-rectale ou 3 comprimés de 200µg par voie sub-linguale.

Dans le groupe A, la tamponnade intra-utérine par préservatif sera réalisée immédiatement après la mise en place des comprimés de misoprostol. L'insertion du dispositif suivra les instructions recommandées lors de la formation des équipes (cf annexe 1).L'insertion du dispositif dans la cavité utérine sera réalisée manuellement. Une fois le dispositif placé dans la cavité utérine, il sera gonflé par pallier de 50 cc d'eau stérile jusqu'à l'arrêt des saignements sans dépasser 1000 cc.

Dans le groupe B, seul l'administration des comprimés de misoprostol sera réalisée, complétée par un massage utérin.

### **8.3 Suivi des patientes - Modalités de surveillance**

La surveillance sera effectuée par le clinicien (sage-femme ou médecin) ayant inclus la patiente dans l'étude ou un de ses collègues qui sera alors informé de la prise en charge initiale.

Dans le groupe A, s'il n'y a plus de saignement par le col utérin dans les 15 minutes suivant la pose du ballonnet, la tamponnade sera considéré comme un succès. En revanche, si les saignements persistent, la tamponnade sera considérée comme un échec, et une procédure invasive d'urgence chirurgicale sera réalisée immédiatement après le retrait du dispositif dans la salle d'opération. Si la tamponnade réussit, la patiente sera transférée en unité de surveillance continue. Un relai par une perfusion de faibles doses d'oxytocine (40 UI dans un litre de solution saline normale) sera fait afin de maintenir l'utérus contracté jusqu'au retrait du dispositif, 6 à 12 heures après la posée journée (entre 8h et 18h), et dégonflé à moitié de son volume, une heure avant le retrait. Une sonde vésicale de Foley sera posée et une antibioprofylaxie sera réalisée.

Dans le groupe B, s'il n'y a plus de saignement par le col utérin au plus tard dans les 15 minutes suivant la pose des comprimés de misoprostol, le traitement sera considéré comme un succès. En revanche, si les saignements persistent, le traitement par misoprostol sera considéré

comme un échec, et une procédure invasive d'urgence chirurgicale sera réalisée immédiatement. Si le traitement par misoprostol réussit, la patiente sera transférée en unité de surveillance. Un relai par une perfusion de faibles doses d'oxytocine (40 UI dans un litre de solution saline normale) sera fait afin de maintenir l'utérus contracté. Une sonde vésicale de Foley sera posée et une antibioprophyllaxie sera réalisée.

Après contrôle de l'hémorragie et recouvrement d'un bon état général de la patiente, la patiente sera informée de l'étude en cours et son consentement signé sera recueilli. En cas d'altération persistante de la conscience, voire de décès de la patiente, le consentement signé sera recueilli auprès de la personne de confiance. Dans le cas d'une patiente mineure, le consentement sera signé par son mari ou par un représentant légal de la jeune femme. En cas de refus de participation de la patiente ou de sa personne de confiance, ou de son représentant légal, les données de la patiente ne seront pas recueillies pour l'étude.

Les patientes incluses dans l'étude seront recontactées 15 à 21 jours après leur accouchement (ou un membre de la famille), afin d'assurer un suivi à distance concernant l'état de santé de la femme et évaluer la tolérance des traitements.

## **9. Gestion des données et analyse statistique**

### **9.1 Nombre de patientes nécessaire**

Le critère de jugement principal est un critère composite: incidence de la mortalité et de la morbidité maternelle sévère : ligatures artérielles et/ou sutures utérines compressives, et hystérectomie d'hémostase

Le calcul des effectifs est basé sur une estimation prudente de la réduction du critère de jugement principal de 75%<sup>38</sup> dans le groupe traitement, soit une diminution du critère de jugement principal de 25%<sup>39</sup> à 6%. En tenant compte d'un risque  $\alpha=0.05$  et d'une puissance de 80% en formulation bilatérale, nous aurons besoins d'inclure 51 femmes dans chaque groupe, soit au total 102 femmes ayant fait une hémorragie réfractaire à l'oxytocine.

Le taux d'hémorragie réfractaire à l'oxytocine rapporté au nombre d'accouchement vaginal est de 0.3%<sup>39</sup>. Selon les statistiques disponibles au Mali et au Bénin, environ 8 000 accouchements par voie vaginale sont enregistrés chaque année dans les trois maternités de Cotonou d'une part et 10 000 accouchements dans les trois maternités du Mali d'autre part. On s'attend à inclure 110 patientes dans les six centres sur une période de deux ans.

## **9.2 Gestion des données**

### **9.2.1 Collecte des données**

Les données collectées concerneront l'historique de la patiente, le déroulement de l'accouchement, la prise en charge de l'HPPI par tamponnement intra-utérin + misoprostol ou misoprostol seul (selon la randomisation), la tolérance et l'efficacité de chacune des deux

méthodes. Les données de l'étude seront collectées pour chaque patiente incluse, via un questionnaire standardisé (cahier d'observation) complété par la sage-femme et/ou le médecin (parties 1,2 et 3) qui aura diagnostiqué et pris en charge l'HPPI. Ces données seront vérifiées quotidiennement (au plus tard dans les 24 heures suivant la randomisation) par le chargé d'étude et par le responsable local de l'étude (un par centre). Ensuite, le chargé d'étude complètera le questionnaire à J2 (partie 4) et contactera 15 à 21 jours après leur accouchement les patientes incluses dans l'étude (ou un membre de la famille), afin d'assurer un suivi à distance (partie 5) concernant l'état de santé de la femme et évaluer la tolérance des traitements.

Une seconde vérification hebdomadaire des données recueillies sera faite par le co-chercheur principal de l'étude : Dr Soumana Oumar Traoré au Mali et Dr Benjamin Hounkpatin au Bénin, avec le chargé d'étude. Les données manquantes, erronées ou aberrantes seront corrigées.

### 9.2.2 Transfert, stockage et archivage des données

Les cahiers d'observation seront conservés dans au sein de l'UMR216 du Bénin et au sein de la société Marikani au Mali durant toute la durée de l'étude. Une copie dématérialisée de chaque questionnaire sera transmise quotidiennement par le chargé d'étude au data manager de l'étude. Une fois l'étude terminée, les questionnaires originaux seront archivés au sein de l'UMR216 de l'IRD à Paris.

### 9.2.3 Saisie et analyse des données

Les cahiers d'observation seront vérifiés par le data manager de l'étude (Mme Cécile Bodin). Les données manquantes, erronées ou aberrantes seront identifiées. Les corrections seront demandées par le data manager à chaque co-chercheur (Pr Traoré au Mali et Dr Hounkpatin au Bénin). Assisté par le chargé d'étude les co-chercheurs répondront à chacune des questions du data manager qui mettra à jour l'information contenue dans les cahiers d'observation avant la saisie.

Les données seront doublement saisies par le chargé d'étude au Bénin et au Mali, puis par le data manager à Paris afin de comparer les données et d'éviter les biais de saisie. Enfin, elles seront contrôlées par le Docteur Thomas Popowski.

## 9.3 Analyses statistiques

Pour juger de l'efficacité de l'intervention à mi-effectif (110 patientes incluses, soit 55 patientes dans chaque bras), une analyse intermédiaire sera planifiée en se basant sur les critères de Peto ( $\alpha=0.001$ ) qui assurent un risque d'erreur total de type I pour l'analyse finale, de 0.05<sup>40</sup>. Cette méthode permettra éventuellement de détecter une efficacité avant la fin de l'essai. Un comité indépendant de surveillance et de sécurité des données (*Data Security Monitoring Board* ou DSMB) sera mis en place. Celui-ci sera présidé par un épidémiologiste de l'Institut de Recherche sur les Sciences de la Santé (IRSS) du Burkina Fasso (Dr Seni Kouanda) et composé d'un chercheur de l'unité INSERM 953 à Paris spécialisé dans la mortalité maternelle (Dr Catherine Denoeux) et d'un obstétricien d'un centre de niveau III français à Poissy (Dr Bernard Guyot). La base de données intermédiaire sera fournie au DSMB accompagnée des résultats des analyses intermédiaires. L'essai pourra éventuellement être interrompu prématurément sur décision du comité pour les raisons suivantes : la preuve de l'efficacité du traitement à l'analyse intermédiaire, la qualité des données insuffisante, le faible niveau d'implantation de la tamponnade intra-utérine dans le bras A ou une forte



contamination dans le groupe contrôle, de la fraude et des informations nouvelles qui permettraient de juger l'essai non nécessaire, inutile voir non-éthique.

Une analyse intermédiaire sera réalisée à mi-effectif selon les critères de Peto. Ce procédé répond aux impératifs éthiques et économiques de ce type d'essai. Si le tamponnement intra-utérin est extrêmement efficace ou extrêmement inefficace. Si l'essai n'est pas arrêté à l'analyse intermédiaire, le plan d'analyse final comprendra les étapes suivantes :

- Analyse descriptive sur l'ensemble des HPPI pour vérifier le respect des critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les analyses suivantes, l'unité de mesure principale est la patiente admise et incluse dans l'étude. Les analyses seront réalisées sur l'ensemble des patientes randomisées dans l'essai jusqu'à l'arrêt des inclusions.

- Une première analyse descriptive permettra de vérifier la comparabilité des groupes au niveau des caractéristiques des patientes incluses. L'analyse statistique de l'efficacité de l'intervention (bras A) par rapport au groupe contrôle (bras B) sera réalisée en intention de traiter. Toutes les patientes seront analysées dans le groupe où elles furent randomisées quel que soit le traitement qu'elles aient reçu. L'approche par intention de traiter, plus conservatrice, permettra de minimiser les biais liés à la compliance des patientes et des équipes. C'est l'approche analytique de choix pour les études visant à démontrer une différence entre deux stratégies thérapeutiques.
- Le critère de jugement principal est le risque individuel de mortalité maternelle hospitalière et/ou de recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives ou hystérectomie d'hémostase).
- Les analyses préliminaires testeront si l'effet de l'intervention varie selon les pays avec le test chi-carré de vraisemblance avec 2 degrés de liberté pour les interactions pays-intervention.
  - o Si le test ne rejette pas l'hypothèse nulle avec  $\alpha=0.05$ , les interactions seront éliminées du modèle final ce qui permettra l'estimation de l'effet global de l'intervention.
  - o Par contre si les interactions sont statistiquement significatives, les analyses en sous-groupe estimeront les effets de l'intervention séparément pour chaque pays, avec une puissance inférieure à 80%.
- Une approche similaire sera utilisée pour tester si l'effet de l'intervention dépend : (i) du volume estimé des pertes sanguines au moment du diagnostic d'HPPI; (ii) du niveau de soins (maternité périphérique vs hôpital de référence), et (iii) du délai de prise en charge entre le diagnostic de l'HPPI et le début du traitement par misoprostol,
- L'effet de l'intervention sera estimé par le risque relatif (RR) de mortalité maternelle hospitalière et/ou de recours à une chirurgie invasive entre les deux groupes ainsi que son intervalle de confiance à 95%.
- D'autres analyses comme celles portant sur les critères de jugement secondaires ainsi que des analyses en sous-groupes seront effectuées après ajustement même si le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé dans cet objectif et que la puissance nécessaire à la démonstration d'une différence significative n'a pas été prévu a priori.

Tous les tests seront de formulation bilatérale.

L'analyse sera réalisée sur le logiciel Stata 12 (StataCorp LP, TX).

## **10. Gestion des événements indésirables**

### **10.1. Définitions :**

#### **Événement indésirable**

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant une recherche, qu'elle soit considérée ou non comme liée à celle-ci.

### **Effet indésirable**

Réaction nocive et non voulue à un traitement expérimental : médicament (quelle que soit la dose administrée), dispositif, traitement chirurgical... utilisé chez l'homme.

### **Effet ou événement indésirable non grave :**

Effets indésirables possibles liés à l'administration de misoprostol:

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol
- troubles généraux : céphalées (mal de tête), malaise et plus rarement frissons et fièvre.
- en raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Effets indésirables possibles liés à la nouvelle technique (au tamponnement intra-utérin par ballonnet de type sonde-préservatif) :

- Fièvre, éruption cutanée, pertes malodorantes, prurit, douleurs abdominales

### **Effet ou événement indésirable grave**

Effet ou événement indésirable ayant entraîné :

- Incident avec le dispositif (ex : rupture du préservatif / expulsion du préservatif avec reprise des saignements, échec du dispositif...)
- Echec du dispositif : saignements non stoppés 15 minutes après la pose du ballonnet
- Infection génitale haute
- Allergie avec choc anaphylactique
- Mise en jeu du pronostic vital
- Nouvelle hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation (précisez la cause)
- Décès de la patiente
- Tout autre événement jugé grave par le praticien

### **Effet indésirable inattendu**

Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit, la brochure investigateur ou autre référentiel reconnu par les autorités.

## **10.2. Obligations des investigateurs :**

### **Événements indésirables non graves (EI):**

Tout événement indésirable non grave - suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet. L'événement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou paracliniques permettant de décrire au mieux l'événement correspondant doivent être reportés.

1  
2  
3 Tout patient présentant un événement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la  
4 stabilisation de celui-ci, et l'évolution en sera notée sur la page correspondante.  
5  
6

### 7 **Evénements indésirables graves (EIG) :**

8 Les cliniciens, le responsable local (centre participant) ou le chargé d'étude doivent informer,  
9 en temps réel, l'investigateur principal dans le pays correspondant (Dr Soumana Oumar Traoré  
10 au Mali et Dr Benjamin Hounkpatin au Bénin) d'éventuels événements indésirables graves tels  
11 que définis ci-dessus.  
12

13 L'investigateur principal adresse une copie scannée des feuillets-type événements  
14 indésirables graves du cahier d'observation de la recherche, décrivant l'EIG, par courriel à  
15 l'investigateur coordonnateur (Dr Thomas Popowski) et au président du comité du DSMB,  
16 (après si possible un appel téléphonique immédiat de l'investigateur coordonnateur en cas de  
17 décès ou d'une menace vitale inattendue).  
18

19 L'investigateur coordonnateur (Dr Thomas Popowski) devra pour chaque événement indésirable  
20 grave émettre un avis médical sur la relation pouvant exister entre l'apparition de l'évènement  
21 et le protocole.  
22

23 Les bilans cliniques, les examens diagnostiques et les examens de laboratoire appropriés seront  
24 mis en route afin d'identifier l'origine de la réaction et les résultats de ces explorations ainsi  
25 que l'évolution clinique seront rapportés.  
26

27 Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche provenant de  
28 données de la littérature ou de recherches en cours doit aussi être notifié au DSMB très  
29 rapidement.  
30

### 31 **Déclaration des événements indésirables graves au DSMB :**

32 Elle sera assurée par l'investigateur coordonnateur, après analyse d'imputabilité de chaque  
33 cas. Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu (non-listés dans le protocole de  
34 recherche) seront déclarées par l'investigateur coordonnateur au président du DSMB.  
35

36 En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à l'un des traitements de la recherche ou la  
37 recherche elle-même, le comité d'éthique du pays concerné devra être également informé.  
38  
39

## 40 **11 . Aspects logistiques, légaux et généraux**

### 41 **11.1. Rôle du promoteur**

42  
43 Dans cet essai, l'IRD sera le promoteur. Le promoteur est la personne physique ou morale  
44 qui assume la responsabilité légale du projet. Peuvent être promoteurs les établissements  
45 publics, les organismes à but non lucratif, les organismes à but lucratif (laboratoire  
46 pharmaceutique) ou même une personne physique. Son rôle est défini par la loi française  
47 2004-806 du 9 août 2004.  
48  
49  
50  
51  
52

### 53 **11.2. Soumission du protocole au comité d'éthique**

54 En accord avec lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale  
55 impliquant des sujets humains élaborées par le Conseil des Organisations Internationales des  
56 Sciences Médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'OMS, le protocole de recherche sera  
57 soumis au comité d'éthique du pays du promoteur (Comité Consultatif de Déontologie et  
58 d'Ethique de l'IRD) ainsi qu'au comité d'éthique de chaque pays dans lequel l'essai sera  
59 réalisé (avec l'attestation d'assurance du promoteur). Les avis de ces comités seront notifiés  
60 dans le formulaire adressé au promoteur avant le démarrage de la recherche.



### **11.3. Documentations de la recherche**

Avant de démarrer la recherche, l'investigateur coordonnateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins, de même que tous les co-chercheurs principaux.

La version du protocole approuvé par les comités d'éthique du Mali et du Bénin avec ses annexes sera signée conjointement par l'investigateur coordonnateur, les co-chercheurs principaux, le responsable scientifique et le représentant du promoteur.

Lors de chaque nouvelle version du protocole, rendue nécessaire par des amendements et/ou demandes des autorités, un nouveau numéro et la date seront attribués et les mêmes signatures recueillies.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les termes de la déclaration d'Helsinki.

### **11.4. Consentement**

Les patientes suivies dans les centres participant à l'essai seront informées de cette étude lors des consultations pré-natales par les sage-femmes et par voie d'affichage par poster. Ces consultations pré-natales auront lieu chaque jour ouvré. De plus, une note d'information sera remise à chaque patiente participant à l'essai clinique (cf annexe 2).

Lors de la survenue d'une HPPI, si la patiente est stable et sans perdre de temps dans la mise en place de la procédure de gestion de l'HPPI, la patiente sera informée oralement de l'étude en cours et son consentement oral sera recueilli. Secondairement, après contrôle de l'hémorragie et recouvrement d'un bon état général de la patiente, le consentement écrit de la patiente sera récupéré. En cas d'altération persistante de la conscience, voire de décès de la patiente, le consentement écrit et signé sera recueilli auprès de la personne de confiance. Si la patiente est mineure, le consentement sera demandé à son mari ou à ses parents. En cas de refus de participation de la patiente ou de sa personne de confiance même ultérieur à la prise en charge de l'HPPI, les données de la patiente ne seront pas recueillies pour l'analyse statistique de l'essai. Le degré d'urgence ainsi que la rapidité de mise en place des différentes étapes de prise en charge justifie cette façon de procéder en accord avec les recommandations de la FDA (Food and drug Administration): (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf>.) De plus, le tamponnement intra-utérin faisant parti des recommandations pour la pratique clinique de la société africaine de Gynécologie Obstétrique, cette technique n'est pas en soit réputée comme potentiellement délétère (<http://www.sante.gov.ml/docs/pdf/RPC.pdf>).

### **11.5. Contrôle de Qualité et Assurance Qualité**

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standards du promoteur et de celles appliquées dans chaque pays où la recherche sera réalisée, soit au Mali et au Bénin. Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera fait conformément à la déclaration d'Helsinki et aux Bonnes Pratiques Cliniques.

#### **Procédures de monitoring :**

Les représentants du promoteur (Chargé d'étude dans chacun des deux pays) effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans

le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué au protocole.

D'abord, avant inclusions, pour une ouverture de chaque centre avec mise en place du protocole et prise de connaissance avec les investigateurs cliniciens.

Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par le data manager représentant le promoteur qui en contrôlera le bon remplissage et assurera la validation des données. Le chercheur principal de chaque pays, les autres investigateurs cliniciens qui incluent ou suivent des sujets participant à la recherche, acceptent de recevoir des représentants du promoteur à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- vérification du recueil de consentement éclairé et signé par la patiente
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation,
- assurance de qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données.

### **11.6. Amendements au protocole de la recherche**

Tout amendement au protocole de la recherche, devra être notifié au comité d'éthique de chaque pays, s'il entraîne des modifications substantielles, c'est-à-dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (*modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux investigateurs.....*).

### **11.7. Extension de la recherche**

Toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

### **11.8. Responsabilité**

L'IRD est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, l'IRD a pris une assurance auprès de la compagnie Allianz Eurocourtage (ex GAN) pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP). Pour cette étude le numéro de contrat d'assurance souscrit est : M54 180 001

L'IRD se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur coordinateur et aux co-chercheurs principaux.

### **11.9. Rapport final de la recherche**

1  
2  
3 Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le  
4 biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des co-chercheurs pour  
5 avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la  
6 signature de chacun des co-chercheurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après  
7 la fin effective de la recherche.  
8

### 9 **11.10. Publications et propriétés des données**

10 L'IRD est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être  
11 effectuée sans son accord préalable.

12 Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à  
13 l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

14 L'IRD doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme  
15 soutien financier le cas échéant.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## 12. Références bibliographiques

1. WHO, UNICEF, UNFPA. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank: The World Bank., 2005.
2. KHAN KS, WOJDYLA D, SAY L, GULMEZOGLU AM, VAN LOOK PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
3. HERON M, HOYERT DL, MURPHY SL, XU J, KOCHANNEK KD, TEJADA-VERA B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-134.
4. ZHANG WH, ALEXANDER S, BOUVIER-COLLE MH, MACFARLANE A. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;112:89-96.
5. BRACE V, PENNEY G, HALL M. Quantifying severe maternal morbidity: a Scottish population study. *BJOG* 2004;111:481-4.
6. WATERSTONE M, BEWLEY S, WOLFE C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-93; discussion 93-4.
7. B-LYNCH C, COKER A, LAWAL AH, ABU J, COWEN MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:372-5.
8. CHO JH, JUN HS, LEE CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:129-31.
9. HAYMAN RG, ARULKUMARAN S, STEER PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;99:502-6.
10. PEREIRA A, NUNES F, PEDROSO S, SARAIVA J, RETTO H, MEIRINHO M. Compressive uterine sutures to treat postpartum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet Gynecol* 2005;106:569-72.
11. OUAHBA J, PIKETTY M, HUEL C, et al. Uterine compression sutures for postpartum bleeding with uterine atony. *BJOG* 2007;114:619-22.
12. ZHENG J, XIONG X, MA Q, ZHANG X, LI M. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG* 2011;118:370-4.
13. KAYEM G, KURINCZUK JJ, ALFIREVIC Z, SPARK P, BROCKLEHURST P, KNIGHT M. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;117:14-20.
14. FAHMY K. Uterine artery ligation to control postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:363-7.
15. GILSTRAP LC, 3RD, RAMIN SM. Postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:824-30.
16. LEDEE N, VILLE Y, MUSSET D, MERCIER F, FRYDMAN R, FERNANDEZ H. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:189-96.
17. JOSHI VM, OTIV SR, MAJUMDER R, NIKAM YA, SHRIVASTAVA M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:356-61.
18. TOUBOUL C, BADIOU W, SAADA J, et al. Efficacy of selective arterial embolisation for the treatment of life-threatening post-partum haemorrhage in a large population. *PLoS One* 2008;3:e3819.
19. CHAULEUR C, FANGET C, TOURNE G, LEVY R, LARCHEZ C, SEFFERT P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 2008;23:1553-9.
20. ZWART JJ, DIJK PD, VAN ROOSMALEN J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:150 e1-7.

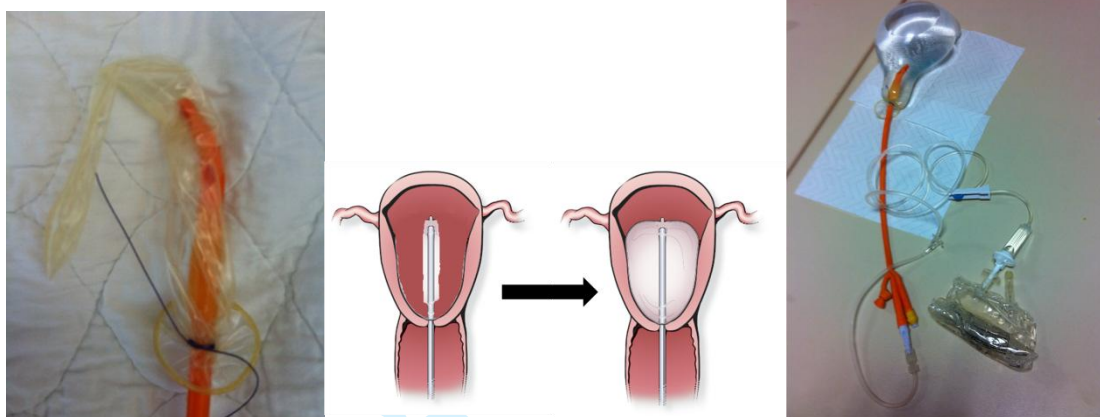
- 1
- 2
- 3 21. KAYEM G, KURINCZUK JJ, ALFIREVIC Z, SPARK P, BROCKLEHURST P, KNIGHT M. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG* 2011;118:856-64.
- 4
- 5
- 6 22. BAKRI YN, AMRI A, ABDUL JABBAR F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:139-42.
- 7
- 8
- 9 23. KATESMARK M, BROWN R, RAJU KS. Successful use of a Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:259-60.
- 10
- 11 24. CONDIE RG, BUXTON EJ, PAYNE ES. Successful use of Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1023-4.
- 12
- 13 25. DE LOOR JA, VAN DAM PA. Foley catheters for uncontrollable obstetric or gynecologic hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1996;88:737.
- 14
- 15 26. CHAN C, RAZVI K, THAM KF, ARULKUMARAN S. The use of a Sengstaken-Blakemore tube to control post-partum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:251-2.
- 16
- 17 27. MARCOVICI I, SCOCCIA B. Postpartum hemorrhage and intrauterine balloon tamponade. A report of three cases. *J Reprod Med* 1999;44:122-6.
- 18
- 19 28. JOHANSON R, KUMAR M, OBHRAI M, YOUNG P. Management of massive postpartum haemorrhage: use of a hydrostatic balloon catheter to avoid laparotomy. *BJOG* 2001;108:420-2.
- 20
- 21 29. DANSO D, REGINALD P. Combined B-lynch suture with intrauterine balloon catheter triumphs over massive postpartum haemorrhage. *BJOG* 2002;109:963.
- 22
- 23 30. FRENZEL D, CONDOUS GS, PAPAGEORGHIOU AT, MCWHINNEY NA. The use of the "tamponade test" to stop massive obstetric haemorrhage in placenta accreta. *BJOG* 2005;112:676-7.
- 24
- 25 31. AKHTER S, BEGUM MR, KABIR Z, RASHID M, LAILA TR, ZABEEN F. Use of a condom to control massive postpartum hemorrhage. *MedGenMed* 2003;5:38.
- 26
- 27 32. AKHTER S, BEGUM MR, KABIR J. Condom hydrostatic tamponade for massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:134-5.
- 28
- 29 33. BAGGA R, JAIN V, SHARMA S, SURI V. Postpartum hemorrhage in two women with impaired coagulation successfully managed with condom catheter tamponade. *Indian J Med Sci* 2007;61:157-60.
- 30
- 31 34. AIREDE LR, NNADI DC. The use of the condom-catheter for the treatment of postpartum haemorrhage - the Sokoto experience. *Trop Doct* 2008;38:84-6.
- 32
- 33 35. THAPA K, MALLA B, PANDEY S, AMATYA S. Intrauterine condom tamponade in management of post partum haemorrhage. *J Nepal Health Res Counc* 2010;8:19-22.
- 34
- 35 36. WHO WHO. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta, 2009.
- 36
- 37 37. GEORGIU C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 2009;116:748-57.
- 38
- 39 38. Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, Ahn R, Burke T, Conn K, Eckardt M. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG* 2012;120(1):5-14
- 40
- 41 39. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, Dao B, Durocher J, Yalvac S, Diop A, Dzuba IG, Ngoc NT. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2010 Jan;375(9710):217-23.
- 42
- 43 40. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet* 2005;365(9471):1657-61.
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60



## ANNEXE I

## PRESENTATION DU DISPOSITIF DE TAMPONNEMENT INTRA-UTERIN PAR MONTAGE SONDE-PRESERVATIF

### Montage du dispositif :



### Protocole de montage et mise en place du dispositif :

1. Placer le préservatif sur la sonde
2. Fixer celui-ci à l'aide d'un fil. Faire un nœud comme pour une fixation de redon
3. Injecter quelque cc de soluté à l'aide de la seringue pour tester l'étanchéité
5. Placer ensuite la sonde en position intra-utérine
6. Débuter le remplissage manuel par injection de 50 cc par 50 cc (la patiente étant si possible mise légèrement en Trendelenburg) jusqu'à arrêt du saignement
7. Maintenir la sonde en place dans l'utérus à l'aide d'un méchage vaginal si besoin et poser une sonde urinaire

### Matériel contenu dans le kit :

- 1 sonde de Foley de 20 G
- 1 embout occlusif
- 1 préservatif
- 1 fil de suture non aiguillé
- 1 seringue de 50 ML à gros embout
- 1 flacon de sérum stérile de 500 cc
- 1 cupule
- 1 sonde urinaire de 16 G
- 1 seringue de 10 ML pour la sonde urinaire
- 1 champ opératoire
- 1 paire de gants stériles taille 7,5

## ANNEXE II

**NOTE D'INFORMATION AU PATIENT\* ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
ECLAIRE POUR L'ETUDE CLINIQUE TIUHPP**

\* ou à un membre de la famille

Prise en charge de l'hémorragie du post-partum par tamponnement intra-utérin au Bénin et au Mali : Essai contrôlé, randomisé, multicentrique de phase III

Etude dans la prise en charge médicale des saignements importants lors de l'accouchement comparant le recours au traitement habituel à une nouvelle technique

Projet de recherche enregistré par le Comité d'Ethique de la Recherche CER-ISBA au Bénin et le Comité d'Ethique d'Institution de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako au Mali

**Promoteur :** Institut de Recherche pour le Développement – UMR 216  
Faculté de pharmacie - 4, avenue de l'observatoire  
75006 Paris – France

**Investigateur coordonnateur :****Dr Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France

Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin

Téléphone : 33 1 39 27 40 82

FAX : 33 1 39 27 44 79

Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

**Co-investigateurs principaux:**

- **Pour le Bénin**

**Pr René Perrin**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Médecin chef coordonnateur de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou, République du Bénin

Téléphone : 229 97975930

Adresse Email : [perrinx@yahoo.fr](mailto:perrinx@yahoo.fr)

**Dr Benjamin Hounkpatin**

Assistant Chef de Clinique de Gynécologie-Obstétrique

Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), Cotonou, République du Bénin

Téléphone : 229 95365260 ou 229 97007004

Adresse Email : [bhounkpatin@yahoo.fr](mailto:bhounkpatin@yahoo.fr)



1  
2  
3 - **Pour le Mali**

4 **Pr Mamadou Traoré**

5 Professeur de Gynécologie-Obstétrique

6 Médecin chef du centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali,  
7 Bamako, Mali

8 Téléphone : 223 76 42 75 80

9 Adresse Email : [mtraore54@yahoo.fr](mailto:mtraore54@yahoo.fr)

10  
11  
12 **Dr Soumana Oumar Traoré**

13 Gynécologue-Obstétricien

14 Centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali

15 Téléphone : 223 66 87 96 42

16 Adresse Email : [traoreoumar69@yahoo.fr](mailto:traoreoumar69@yahoo.fr)

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only

## **NOTICE D'INFORMATION DE LA PATIENTE PAR LA SAGE FEMME**

Avant de décider de prendre part à cette étude de recherche biomédicale, il est important que je vous présente les informations suivantes concernant le déroulement de cette étude. Elles décrivent l'objectif, les procédures, les bénéfices et les risques de l'étude. Elles expliquent votre droit à accepter ou non de participer à cette étude et votre droit à vous retirer de l'étude à tout moment. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, veuillez me demander de vous l'expliquer. Si vous prenez part à cette étude, vous contribuerez aux efforts de la recherche, lesquels permettront peut-être d'aider d'autres patientes à l'avenir. Si vous choisissez de participer, il vous sera demandé de signer ce formulaire que nous garderons sous clés. Il vous sera possible de le demander à tout moment. Si vous refusez de prendre part à l'étude, ceci n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge médicale par la suite.

Cette notice d'information et ce formulaire de consentement éclairé, ainsi que l'étude elle-même, ont été examinés et approuvés par le Comité d'Ethique de la Recherche CER-ISBA de Cotonou et le Comité d'Ethique d'Institution de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako au Mali

### **A. OBJECTIF DE L'ÉTUDE :**

Vous êtes invité(e) à prendre part à un projet de recherche médicale.

Cette étude vise à collecter des données sur les femmes présentant une hémorragie post-accouchement et à évaluer la prise en charge des saignements inhabituellement importants lors de l'accouchement, en comparant l'efficacité du traitement habituel à une nouvelle technique visant à introduire un petit ballon dans l'utérus afin de stopper les saignements. Afin de pouvoir comparer ces deux traitements, les femmes présentant des saignements inhabituellement importants seront réparties en 2 groupes par tirage au sort. Les femmes qui seront dans le groupe A recevront le traitement habituel et les femmes du groupe B la nouvelle technique en plus du traitement habituel.

**L'objectif de cette étude est de démontrer que cette nouvelle technique dans la prise en charge des saignements inhabituellement important lors de l'accouchement est plus efficace que le traitement habituel.**

### **B. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :**

A l'heure actuelle, les femmes présentant des saignements inhabituellement important lors de l'accouchement reçoivent un premier traitement par médicament (oxytocine) en plus de la vérification et du massage de l'utérus par un médecin ou une sage-femme. Si ce traitement n'est pas suffisant un second traitement (misoprostol) est donné à la patiente. Si ce second traitement n'est toujours pas suffisant pour stopper les saignements, la patiente doit subir une chirurgie pouvant conduire à la priver de la possibilité d'avoir un nouvel enfant.

Afin de limiter le recours à la chirurgie, cette étude propose d'associer au traitement médicamenteux habituel (misoprostol), une nouvelle technique de prise en charge (tamponnement intra-utérin) en cas de saignement persistant après la prise du premier traitement par médicament.

Si vous êtes affecté au groupe de bénéficiant de la nouvelle technique de prise en charge (tamponnement intra-utérin) en plus du second traitement médicamenteux (misoprostol), vous n'aurez pas besoin de rester plus longtemps à la maternité. De plus, aucune visite médicale supplémentaire ne sera nécessaire. Enfin, quelques soit votre groupe d'affectation (traitement médicamenteux seul ou traitement médicamenteux + nouvelle technique), une personne vous appellera 15 à 21 jours après votre accouchement afin de faire un bilan téléphonique avec vous.

Durant cette étude, les données médicales concernant votre accouchement et sa prise en charge seront compilées dans un questionnaire qui sera rempli par la sage-femme et complété par le superviseur de l'étude.

Si le premier traitement a été efficace sur les saignements inhabituellement importants, seule une collecte des données sera effectuée.

### **C. EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS DES TRAITEMENTS :**

Effets indésirables possibles liés à l'administration de misoprostol:

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol
- troubles généraux : céphalées (mal de tête), malaise et plus rarement frissons et fièvre.
- En raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Effets indésirables possibles liés à la nouvelle technique (au tamponnement intra-utérin par ballonnet de type sonde-préservatif) :

- Fièvre, éruption cutanée (boutons, rougeurs), pertes malodorantes, démangeaison, douleurs abdominales

**En cas de survenue d'un des effets indésirables cités précédemment, il sera nécessaire que vous contactiez la maternité dans laquelle vous avez accouché.**

### **D. BÉNÉFICES ATTENDUS :**

Cette recherche biomédicale portant sur l'association du tamponnement intra-utérin à l'administration habituelle de misoprostol pourrait améliorer la prise en charge de l'hémorragie du post-partum (saignements inhabituellement important lors de l'accouchement) au Bénin et de ses complications. Il est toutefois possible que vous ne tiriez pas de bénéfice direct de votre participation mais que celle-ci soit bénéfique pour d'autres patientes à l'avenir, grâce aux informations utiles qu'elle permettra de recueillir concernant le traitement de l'hémorragie du post-partum (saignements inhabituellement important lors de l'accouchement).

### **E. FRAIS ET REMUNERATION :**

Vous ne recevrez aucune rémunération pour votre participation à ce projet, cependant le matériel médical utilisé et directement lié à votre participation à cette étude (dispositif de tamponnement intra-utérin + misoprostol) sera pris en charge par le promoteur : l'UMR216 de l'Institut de Recherche pour le Développement.

### **F. PROTECTION DES PATIENTS :**

Pendant votre participation à cette étude, vous ne pourrez pas être inclus dans un autre essai thérapeutique. En revanche, il n'y a pas d'obstacle à votre participation à un essai observationnel (étude biologique et d'imagerie,...). Notre recherche ne prévoit pas de période d'exclusion avant la participation à une autre recherche biomédicale en dehors de la période réglementaire de 30 jours.

Votre participation à ce projet de recherche biomédicale est couverte par une police d'assurance : contrat d'assurance numéro M54 180 001, souscrit auprès de la compagnie Allianz Eurocourtage (ex GAN) par l'Institut de Recherche pour le Développement (promoteur de l'étude)

### **G. CONFIDENTIALITE DES DONNES :**

Personne, sauf les membres de l'équipe de recherche, ne pourra savoir que vous avez participé à cette étude. Le questionnaire rempli par la sage-femme sera identifié par un numéro codé et les données seront traitées de façon confidentielle.

Une fois les fiches ou questionnaire complétés vous concernant, ils seront conservés au centre de coordination de l'étude, dans un local fermant à clés. Les questionnaires seront conservés jusqu'aux publications finales des résultats de l'étude, soit pour une durée d'un an environ après la fin de l'étude. Ensuite, les questionnaires seront détruits. Il est possible qu'un membre du comité d'éthique et/ou de l'organisme subventionnaire (promoteur) puisse avoir accès aux données de l'étude. Les informations médicales réunies au cours de cette étude seront traitées de façon anonyme et confidentielle. Les résultats pourront faire l'objet de communications scientifiques ou de publications, dans un tel cas, la confidentialité des informations recueillies et vous concernant sera préservée.

### **H. CONTACTS :**

Si vous avez des questions durant l'étude vous pouvez consulter

Au Bénin : le Docteur Benjamin HOUKPATIN de l'Hôpital Mère-Enfant de la Lagune (HOMEL) à Cotonou via le service des urgences au 94 01 78 03 ou bien la salle d'accouchement au 94 01 78 13.

Au Mali : le Docteur Soumana Oumar Traoré du centre de santé de référence de la commune V à Bamako au 66 87 96 42.

### **I. REFUS DE PARTICIPATION A L'ETUDE :**

Votre participation à cette étude se fait sur une base entièrement volontaire. Vous pouvez choisir de ne pas participer à l'étude ou vous en retirer à tout moment. Votre refus de participer ou votre décision de vous retirer ne vous affectera d'aucune façon.

Votre sage-femme se tiendra à votre disposition pour répondre à toute question que vous vous poseriez.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude :**

**Date :**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude:**

**Date :**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude:**

**Date :**

\_\_\_\_\_



## Annexe III

**LISTE DES INVESTIGATEURS ASSOCIES**

Institut de recherche pour le développement (IRD)	Investigateurs	Référent au Mali	Référent au Bénin
Dr. Alexandre Dumont	Dr. Thomas Popowski	Pr. Mamadou Traoré	Dr Benjamin Hounkpatin

For peer review only

Par l'investigateur COORDONNATEUR et le Représentant du PROMOTEUR

Numéro d'enregistrement de l'essai:

code **TIUHPPI**:

**Titre : Evaluation de l'efficacité de la tamponnade intra-utérine par préservatif dans le traitement des hémorragies sévères du postpartum immédiat au Bénin et au Mali.**

Version N° 2

Du 15 avril 2013

Acceptée par le comité d'éthique de ..... le : / /

L'investigateur coordonnateur :

*Nom et prénom, titre :* Dr Thomas POPOWSKI **Date :** ...../...../.....

*Adresse :*

Département de Gynécologie-Obstétrique,  
Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain,  
Université Versailles-St Quentin  
Rue du Champ Gaillard  
78303 Poissy Cedex  
France

*Signature :*

Le promoteur :

*Nom et prénom, titre :* Dr Alexandre Dumont **Date :** ...../...../.....

*Adresse :*

IRD UMR 216,  
IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire,  
75006 Paris,  
France

*Signature :*

*Signature :*

*Si ensuite une autre version est rédigée suite à des modifications, le circuit des signatures devra être à nouveau validé afin d'être toujours à jour des versions du protocole actif.*

# BMJ Open

## Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled post-partum haemorrhage: a randomized controlled trial in Benin and Mali

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2017-016590.R1
Article Type:	Research
Date Submitted by the Author:	30-May-2017
Complete List of Authors:	Dumont, Alexandre; Research Institute for Development, BODIN, CECILE; Centre Population et Developpement, ; QUAFORSAN, Hounkpatin, Benjamin; CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Obstetrics and gynaecology Popowski, Thomas; Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy – Saint-Germain, Gynecology & Obstetrics Traoré, Mamadou; Referral Health Center of the Commune V, Obstetrics and gynaecology Perrin, René; CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Obstetrics and gynaecology rozenberg, patrick; poissysaint germain hospital, obstetricsgynaecology
<b>Primary Subject Heading</b>:	Obstetrics and gynaecology
Secondary Subject Heading:	Pathology
Keywords:	post partum haemorrhage, second line therapy, misoprostol, uterine balloon tamponade, randomized controlled trial, low-resource settings

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3 **Title:** Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of  
4 uncontrolled post-partum haemorrhage: a randomized controlled trial in Benin and Mali  
5  
6  
7

8  
9 Alexandre Dumont <sup>1</sup>, Cécile Bodin <sup>1,2</sup>, Benjamin Hounkpatin <sup>3</sup>, Thomas Popowski <sup>4</sup>,  
10 Mamadou Traoré <sup>5</sup>, René Perrin <sup>3</sup>, Patrick Rozenberg <sup>4</sup>  
11  
12

13  
14  
15 <sup>1</sup> Research Institute for Development, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité,  
16 Research unit 196 (CEPED), Paris, France.

17 <sup>2</sup> Community of Practice QUAHOR, Quality of Care in Referral Hospitals  
18

19 <sup>3</sup> CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Department of obstetrics  
20 and gynaecology, Cotonou, Benin.  
21

22 <sup>4</sup> Poissy Saint-Germain Hospital, Department of obstetrics and gynaecology, Poissy, France.  
23

24 <sup>5</sup> Referral Health Center of the Commune V, Department of obstetrics and gynaecology,  
25 Bamako, Mali.  
26  
27

28  
29  
30 Correspondence to: Alexandre Dumont, CEPED, 45 Rue des Saint-Pères 75005 Paris, France

31 Email: alexandre.dumont@ird.fr  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

40 **Running title:** Tamponade and misoprostol for the treatment of post-partum haemorrhage  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## *Abstract*

**Objective:** to assess the effectiveness of low-cost uterine tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled postpartum haemorrhage in low resource settings.

**Design:** Randomized controlled trial.

**Setting:** Seven health care facilities in Cotonou, Benin and Bamako, Mali.

**Population:** Women delivering vaginally who had clinically diagnosed post-partum haemorrhage that was suspected to be due to uterine atony, who were unresponsive to oxytocin and who needed additional uterotonics.

**Methods:** Women were randomly assigned to receive uterine balloon tamponade with a condom-catheter device or no tamponade; both groups were also given intra-rectal or sublingual misoprostol.

**Main Outcome Measure:** Proportion of women with invasive surgery or who died before hospital discharge.

**Results:** The proportion of primary composite outcome did not differ significantly between the tamponade arm (16%; 9/57) and the standard second line treatment arm (7% ; 4/59) : relative risk 2.33 (95% confidence interval 0.76 to 7.14. p value 0.238). A significantly increased proportion of women with tamponade and misoprostol versus misoprostol alone had total blood loss more than 1000 mL. Case fatality rate was higher in the tamponade group (10% ; 6/57) than in the control group (2% ; 1/59), p=0.059.

**Conclusion:** Because of a lower than expected incidence of the primary outcome in the control arm, the study was underpowered. We could not confirm the dramatic effect of uterine tamponade reported in several descriptive studies in low resource settings. However, delays in post-partum haemorrhage management may explain increased maternal morbidity and mortality among women treated with tamponade and misoprostol. Further studies are needed to ascertain optimal approaches for the medical management of patients with uterine atony unresponsive to oxytocin.

**Funding:** Research Institute for Development (IRD) and United Nations Children's Fund (UNICEF).

1  
2  
3 **Key words:** Post-partum haemorrhage, second line therapy, misoprostol, uterine balloon  
4 tamponade, randomized controlled trial, low resource settings  
5

6  
7 **Trial registration** – ISRCT Registry Number 01202389  
8

9 **Tweettable abstract** : This trial could not confirm the benefit of uterine tamponade  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only

## Strengths and limitations of this study:

### Strengths:

• This study is the first randomized controlled trial to test the effectiveness of uterine balloon tamponade by condom-catheter device as an adjunct to misoprostol for the treatment of the post-partum haemorrhage.

• This study was realized in real condition of medical care in order to test the real interest of this treatment. Only misoprostol, uterine balloon tamponade kit and training were provided to health workers.

### Limitations:

• The number of patient included, whose calculation was based on published data, was finally too small to show a significant reduction in the primary outcome

• The observance of the research protocol was not optimal in the experimental group (uterine balloon tamponade + misoprostol). Some patient did not receive the uterine balloon tamponade.

• PPH management was sub-optimal in both groups with frequent delays observed in diagnosis and treatment of uterine atony.



## Introduction

Post-partum haemorrhage (PPH) remains one of the leading causes of global maternal morbidity and mortality.<sup>1</sup> Despite active management of the third stage of labour, an effective strategy to reduce the risk of this complication among uncomplicated births, between 2% and 7% of women still have primary blood loss more than 500 mL at the time of birth.<sup>2</sup> Uterine atony is the most common cause of PPH in the world and one of the major causes of maternal mortality in low-income countries, although effective treatments are known.<sup>3</sup> Indeed, oxytocin infusion is regarded as the gold standard for the treatment of uterine atony.<sup>4</sup>

If the oxytocin fails to control the bleeding, there is a lack of data concerning the recommendations for the therapies of second line to be implemented for the treatment of uncontrolled PPH before recourse to the invasive surgeries. According to the World Health Organization (WHO), « decisions in such situations must be guided by the experience of the provider, the availability of the drugs, and by known contraindications ». <sup>5</sup> In low resource settings, the misoprostol has several advantages because it is easy to store at room temperature, low-cost and relatively safe.<sup>3</sup> The level of proofs concerning the efficiency of the misoprostol in the treatment of uncontrolled PPH is weak,<sup>6,7</sup> and no randomized trial has been done for this specific indication.<sup>8</sup> Nevertheless, the misoprostol is being incorporated in many clinical services in sub-Saharan Africa and providers are using it to stop PPH which is not controlled by the oxytocin. Among other potentially effective second line of treatments in this context, uterine balloon tamponade (UBT) with condom-catheter as a supplement to uterotonics is an attractive option because it is easy to use, not invasive and ultra-low-cost as compared with other devices used in high-income countries.<sup>9</sup> However, this approach has not yet undergone rigorous evaluation, and according to WHO, research on this subject should be a priority.<sup>5</sup>

We designed a randomized controlled trial in Benin and Mali evaluating the effectiveness of the condom-catheter UBT as a supplement to the misoprostol for the management of uncontrolled PPH. We hypothesised that the UBT combined with misoprostol was more effective than the misoprostol alone to stop haemorrhage and to prevent severe maternal morbidity.

## Methods

This trial was a multicentre randomised controlled trial with two parallel groups. It took place in seven health care facilities in Cotonou, Benin (one mid-level community health facility, two districts hospitals, and one teaching hospital) and Bamako, Mali (two mid-level community health facilities and one tertiary hospital) between May 2013, and December 2015. The recruitment period and follow-up took place from October, 14<sup>th</sup> 2013 until December, 31<sup>st</sup> 2015. It was registered at ISRCT with the following number: 01202389.

Active management of the third stage of labour was presumably systematically performed in all centers. Since the use of collection bag is not a common practice in Benin and Mali, PPH was clinically assessed by the caregivers (midwife or doctor) according to the visual estimation of excessive blood loss and patient status (blood pressure and cardiac frequency). The first-line treatment of PPH, based on the recommendations of the African Society of Gynaecology and Obstetrics,<sup>10</sup> included uterine massage and intravenous or intramuscular oxytocin. PPH was defined as uncontrolled if active bleeds did not cease 20 minutes after the beginning of the initial treatment.

Patients managed in primary health care facilities but requiring more specialized care (i.e. blood transfusion, intensive care unit or surgery) were referred to district or tertiary hospitals. In these hospitals a gynaecologist obstetrician and an anaesthesiologist were on-call 24 hours a day. Before the trial started, all health professionals of the participating centers, were trained to the use of uterine balloon tamponade with the condom-catheter device (half day in-site training). Given frequent turnover of the staff, these training sessions were offered between two and three times in each participating center during the study period. Tablets of 200 µg misoprostol and uterine balloon tamponade kits (including Foley catheter size 24, condom, one-liter bag of solute, needleless suture, 50 mL syringe, compresses, sterile gloves), were implemented in the participating centers (each kit costing US\$10 but free of charge for the patients), and regularly checked and stocked by the local trial supervisor.

## Participants

Women having given birth vaginally and presenting a post-partum haemorrhage, suspected to be due to a uterine atony and resistant to the first-line treatment (oxytocin) were included in the participating centers. We excluded women who had a known contraindication to prostaglandins, a uterine rupture or a placenta accreta. Women with retained placenta were not excluded. Women were provided with information about the trial during antenatal

1  
2  
3 consultation and at the time of PPH diagnosis. Due to the emergency of the PPH, all women  
4 involved in the trial provided an oral consent just before randomization and a written consent  
5 in post-partum period after the bleeds ceased. In the event of death, a written consent was  
6 asked to the members of his family.  
7  
8

### 9 10 *Patient involvement:*

11  
12 No patient was involved in the elaboration of the research questions or the outcomes  
13 measures. They do not have either been involved in developing plans for recruitment, design,  
14 or implementation of the study. No patient was involved in the interpretation or the writing of  
15 the results. There are no plans for the dissemination of the results of research to the  
16 participants or to patient organisations.  
17  
18  
19

### 20 21 **Interventions**

22  
23 We compared the uterine balloon tamponade combined with misoprostol to misoprostol  
24 alone. In both groups, the misoprostol was administered in the rectum (1000 µg) or under the  
25 tongue (600 µg) just after randomization and after manual removal of the placenta for women  
26 with retained placenta. In the intervention arm, a condom was placed over a Foley catheter  
27 and secured by a suture. The catheter was introduced into the uterus, and the condom was  
28 inflated by increments of 250 mL of solute without exceeding 1000 mL.  
29

30  
31 After each increment was added, if bleedings continued after five minutes, the clinician  
32 continued filling the condom until the maximum level was reached. Once the bleedings were  
33 stopped, compresses were placed on the vaginal fornix to prevent accidental removal of the  
34 condom, and the Foley catheter was clamped. The condom-catheter device was then held in  
35 place for at least six hours. The removal of the condom-catheter device began by emptying  
36 half of the solution initially injected. Then, it was completely removed one hour later. If the  
37 bleedings resumed, the condom catheter was re-inflated and held in place for two more hours.  
38  
39 In all cases, a single dose of cefazolin or ampicillin was administered as an antibiotic  
40 prophylaxis.  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48

49  
50 The sequence of events, from eligibility assessment, can be summarized as follows: if the  
51 bleedings continued 20 minutes after the administration of first-line treatment by oxytocin, the  
52 woman was randomized, the misoprostol administered and the condom catheter inserted,  
53 according to group allocation. The treatment was considered as successful if the bleedings  
54 were controlled within 15 minutes after the intervention. If the bleeding was not controlled  
55 within 15 minutes, immediate surgery was recommended.  
56  
57  
58  
59  
60

## Outcomes

The primary outcome is a composite outcome. It corresponds to the proportion of women with recourse to an invasive surgery (arterial ligatures, uterine compressive sutures, hysterectomy) or who died before hospital discharge. The secondary outcomes were each component of the composite outcome, and also : total blood loss more than 1000 mL, blood transfusion and transfer to intensive care unit. The women were called by phone within 15 days after hospital discharge in order to get information about the post-partum period at home and the possible adverse events arisen since discharge. Each maternal death was audited by two independent experts in order to assess if the event was possibly due to the experimental treatment or not. The case report forms on paper were regularly controlled for data quality by the data manager (CB) and entered using double data entry by researchers onto a computer database. An independent data security and monitoring board did one planned blinded interim analysis when 50% of the number of needed subjects was attained. Based on the results, the DSMB recommended continuing with the recruitment for this study.

## Sample size

On the basis of two descriptive studies,<sup>6,7</sup> we assumed that misoprostol would fail to stop the bleedings in 25% of uncontrolled PPH cases. The formula of calculation applied to determine the required number of patient is the one used for the individual randomized controlled trials. This calculation was based on a conservative estimate of the reduction of the primary outcome of 75%,<sup>9</sup> which represents a decrease of the primary outcome from 25 % in the control group to 6% in the intervention group. Taking into account a 5% significance level with a 80 % power in bilateral formulation, we should need to include 51 women in each group, so at least 102 women with uncontrolled PPH.

## Randomization

A computer-generated randomization sequence was generated by the principal investigator (AD) and stratified by health center. Within the strata, women with PPH which was not controlled by the first-line therapy were individually allocated by blocks randomization (varying blocks of four and stratified by health care center) to receive either the uterine tamponade associated with misoprostol, or the misoprostol alone. The randomization code was only known by the principal investigator (AD), the project manager (CB) and both local

1  
2  
3 trial supervisors (not involved in patients care) in Benin and Mali. The trial supervisor was  
4 called by phone by the caregiver (a midwife or a doctor) and he checked with her or him the  
5 inclusion and exclusion criteria. If the patient was eligible for the trial, she was randomized  
6 using the computer-generated randomization sequence. If the patient was allocated in the  
7 tamponade and misoprostol group, the caregiver inserted the balloon catheter in theater or on  
8 the wards, depending on the context. The uterine cavity was explored manually first to  
9 exclude retained products of conception. The condom catheter was inserted manually on the  
10 delivery suite using hands only. Then the compresses were placed at the bottom of vagina, in  
11 contact with the cervix and the balloon.  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

### 21 **Statistical analysis**

22 All analyses were performed by intention to treat. The comparisons between treatment groups  
23 for the baseline characteristics were done in order to ensure comparability between study  
24 groups. Chi<sup>2</sup> test, Fischer test and Wilcoxon range test were done to assess the association  
25 between outcomes and treatments across the participating centers. The dichotomous data are  
26 presented as absolute value and percentage. The quantitative data were not distributed  
27 normally due to the low number of recruited women, so these data are presented as median  
28 value with interquartile range. Binary clinical outcomes are compared between groups with  
29 relative risks and corresponding 95% confidence intervals. All statistical analyses were done  
30 with STATA/IC (version 12.1) and we judged p values of less than 0.05 as significant.  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

### 39 **Results**

40 Figure 1 shows the trial profile. 444 women with PPH that was suspected to be due to uterine  
41 atony were assessed for eligibility. 11 women were excluded because of a uterine rupture  
42 (n=9) or a placenta accreta (n=2), diagnosed before randomization as a cause of the bleeds.  
43 Among the 433 remaining women, PPH was controlled by the first-line treatment by oxytocin  
44 in 317 (73%) of cases. Finally 116 women with uncontrolled PPH were allocated by the  
45 randomization to the group misoprostol and tamponade (n=57) or to misoprostol alone  
46 (n=59). No patients were lost from the randomization to the final follow up by phone, except  
47 seven women who died before hospital discharge (6 women in the experimental arm and 1  
48 woman in the control arm). For the 109 remaining women, no problem or side effects in the  
49 post-partum period were reported.  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Baseline characteristics were similar for all the participants allocated to each study group  
4 (Table 1). All women delivered vaginally without forceps or vacuum, but some of births were  
5 complicated (placental abruption, intrauterine death) or at increased risk for severe PPH  
6 (labour induced, labour augmented, multiple pregnancy). Two thirds of women included in  
7 the trial were randomized in tertiary hospitals.  
8  
9

10  
11 Delays in the different steps of the diagnosis and / or the treatment of the PPH were frequent  
12 in both groups. Uterine atony was diagnosed within 120 minutes after birth in 76 % of the  
13 cases. The oxytocin for the PPH treatment was administered late (more than 10 min. after  
14 diagnosis time) to 23% of women, who therefore did not receive the recommended care for  
15 the first-line of treatment of PPH.  
16  
17

18  
19 Among 57 patients allocated to the misoprostol and tamponade arm, two women did not  
20 receive the condom-catheter because they died before the procedure. Moreover, two  
21 women did not benefit of the tamponade because staff decided to postpone the treatment for  
22 unknown reasons (Table 2). For 53 women who received the allocated intervention, the  
23 median volume of solute inflated in the condom was 500 mL (interquartile range from 400 to  
24 600 mL). The rupture or the premature expulsion of the condom occurred in two cases  
25 without recovery of the bleedings or further complications. For the 51 remaining patients, the  
26 length of time between the insertion of the condom-catheter and the removal ranged from 4 to  
27 19 hours. All women received misoprostol in both groups, mostly using intrarectal  
28 administration. However the second line of treatment by uterotonic was administered late  
29 (more than 30 minutes after PPH diagnosis) to 54% of the women in the tamponade and  
30 misoprostol arm and to 37% of the women in the misoprostol arm (Table 2). The proportion  
31 of women who needed a manual removal of the placental or products of conception was  
32 higher in the intervention group (19%) than in the control group (10%). Other treatments  
33 (suture of cervical, vaginal or perineal tears, provision of fluids or plasma expanders,  
34 antibiotics or tranexamic acid) were similar in both groups.  
35  
36

37  
38 Analysis of the primary outcome (Table 3) showed that the proportion of women with  
39 invasive surgery or who died before hospital discharge did not differ significantly between the  
40 intervention group (16% ; 9/57) and the control group (7% ; 4/59) - relative risk 2.33 (95%  
41 confidence interval 0.76 to 7.14, p-value 0.238). An increased proportion of women with  
42 tamponade and misoprostol versus misoprostol alone have lost more than 1000 mL of blood  
43 (estimated on the basis of the clinical judgement of the health provider) - relative risk 1.52  
44 (95% confidence interval 1.15 to 2.00, p-value < 0.001) and needed blood transfusion before  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 discharge - relative risk 1.49 (95% confidence interval 0.88 to 2.51, p-value 0.170). We did  
4 not observe any severe side effects related to misoprostol or intrauterine tamponade as  
5 reported in the literature: severe shivering, diarrhea, vomiting or high temperature.<sup>8</sup>  
6  
7

8  
9 Seven women died before hospital discharge: six patients with tamponade and misoprostol  
10 and one patient with misoprostol alone (Table 3). The bleedings of four women, who were  
11 diagnosed with severe PPH, did not cease after the tamponade. Among these maternal deaths,  
12 the misoprostol was administrated with the total dose of 1400 µg (400 µg intravaginal for  
13 labor induction and 1000 µg intrarectal for PPH treatment) in two cases. For another case,  
14 intra-rectal misoprostol was administered with the total dose of 1000 µg. Misoprostol was  
15 administered under the tongue with the total dose of 600 µg for one case. In case 1, the  
16 insertion of the condom-catheter device was late (2 hours after randomization) and did not  
17 control PPH. The patient died before she was transferred to the operating theater. In case 2,  
18 the condom-catheter device fell out twice of the uterus and the decision for the realization of a  
19 laparotomy was delayed. The patient died during the surgery. In case 3, a hysterectomy was  
20 performed timely after the doctor observed that the tamponade failed to stop the bleedings.  
21 The patient died in the intensive care unit despite circulatory support and further blood  
22 transfusions. In case 4, the bleedings have resumed on withdrawal of the condom-catheter ten  
23 hours after the insertion time. The patient died because of a disseminated intravascular  
24 coagulopathy, while blood products were not available. Two other women from the  
25 experimental group did not received allocated intervention. In case 5, the woman died from a  
26 massive haemorrhage within the 20 minutes after the randomization, before that the  
27 misoprostol was able to be administered and before that the condom catheter could have been  
28 inserted. In case 6, given the severity of the bleedings, the staff decided to postpone the  
29 treatment. A laparotomy was done just after the randomization and before that the misoprostol  
30 was able to be administered. Then, a hysterectomy was performed because of the placenta  
31 attached abnormally to the myometrium. The woman died during surgery and the final  
32 diagnosis was placenta accreta and not uterine atony. In case 7 in the control group, the  
33 patient died because of a disseminated intravascular coagulopathy despite transfusion of 200  
34 mL of fresh frozen plasma and before that the laparotomy was able to be performed. For this  
35 woman, the misoprostol was administrated in the rectum with the total dose of 1000 µg.  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

## 53 Discussion

54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 The results of this trial does not show benefit for the uterine balloon tamponade (UBT) using  
4 the condom-catheter device in addition to the misoprostol for the treatment of the uterine  
5 atony uncontrolled by the oxytocin.  
6  
7

### 8 9 *Strengths and weaknesses of the study*

10  
11 Our study is the first randomized controlled trial to test the effectiveness of the UBT as an  
12 adjunct to the misoprostol for this indication. The condom-catheter device is tailored to low-  
13 resource settings because it is low-cost and easy to implement.  
14

15  
16 However this trial is limited by several factors. Firstly, our study has a small sample size  
17 although it is sufficient in order to detect a significant effect of the UBT according to our  
18 primary hypothesis. However in the control group, the primary outcome was less frequent  
19 (7%) than the 25% prediction on which the sample size calculation was based. This may have  
20 been because of the mode of delivery, the dose and route of administration of misoprostol  
21 which differed between the present trial and both descriptive studies on which we based our  
22 estimation.<sup>6,7</sup> Our study was thus underpowered to detect a statistically significant reduction  
23 in the primary outcome. Secondly, observance of the research protocol was not optimal in the  
24 experimental group. Four women did not receive the condom-catheter device in the  
25 intervention arm, partly because the condition of the women deteriorated too quickly.  
26  
27

28  
29 Thirdly, the initial PPH management was sub-optimal in both groups. Despite our efforts in  
30 order to improve the availability of the tablets of misoprostol and the different components of  
31 the UBT device, we observed frequent delays in the diagnosis and the treatment of the uterine  
32 atony. A high proportion of women having received a late injection of oxytocin (for the first-  
33 line of treatment) is associated with an increased risk of severe PPH.<sup>11,12</sup> Moreover sub-  
34 optimal care was balanced between women in both groups. This balance ensured that the  
35 increased proportion of women with severe morbidity in the intervention group could not be  
36 attributed to a better quality of PPH management in the control group. Otherwise, delays in  
37 the second-line PPH management could explain the significantly increased blood loss over  
38 1000 mL and the higher case-fatality rate in the misoprostol and tamponade group compared  
39 to the control group. Indeed, delay in the administration of misoprostol was more frequent in  
40 the experimental group (Table 2). Moreover, the condom catheter was inserted 30 minutes  
41 and more after the diagnosis of PPH in 58% of the cases (Table 2), despite our efforts in order  
42 to improve the availability of the different components of the UBT device. Among the four  
43 women who died after the uterine balloon tamponade, no hysterectomy was performed in  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 three cases while UBT device failed to stop the bleedings. Although this was not reported by  
4 both maternal death reviewers, the uterine balloon tamponade may have delayed the decision  
5 to perform a hysterectomy. Finally, in the referral hospitals, a large part of the uterine balloon  
6 tamponade and misoprostol was administered by the doctors to the operating theater.  
7  
8 However, the recurring unavailability of the theatre had an important consequence in the  
9 delays for the experimental group. In the control group (misoprostol only), the misoprostol  
10 was always administered in delivery room.  
11  
12  
13

### 14 *Comparison with other studies*

15  
16  
17 Tindell et al. published in 2012 the results of a systematic review on the UBT for the  
18 treatment of postpartum haemorrhage in low resource settings.<sup>9</sup> The authors found no  
19 randomised trials and thirteen descriptive studies including a total of 241 women who  
20 received the UBT for the treatment of PPH. In eight reviewed studies where a condom-  
21 catheter device was used as an adjunct to uterotonics, successful management of PPH was  
22 reported in 188 of 193 women (97%). The reported cause of PPH was the uterine atony,  
23 placenta praevia, placenta accreta and coagulopathy. The procedures used for the condom-  
24 catheter device in reviewed studies were similar to those of the present trial. Other published  
25 papers report comparable high rates of successful management of uncontrolled PPH with  
26 tamponade, either in low-income countries using a condom-catheter device,<sup>13</sup> or in high-  
27 income countries using the Bakri balloon or the Belfort-Dildy Obstetrical Tamponade System.  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
14-16 But these descriptive studies failed to control for concurrent successful management with  
additional standard uterotonics.

The successful rate of the PPH management was lower in the present trial (87%; 46/53) than  
in previous aforementioned studies in low-resource settings (97%; 188/193).<sup>9</sup> Variations could  
possibly be due to the small sample size or the design (observational studies) of these studies.  
It could also be compounded by the bias of publication from other studies with a small sample  
size and demonstrating results less optimistic, which have not been published.

### 50 *Implications for clinical practice*

51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
The mechanism of action for the UBT device is unclear. To collapse the blood vessels inside  
the uterus, the pressure inside the balloon does not necessarily rise above the systemic  
pressure.<sup>17</sup> This is the case if the volume of solute inflated in the condom is around 500 mL.  
Some authors suggest that the mechanism of action of the UBT device may not only involve  
the tamponade effect but also the release of natural prostaglandins.<sup>9</sup> One randomised

1  
2  
3 controlled trial showed that the condom catheter device is as effective as the Bakri balloon but  
4 requires a significant a little longer time to stop the bleedings.<sup>18</sup> However, advanced maternal  
5 age and caesarean section are associated with lower success rates.<sup>19</sup> The present trial does not  
6 exclude the possibility that the condom-catheter device could be effective in settings where  
7 access to surgery is more difficult than in capital cities as Cotonou or Bamako. Indeed, Burke  
8 et al. implemented the condom-catheter device in 307 health care facilities, of which 292 were  
9 remote rural clinics or lower- mid-level community health facilities in Kenya, Sierra Leone,  
10 Nepal, and Senegal, and reported 95% all-cause survival rate among 201 women with UBT.<sup>13</sup>

11  
12 The misoprostol, a prostaglandin E1 analogue, is an effective myometrial stimulant in the  
13 immediate postpartum.<sup>20</sup> If there is evidence that the misoprostol provides no added benefit  
14 when it is given simultaneously with other injectable uterotonic drugs for the first-line  
15 treatment of PPH,<sup>21</sup> there is no randomized controlled trial in order to test the efficacy of the  
16 misoprostol as a second line therapy.<sup>8,22</sup> The present trial does not exclude the possibility that  
17 the misoprostol could be effective in the treatment of the uterine atony unresponsive to the  
18 oxytocin. Indeed, the bleedings were controlled by the misoprostol in 93% of women in our  
19 trial. This success rate is higher than those reported in previous descriptive studies (between  
20 63% and 87%). This variation may be explained by differences in dosage (400 µg, 800 µg or  
21 1000 µg), mode of administration (oral, sublingual or rectal) and type of birth (vaginal or  
22 caesarean). On the other hand, our results could point out the potential deleterious effect of  
23 high dose of misoprostol.<sup>21</sup> Indeed, five of the seven registered maternal death in this trial  
24 could be associated with high dose misoprostol (600 µg and more), considering the results of  
25 the systematic review of Hofmeyer and colleagues published in the Bulletin of the World  
26 Health Organization. However, among these five women who died after the administration of  
27 misoprostol, no known side effects of the misoprostol as pyrexia or shivering, was reported by  
28 clinicians. For this reason, it is not clear to attribute these deaths to the misoprostol.

## 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 **Conclusion**

49  
50 In low resource settings and urban context, where operating theatres are available, the use of  
51 condom-catheter UBT in addition to misoprostol has no significant effect on recourse to  
52 invasive surgery. However, delays in post-partum haemorrhage management may explain  
53 increased maternal morbidity and mortality among women treated with tamponade and  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

misoprostol. Further studies are needed to ascertain optimal approaches for the medical management of patients with uterine atony unresponsive to oxytocin.

For peer review only

## Acknowledgements

We thank the independent data monitoring committee chaired by Catherine Deneux-Tharaux from the INSERM U953, Epidemiologic Research in Perinatal, Women's, and Children's Health, Pierre et Marie Curie University, Paris, France; the women who participated in the trial; the staff from the participating maternity units for including women, and the members of The Trial Study Group : Mamadou Kani Konate and Mamadou Traoré from MARIKANI, Bamako, Mali ; Jean-Claude Sagbo from the CHU-MEL, Cotonou, Benin.

## Disclosure of interests

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare no relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The head author (AD) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that there are any discrepancies from the study as registered.

## Contribution to Authorship

AD participated in the design of the study, obtained funding, participated in the central monitoring of data collection, supervised the cleaning, analysis, and interpretation of the data and the drafting and revision of the paper, and has seen and approved the final version. He had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. CB participated in the design of the study, supervised the central monitoring of data collection, the cleaning and analysis of the data, participated in the drafting and revision of the paper, and has seen and approved the final version. BH, RP and MT participated in the design of the study, supervised the inclusion of women and the running of the trial in participating health care facilities, participated in the revision of the paper, and had seen and approved the final version. TP participated in the design of the study, in the training of health care professionals in participating health care facilities, in the revision of the paper, and had seen and approved the final version. PR participated in the design of the study, supervised the analysis and interpretation of the data, participated in the revision of the paper, and has seen and approved the final version. AD and CB are guarantors for the paper.

## Detail of Ethics approval

This trial was approved by ethics committees in France (Ethic Committee of the Research Institute for Development, on 29 January 2013), in Mali (Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology, on 19 April 2013) and in Benin (Ethics and Research Committee of the Institute of the Biomedical Applied Sciences, on 16 November 2012).

## Funding

This trial was funded by the French Research Institute for Development (IRD) and The Muskoka Funds for operational research administered by United Nations Children's Fund (UNICEF), Regional Office in Dakar. These two institutions had no role in the design and conduct of the study, the collection, management, analysis, or interpretation of the data, and the preparation, review, and approval of the manuscript or in the decision to submit for publication.

## References

- 1 Graham W, Woodd S, Byass P, et al. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet* 2016. Published Online. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31533-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31533-1).
- 2 Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD007412.
- 3 FIGO guidelines. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. *Int J Gynecol Obstet* 2012;117:108-18. □
- 4 Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;13:CD003249.
- 5 World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf).
- 6 Shojai R, Desbrière R, Dhifallah S, et al. Rectal misoprostol for postpartum haemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:703-7.
- 7 Baruah M, Cohn GM. Efficacy of rectal misoprostol as second-line therapy for the treatment of primary postpartum hemorrhage. *Reprod Med* 2008;53:203-6.
- 8 Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008982.
- 9 Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG* 2012;DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03454.x.
- 10 Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, SAGO, UNFPA. Recommandations pour la pratique clinique des soins obstétricaux et néonataux d'urgence en Afrique 2010 <http://sago.sante.gov.ml/pdf2008/RPC%20Interior9thproof.pdf>.
- 11 Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, et al. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: Factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 2011; 17: 21–31.
- 12 Tort J, Traore M, Hounkpatin B, et al. Components of initial management associated with reduction of severe postpartum hemorrhage: A cohort study in Benin and Mali. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;135: S84-S88.
- 13 Burke TF, Ahn R, Nelson BD, et al. A postpartum haemorrhage package with condom uterine balloon tamponade: a prospective multi-centre case series in Kenya, Sierra Leone, Senegal, and Nepal. *BJOG* 2016 ; 23:1532-40.
- 14 Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:65.
- 15 Laas E, Bui C, Popowski T, Motondo Mbaku O, et al. Trends in the rate of invasive procedures after the addition of the intrauterine tamponade test to a protocol for management of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:281.e1-7.
- 16 Dildy GA, Belfort MA, Adair CD, et al. Initial experience with a dual-balloon catheter for the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:136
- 17 Georgiou C. Intraluminal pressure readings during the establishment of a positive 'tamponade test' in the management of postpartum haemorrhage. *BJOG* 2010;117:295-303.



- 1  
2  
3 18 Darwish AM, Abdallah MM, Shaaban OM, Ali MK, Khalaf M, Sabra AM. Bakri balloon versus condom-  
4 loaded Foley's catheter for treatment of atonic postpartum hemorrhage secondary to vaginal delivery: a  
5 randomized controlled trial, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017.  
6 DOI:10.1080/14767058.2017.1297407
- 7  
8 19 Aderoba AK, Olagbuji BN, Akintan AL, Oyenyin OL, Owa OO, Osaikhuwuomwan JA. Condom-catheter  
9 tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage and factors associated with success: a prospective  
10 observational study. *BJOG* 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14361.
- 11  
12 20 Chong YS, Chua S, El Refaey H, et al. Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral  
13 misoprostol and intramuscular syntometrine. *BJOG* 200;108:41-47.
- 14  
15 21 Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-  
16 partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;375:1808-13.
- 17  
18 22 Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and  
19 implications for health care planning. *Int J Womens Health* 2016;8:341-9
- 20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Figure 1: Study flow diagram

For peer review only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Table 1 : **Baseline characteristics of participants. Values are number with characteristic/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	<b>Tamponade + misoprostol N=57</b>	<b>Misoprostol alone N=59</b>
Median (IQR) age (years)	27 (22-33)	27 (24-32)
Multiparous	40/57 (70)	40/59 (68)
Multiple pregnancy	6/57 (10)	4/59 (10)
Labour induced	7/57 (12)	7/59 (12)
Labour augmented	14/57 (25)	17/59 (29)
Spontaneous vaginal birth	57/57 (100)	59/59 (100)
Place of delivery		
Primary health care facility	11/57 (19)	12/59 (20)
District hospital	9/57 (16)	9/59 (15)
Tertiary/teaching hospital	37/57 (65)	38/59 (64)
Median (IQR) birthweight of neonate (g)	3100 (2633-3500)	3000 (2725-3200)
Abruptio placentae	3/57 (5)	2/59 (3)
Intrauterine death	8/57 (14)	6/59 (10)
Preventive oxytocin	52/57 (91)	55/59 (93)
HPP diagnosis within 120 min. of birth	44/57 (77)	44/59 (75)
Qualified staff* available within 15 min. of PPH diagnosis	49/57 (86)	53/59 (90)
Estimated blood loss $\geq$ 1000 mL		
At PPH diagnosis time	8/57 (14)	8/59 (14)
At randomization time	23/55 (42)	15/58 (26)
Oxytocin use for PPH treatment	57/57 (100)	57/59 (97)
Oxytocin within 10 min. of diagnosis	43/57 (75)	45/57 (79)
Median (IQR) dose of oxytocin (UI)	30 (20-40)	30 (20-40)

IQR= Interquartile range; PPH= postpartum haemorrhage

\* At least one doctor and one midwife

**Table 2 : Adherence to allocated intervention and other aspects of management of postpartum haemorrhage. Values are number with variable/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	Tamponade + misoprostol N=57	Misoprostol alone N=59
<b>Allocated intervention</b>		
Misoprostol use	57/57 (100)	59/59 (100)
600 µg sublingual	4/57 (7)	6/59 (10)
1000 µg sublingual	2/57 (3)	1/59 (2)
1000 µg intrarectal	50/57 (88)	51/59 (86)
1000 µg intrarectal and sublingual	0	1/59 (2)
2000 µg intrarectal and sublingual	1/57 (2)	0
Misoprostol within 30min. of PPH diagnosis	26/56 (46)	37/59 (63)
UBT with condom catheter device	53/57 (93)	-
UBT within 30 min. of PPH diagnosis	31/53 (58)	-
Median (IQR) volume of solute inflated in the condom (mL)	500 (400-600)	-
Median (IQR) time to UBT removal (hours)	9 (4-14)	-
<b>Other treatments</b>		
Manual removal of the placenta or products	6/57 (19)	10/59 (10)
Suturing cervical, vaginal or perineal tears	17/57 (30)	20/59 (34)
Fluids and/or Plasma expanders	57/57 (100)	57/59 (97)
Antibiotics	15/57 (26)	15/59 (25)
Tranexamic acid	3/57 (3)	3/59 (3)

PPH= postpartum haemorrhage; UBT= uterine balloon tamponade; IQR= interquartile range

Table 3 : Trial outcomes. Values are number with outcome/number in group (percentage) unless stated otherwise

	Tamponade + misoprostol N=57	Misoprostol alone N=59	Relative risk (95% CI)	P value
<b>Primary outcome</b>				
Recourse to invasive surgery or death	9/57 (16)	4/59 (7)	2.33 (0.79 – 7.14)	0.238
<b>Secondary outcomes</b>				
Artery ligations	4/57 (7)	3/59 (5)	1.38 (0.32 – 5.89)	0.714
Uterine compressive sutures	2/57 (3)	0	NA	
Hysterectomy	4/57 (7)	1/59 (2)	4.14 (0.48 – 35.93)	0.203
Transfer to intensive care unit	10/57 (17)	8/59 (14)	1.29 (0.55 – 3.04)	0.614
Total blood loss more than 1000 mL	43/54 (80)	31/59 (52)	1.52 (1.15 – 2.00)	<0.001
Transfusion	23/57 (40)	16/59 (27)	1.49 (0.88 – 2.51)	0.170
Maternal death	6/57 (10)	1/59 (2)	6.21 (0.77 – 49.98)	0.059

CI : confidence interval

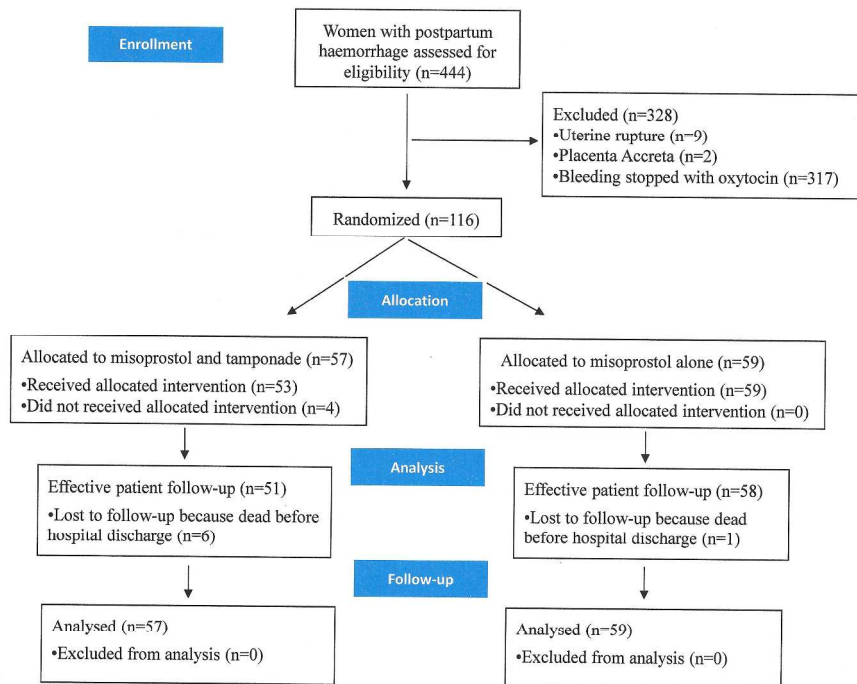


Figure 1 : Study flow diagram

244x193mm (300 x 300 DPI)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**PROTOCOLE TIUHPPI****EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA TAMPONNADE INTRA-UTERINE PAR PRESERVATIF DANS LE TRAITEMENT DES HEMORRAGIES SEVERES DU POSTPARTUM IMMEDIAT AU BENIN ET AU MALI :  
ESSAI CONTRÔLÉ RANDOMISÉ****Promoteur :****Institut de recherche pour le développement (IRD)**

4 Avenue de l'observatoire  
Faculté de Pharmacie Laboratoire de Parasitologie  
UMR 216  
75006 Paris

**Investigateur coordonnateur :****Dr Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France  
Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin  
Téléphone : 33 1 39 27 40 82  
FAX : 33 1 39 27 44 79  
Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

**Co-investigateurs principaux:****- Pour le Bénin****Pr René Perrin**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique  
Médecin chef coordonnateur de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou, République du Bénin  
Téléphone : 229 97975930  
Adresse Email : [perrinx@yahoo.fr](mailto:perrinx@yahoo.fr)

**Dr Benjamin Hounkpatin**

Assistant Chef de Clinique de Gynécologie-Obstétrique  
Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), Cotonou, République du Bénin  
Téléphone : 229 95365260 ou 229 97007004  
Adresse Email : [bhounkpatin@yahoo.fr](mailto:bhounkpatin@yahoo.fr)

**- Pour le Mali****Pr Mamadou Traoré**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique  
Médecin chef du centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali  
Téléphone : 223 76 42 75 80  
Adresse Email : [mtraore54@yahoo.fr](mailto:mtraore54@yahoo.fr)

**Dr Soumana Oumar Traoré**



1  
2  
3 Gynécologue-Obstétricien  
4 Centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali  
5 Téléphone : 223 66 87 96 42  
6 Adresse Email : [traoreoumar69@yahoo.fr](mailto:traoreoumar69@yahoo.fr)  
7  
8  
9

10 **Responsable scientifique, méthodologiste :**  
11 **Dr Alexandre Dumont**

12 Directeur de recherche  
13 UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
14 Téléphone : 01 70 64 96 20  
15 Adresse Email : [alexandre.dumont@ird.fr](mailto:alexandre.dumont@ird.fr)  
16  
17

18  
19 **Chef de projet, formatrice et data manager :**  
20 **Cécile Bodin**

21 Ingénieur d'étude  
22 UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
23 Téléphone : 01 53 73 96 57  
24 Adresse Email : [cecile.bodin@gmail.com](mailto:cecile.bodin@gmail.com)  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **1. Résumé du protocole**

**Evaluation de l'efficacité de la tamponnade intra-utérine par préservatif dans le traitement des hémorragies sévères du postpartum immédiat au Bénin et au Mali.**

### **Investigateur coordonnateur :**

**Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, département de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France

Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin

Téléphone : 33 1 39 27 40 82

FAX : 33 1 39 27 44 79

Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

### **Objectif de l'essai**

Démontrer que la tamponnade intra-utérine par préservatif permet de réduire le taux de mortalité et de morbidité sévère en cas d'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI) sévère.

### **Méthodologie**

Essai thérapeutique, multicentrique, randomisé ouvert, en deux bras parallèles.

### **Traitements évalués:**

Deux stratégies thérapeutiques seront comparées dans chaque groupe attribuées par tirage au hasard uniforme :

**Bras A :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual immédiatement associée à une tamponnade intra-utérine par préservatif.

**Bras B :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual sans recours à une tamponnade intra-utérine par ballonnet.

### **Durée des inclusions :**

24 mois

### **Durée de participation de chaque patiente :**

De 24 heures à 15 jours.

### **Nombre de patientes :**

55 patientes par groupe

### **Critères d'inclusion :**

Seront incluses dans le protocole les patientes :

- ayant accouché par voie basse, dans un des établissements sélectionnés
- après 28 SA, ou fœtus > 1000 grammes
- présentant une HPPI résistant à l'oxytocine et aux manœuvres de première ligne
- ayant donné son consentement oral

### **Critères de non inclusion :**

Protocole TIUHPPI v15/04/2013

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1  
2  
3 Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- 4 - accouchant par césarienne,
- 5 - présentant une contre-indication ou une allergie connue aux prostaglandines,
- 6 - présentant une allergie au latex
- 7 - présentant une chorioamniotite clinique,
- 8 - présentant une HPPI secondaire à des déchirures cervico-vaginales sans hémorragie
- 9 utérine, une rupture utérine, ou un placenta accreta

### 11 **Critères d'efficacité :**

#### 12 **Critère principal :**

13  
14 Critère de jugement composite: recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures  
15 utérines compressives, hystérectomie d'hémostase) et/ou décès maternel.

#### 16 **Critères secondaires :**

17 Chaque élément du critère de jugement principal composite pris séparément.

18 Survenue d'une hémorragie > 1000 mL.

19 Nécessité d'une transfusion.

20 Nécessité d'un transfert.

#### 21 **Critères de tolérance :**

22 On notera la présence de :

- 23 - douleurs pelviennes
- 24 - fièvre,
- 25 - endométrite,
- 26 - Effets indésirables graves.

## 2. Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le taux de mortalité maternelle est beaucoup plus élevé dans les pays en développement avec en moyenne 450 décès pour 100 000 naissances vivantes en 2005, contre 9 à 51 pour 100 000 dans les pays développés<sup>1</sup>. De plus 14 pays ont un taux dépassant 1 000 et, à l'exception de l'Afghanistan, tous sont situés en Afrique subsaharienne. Il existe une tendance à la diminution du taux mondial, principalement due à celle constatée dans les pays émergents. En revanche, des changements beaucoup plus faibles ont été constatés depuis 15 ans dans les pays au Sud du Sahara qui présentent les taux les plus élevés et dont 75% des décès maternels mondiaux sont issus. Malgré l'objectif du millénaire pour le développement n°5, qui est de réduire de trois quarts le taux de mortalité maternelle d'ici 2015, la baisse annuelle entre 1990 et 2005 en Afrique subsaharienne n'a été que de 0,1%<sup>2</sup>.

La principale cause de décès maternel dans le monde est l'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI). Celle-ci est responsable de 25 à 35% des décès maternels de causes obstétricales directes<sup>2</sup>. La diminution de la prévalence de l'HPPI sévère reste donc un défi majeur dont les enjeux diffèrent entre le nord et le sud<sup>3-6</sup>. Le traitement initial de l'HPPI sévère comporte une prise en charge médicale et des médicaments utérotoniques comme l'oxytocine, l'ergométrine et les prostaglandines ou leurs analogues. Lorsque ces traitements de première intention échouent, des thérapies de seconde ligne, comprenant les sutures compressives utérines, les ligatures vasculaires pelviennes, notamment des artères hypogastriques ou utérines<sup>14-17</sup> voire l'embolisation artérielle dans les pays industrialisés<sup>18-20</sup>, peuvent être utilisées individuellement ou en combinaison. L'hystérectomie est la mesure ultime afin de contrôler l'hémorragie et sauver la vie de la mère.

L'utilisation d'un dispositif intra-utérin comme moyen de tamponnade pour faciliter l'hémostase est utilisé depuis quelques années en tant que procédure de seconde ligne dans la prise en charge de l'HPPI dans plusieurs pays<sup>21</sup>. La littérature sur cette procédure non invasive est pauvre et limitée à des « case reports » et quelques séries rétrospectives et prospectives comprenant un petit nombre de patientes. Ces publications suggèrent, cependant, que c'est un outil efficace dans la prise en charge de l'HPPI sévère<sup>22-30</sup>.

Dans les pays en voie de développement, il existe quelques publications sur l'utilisation de préservatifs comme moyen de tamponnement<sup>31-35</sup>. En effet ce type de tamponnement paraît adapté à la gestion de l'HPPI des pays à faibles revenus où l'accès aux soins obstétricaux d'urgence reste encore limité en raison de la barrière financière. La première étude retrouvée dans la littérature à ce sujet date de 2003 et a été réalisée au Bangladesh<sup>31</sup>. Dans cette étude réalisée en intention de traiter sur 152 cas d'HPPI ; 23 femmes ont bénéficié d'un tamponnement par préservatif gonflé avec 250-300 ml de solution saline isotonique jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé puis retiré au bout de 24-48 heures. Ce tamponnement a été réalisé soit après échec des autres traitements (utérotonique ou chirurgie) soit d'emblée en cas d'hémorragie massive. Sur ces 23 patientes, aucune hystérectomie d'hémostase n'a été effectuée. Par ailleurs, l'arrêt du saignement a eu lieu dans les 15 minutes dans tous les cas et aucune infection n'a été retrouvée.

Deux autres cas de tamponnement par préservatifs sur cathéter de Foley ont été décrits en Inde dans la gestion de l'HPPI chez les femmes atteintes de coagulopathie intra-vasculaire disséminée<sup>33</sup>. Quatre autres succès de cette technique ont été publiés par l'équipe de Sokoto au Nigéria et préconise l'utilisation de ce dispositif dans des cas soigneusement sélectionnés, en particulier dans les milieux à faibles ressources<sup>34</sup>.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans ces recommandations de 2009 sur l'HPPI se pose la question de la place du tamponnement intra-utérin et notamment grâce à l'utilisation du

1  
2  
3 préservatif : « Should intrauterine balloon or condom tamponade be offered in the treatment of  
4 PostPartum Haemorrhage? »<sup>36</sup>. Après l'analyse des petites séries de cas de la littérature,  
5 l'OMS conclue à un taux de réussite (c'est à dire l'absence de recours à une hystérectomie ou  
6 d'autres procédures invasives) allant de 71% à 100% : et que le ballon intra-utérin ou une  
7 tamponnade par préservatif peut être offert dans le traitement de l'HPPI due à une atonie  
8 utérine chez les femmes qui n'ayant pas répondu aux traitements utérotoniques, ou si ceux-ci  
9 ne sont pas disponibles<sup>36</sup>.

11  
12 Georgiou a réalisé une revue de la littérature évaluant l'efficacité de différentes  
13 technologies de tamponnade intra-utérine (Bakri, Foley, Sengstaken-Blakemore, Rusch, et le  
14 cathéter avec préservatif) dans la prise en charge de l'HPPI<sup>37</sup>. Le taux global de succès était de  
15 91,5%. Cependant, ces études sont soumises à de nombreux biais, notamment les biais de  
16 détection, de performance et de sélection.

17  
18 D'après les dernières enquêtes démographiques de santé au Bénin et au Mali, le taux de  
19 mortalité maternelle était respectivement de 397 et 460 décès pour 100.000 naissances vivantes  
20 (NV). Même si ce taux a diminué ces dernières années, sa tendance évolutive reste encore loin  
21 de celle préconisée par l'OMS. Afin d'atteindre l'objectif officiel fixé par l'OMS dans ces  
22 deux pays francophones de réduire de trois quart le taux de décès maternel entre 1990 et 2015,  
23 une amélioration dans la prise en charge des soins obstétricaux d'urgence est nécessaire.  
24 Au Bénin comme au Mali, l'HPPI et sa persistance est la cause la plus fréquente de décès  
25 maternels. En effet, les difficultés de transport à la maternité, le retard dans la prise de décision  
26 de recourir aux soins d'urgence, dans la prise en charge ou dans le transfert vers un  
27 établissement référent sont les principaux facteurs influençant sur le taux d'HPPI.

28  
29 Au total, la tamponnade intra-utérine par préservatif semble être une stratégie  
30 additionnelle prometteuse et peu coûteuse pour obtenir l'hémostase en cas d'HPPI réfractaire  
31 aux thérapies utérotoniques conventionnelles. Si elle est utilisée dès que les utérotoniques  
32 s'avèrent inefficaces, la tamponnade intra-utérine par préservatif pourrait non seulement  
33 diminuer le taux de mortalité maternelle mais éviter la nécessité d'une procédure chirurgicale  
34 conservatrice voire le recours à une transfusion de culots globulaires, et les risques qui leur  
35 sont associés. La tamponnade intra-utérine pourrait diminuer la perte de sang pendant que  
36 l'obstétricien administre un traitement pharmacologique et attend sa réponse. Toutes ces  
37 données et questions suggèrent la nécessité d'un essai contrôlé randomisé.

### 3. Objectif

38  
39 Démontrer que la tamponnade intra-utérine par préservatif permet de réduire le taux de  
40 mortalité et de morbidité sévère en cas d'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI) sévère.

### 4. Schéma expérimental

41  
42 Il s'agit d'un essai thérapeutique, multicentrique, randomisé, ouvert, en deux bras parallèles.  
43 La durée de participation à l'étude sera de 24 heures à 15 jours pour chaque patiente incluse  
44 dans le protocole.

45 La durée des inclusions sera de 24 mois.

46 La période d'inclusion prévue pour cette recherche est du 01/05/2013 au 30/04/2015.

### 5. Sélection des patientes

#### 5.1 Critères d'inclusion

Seront incluses dans le protocole les patientes :

- ayant accouché par voie basse, dans un des établissements sélectionnés
- après 28 SA, ou fœtus > 1000 grammes
- présentant une HPPI résistant à l'oxytocine et aux manœuvres de première ligne
- ayant donné son consentement oral

## **5.2 Critères de non inclusion**

Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- accouchant par césarienne,
- présentant une contre-indication ou une allergie connue aux prostaglandines,
- présentant une allergie au latex
- présentant une chorioamniotite clinique,
- présentant une HPPI secondaire à des déchirures cervico-vaginales sans hémorragie utérine, une rupture utérine, ou un placenta accreta

## **6. Traitements de l'essai**

Deux stratégies thérapeutiques seront comparées dans chaque groupe attribuées par tirage au hasard uniforme :

**Bras A :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1 à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual immédiatement associée à une tamponnade intra-utérine par préservatif.

**Bras B :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual sans recours à une tamponnade intra-utérine par ballonnet.

### **Présentation :**

Cathéter avec préservatif (cf annexe 1)

## **7. Critères d'évaluation**

### **7.1 Critères d'efficacité**

#### 7.1.1 Critère principal :

Critère de jugement composite: Risque individuel de recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives, hystérectomie d'hémostase) et/ou de décès maternel avant la sortie de l'hôpital.

#### 7.1.2. Critères secondaires

Chaque élément du critère de jugement principal composite :

- Taux d'intervention invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives ou hystérectomie d'hémostase) : nombre de femmes ayant eu recours à une intervention invasive divisé par le nombre de femmes incluses
- Taux de mortalité maternelle hospitalière (nombre de femmes incluses dans l'étude et décédée avant la sortie de l'hôpital divisée par le nombre de femmes incluses)
- Survenue d'une hémorragie > 1000 mL.
- Nécessité d'une transfusion.
- Nécessité d'un transfert.

### **7.2 Critères de tolérance**



On notera la présence de :

- douleurs pelviennes
- fièvre,
- endométrite,
- Effets indésirables graves.

## **8. Réalisation pratique**

Cette étude multicentrique sera mise en place sur 7 centres de différents niveaux de prise en charge périnatale:

Quatre maternités de Cotonou au Bénin et appartenant à un même réseau de soins seront impliquées :

- Le Centre de santé de référence à l'hôpital mère-enfant de la lagune (HOMEL) (4700 accouchements par an dont 2800 par voie basse)
- L'hôpital de zone de Menontin (3250 accouchements par an dont 2300 par voie basse)
- L'hôpital de zone d'Abomey-Calavi (3000 accouchements par an dont 1550 par voie basse)
- La maternité périphérique de Misséssin (2000 accouchements par voie basse par an)

Trois maternités de Bamako au Mali et appartenant à un même réseau seront impliquées :

- Le centre de santé de référence (CSRef) de la commune V du district de Bamako (8900 accouchements par an dont 6800 par voie basse)
- L'association de santé communautaire Sabalibougou I (ASACOSAB I) (1350 accouchements par voie basse par an)
- L'association de santé communautaire Torokorobougou, Quartier Mali (ASACOTOQUA) (1400 accouchements par voie basse par an)

### **8.1 Prise en charge initiale et à l'inclusion**

La prise en charge initiale et à l'inclusion suivront les recommandations nationales :

- Délivrance dirigée, comportant une injection par voie IM de 10 unités d'oxytocine immédiatement après la sortie de l'enfant et après s'être assuré de l'absence d'un autre fœtus et la traction contrôlée du cordon (GATPA).
- Délivrance artificielle effectuée sans délai en cas d'hémorragie ou après 20 minutes en l'absence de saignement.
- Si le saignement semble excessif, administration supplémentaire d'oxytocine (10 UI) après délivrance artificielle ou révision utérine, massage utérin jusqu'à l'obtention d'un tonus utérin adéquat, sondage vésical, recherche et traitement de saignements au niveau de l'épisiotomie ou d'une déchirure périnéale.
- Conjointement, une assistance circulatoire sera réalisée avec selon les cas, perfusion de cristaalloïdes, colloïdes, et/ou de produits sanguins.

### **8.2 Randomisation**



Dès l'apparition d'une HPPI, le chargé d'étude sera informé, par téléphone, du diagnostic par le clinicien (sage-femme ou médecin obstétricien). De façon concomitante, la patiente sera informée, par le clinicien, de l'étude en cours et son consentement oral sera notifié.

Dans un second temps après les manœuvres de première intention et avant la mise sous misoprostol (environ 20 minutes après le début de la prise en charge), le chargé d'étude rappellera le clinicien afin de connaître l'issue des manœuvres de première ligne. Si le saignement persiste, le chargé d'étude informera le clinicien du résultat de la randomisation et donc du traitement qui doit être mis immédiatement en place (misoprostol associé à la tamponnade ou misoprostol seul).

Sur la fiche d'inclusion du cahier de randomisation seront notés :

- le numéro de randomisation,
- le groupe auquel appartient la patiente : groupe A (misoprostol et tamponnade intra-utérine par préservatif) ou groupe B (misoprostol seul),
- le nom de la personne ayant effectué la randomisation,
- la date et l'heure de la randomisation,
- le refus ou non du résultat de la randomisation,
- les nom, prénom de la patiente et le numéro de dossier médical (anonymisation secondaire).

L'administration de misoprostol (analogue de PGE1) sera administrée à la posologie de 5 comprimés de 200 µg par voie intra-rectale ou 3 comprimés de 200µg par voie sub-linguale.

Dans le groupe A, la tamponnade intra-utérine par préservatif sera réalisée immédiatement après la mise en place des comprimés de misoprostol. L'insertion du dispositif suivra les instructions recommandées lors de la formation des équipes (cf annexe 1). L'insertion du dispositif dans la cavité utérine sera réalisée manuellement. Une fois le dispositif placé dans la cavité utérine, il sera gonflé par pallier de 50 cc d'eau stérile jusqu'à l'arrêt des saignements sans dépasser 1000 cc.

Dans le groupe B, seul l'administration des comprimés de misoprostol sera réalisée, complétée par un massage utérin.

### **8.3 Suivi des patientes - Modalités de surveillance**

La surveillance sera effectuée par le clinicien (sage-femme ou médecin) ayant inclus la patiente dans l'étude ou un de ses collègues qui sera alors informé de la prise en charge initiale.

Dans le groupe A, s'il n'y a plus de saignement par le col utérin dans les 15 minutes suivant la pose du ballonnet, la tamponnade sera considéré comme un succès. En revanche, si les saignements persistent, la tamponnade sera considérée comme un échec, et une procédure invasive d'urgence chirurgicale sera réalisée immédiatement après le retrait du dispositif dans la salle d'opération. Si la tamponnade réussit, la patiente sera transférée en unité de surveillance continue. Un relai par une perfusion de faibles doses d'oxytocine (40 UI dans un litre de solution saline normale) sera fait afin de maintenir l'utérus contracté jusqu'au retrait du dispositif, 6 à 12 heures après la posée journée (entre 8h et 18h), et dégonflé à moitié de son volume, une heure avant le retrait. Une sonde vésicale de Foley sera posée et une antibioprofylaxie sera réalisée.

Dans le groupe B, s'il n'y a plus de saignement par le col utérin au plus tard dans les 15 minutes suivant la pose des comprimés de misoprostol, le traitement sera considéré comme un succès. En revanche, si les saignements persistent, le traitement par misoprostol sera considéré

comme un échec, et une procédure invasive d'urgence chirurgicale sera réalisée immédiatement. Si le traitement par misoprostol réussit, la patiente sera transférée en unité de surveillance. Un relai par une perfusion de faibles doses d'oxytocine (40 UI dans un litre de solution saline normale) sera fait afin de maintenir l'utérus contracté. Une sonde vésicale de Foley sera posée et une antibioprophyllaxie sera réalisée.

Après contrôle de l'hémorragie et recouvrement d'un bon état général de la patiente, la patiente sera informée de l'étude en cours et son consentement signé sera recueilli. En cas d'altération persistante de la conscience, voire de décès de la patiente, le consentement signé sera recueilli auprès de la personne de confiance. Dans le cas d'une patiente mineure, le consentement sera signé par son mari ou par un représentant légal de la jeune femme. En cas de refus de participation de la patiente ou de sa personne de confiance, ou de son représentant légal, les données de la patiente ne seront pas recueillies pour l'étude.

Les patientes incluses dans l'étude seront recontactées 15 à 21 jours après leur accouchement (ou un membre de la famille), afin d'assurer un suivi à distance concernant l'état de santé de la femme et évaluer la tolérance des traitements.

## **9. Gestion des données et analyse statistique**

### **9.1 Nombre de patientes nécessaire**

Le critère de jugement principal est un critère composite: incidence de la mortalité et de la morbidité maternelle sévère : ligatures artérielles et/ou sutures utérines compressives, et hystérectomie d'hémostase

Le calcul des effectifs est basé sur une estimation prudente de la réduction du critère de jugement principal de 75%<sup>38</sup> dans le groupe traitement, soit une diminution du critère de jugement principal de 25%<sup>39</sup> à 6%. En tenant compte d'un risque  $\alpha=0.05$  et d'une puissance de 80% en formulation bilatérale, nous aurons besoins d'inclure 51 femmes dans chaque groupe, soit au total 102 femmes ayant fait une hémorragie réfractaire à l'oxytocine.

Le taux d'hémorragie réfractaire à l'oxytocine rapporté au nombre d'accouchement vaginal est de 0.3%<sup>39</sup>. Selon les statistiques disponibles au Mali et au Bénin, environ 8 000 accouchements par voie vaginale sont enregistrés chaque année dans les trois maternités de Cotonou d'une part et 10 000 accouchements dans les trois maternités du Mali d'autre part. On s'attend à inclure 110 patientes dans les six centres sur une période de deux ans.

### **9.2 Gestion des données**

#### **9.2.1 Collecte des données**

Les données collectées concerneront l'historique de la patiente, le déroulement de l'accouchement, la prise en charge de l'HPPI par tamponnement intra-utérin + misoprostol ou misoprostol seul (selon la randomisation), la tolérance et l'efficacité de chacune des deux

méthodes. Les données de l'étude seront collectées pour chaque patiente incluse, via un questionnaire standardisé (cahier d'observation) complété par la sage-femme et/ou le médecin (parties 1,2 et 3) qui aura diagnostiqué et pris en charge l'HPPI. Ces données seront vérifiées quotidiennement (au plus tard dans les 24 heures suivant la randomisation) par le chargé d'étude et par le responsable local de l'étude (un par centre). Ensuite, le chargé d'étude complètera le questionnaire à J2 (partie 4) et contactera 15 à 21 jours après leur accouchement les patientes incluses dans l'étude (ou un membre de la famille), afin d'assurer un suivi à distance (partie 5) concernant l'état de santé de la femme et évaluer la tolérance des traitements.

Une seconde vérification hebdomadaire des données recueillies sera faite par le co-chercheur principal de l'étude : Dr Soumana Oumar Traoré au Mali et Dr Benjamin Hounkpatin au Bénin, avec le chargé d'étude. Les données manquantes, erronées ou aberrantes seront corrigées.

### 9.2.2 Transfert, stockage et archivage des données

Les cahiers d'observation seront conservés dans au sein de l'UMR216 du Bénin et au sein de la société Marikani au Mali durant toute la durée de l'étude. Une copie dématérialisée de chaque questionnaire sera transmise quotidiennement par le chargé d'étude au data manager de l'étude. Une fois l'étude terminée, les questionnaires originaux seront archivés au sein de l'UMR216 de l'IRD à Paris.

### 9.2.3 Saisie et analyse des données

Les cahiers d'observation seront vérifiés par le data manager de l'étude (Mme Cécile Bodin). Les données manquantes, erronées ou aberrantes seront identifiées. Les corrections seront demandées par le data manager à chaque co-chercheur (Pr Traoré au Mali et Dr Hounkpatin au Bénin). Assisté par le chargé d'étude les co-chercheurs répondront à chacune des questions du data manager qui mettra à jour l'information contenue dans les cahiers d'observation avant la saisie.

Les données seront doublement saisies par le chargé d'étude au Bénin et au Mali, puis par le data manager à Paris afin de comparer les données et d'éviter les biais de saisie. Enfin, elles seront contrôlées par le Docteur Thomas Popowski.

## 9.3 Analyses statistiques

Pour juger de l'efficacité de l'intervention à mi-effectif (110 patientes incluses, soit 55 patientes dans chaque bras), une analyse intermédiaire sera planifiée en se basant sur les critères de Peto ( $\alpha=0.001$ ) qui assurent un risque d'erreur total de type I pour l'analyse finale, de 0.05<sup>40</sup>. Cette méthode permettra éventuellement de détecter une efficacité avant la fin de l'essai. Un comité indépendant de surveillance et de sécurité des données (*Data Security Monitoring Board* ou DSMB) sera mis en place. Celui-ci sera présidé par un épidémiologiste de l'Institut de Recherche sur les Sciences de la Santé (IRSS) du Burkina Fasso (Dr Seni Kouanda) et composé d'un chercheur de l'unité INSERM 953 à Paris spécialisé dans la mortalité maternelle (Dr Catherine Denoeux) et d'un obstétricien d'un centre de niveau III français à Poissy (Dr Bernard Guyot). La base de données intermédiaire sera fournie au DSMB accompagnée des résultats des analyses intermédiaires. L'essai pourra éventuellement être interrompu prématurément sur décision du comité pour les raisons suivantes : la preuve de l'efficacité du traitement à l'analyse intermédiaire, la qualité des données insuffisante, le faible niveau d'implantation de la tamponnade intra-utérine dans le bras A ou une forte

contamination dans le groupe contrôle, de la fraude et des informations nouvelles qui permettraient de juger l'essai non nécessaire, inutile voir non-éthique.

Une analyse intermédiaire sera réalisée à mi-effectif selon les critères de Peto. Ce procédé répond aux impératifs éthiques et économiques de ce type d'essai. Si le tamponnement intra-utérin est extrêmement efficace ou extrêmement inefficace. Si l'essai n'est pas arrêté à l'analyse intermédiaire, le plan d'analyse final comprendra les étapes suivantes :

- Analyse descriptive sur l'ensemble des HPPI pour vérifier le respect des critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les analyses suivantes, l'unité de mesure principale est la patiente admise et incluse dans l'étude. Les analyses seront réalisées sur l'ensemble des patientes randomisées dans l'essai jusqu'à l'arrêt des inclusions.

- Une première analyse descriptive permettra de vérifier la comparabilité des groupes au niveau des caractéristiques des patientes incluses. L'analyse statistique de l'efficacité de l'intervention (bras A) par rapport au groupe contrôle (bras B) sera réalisée en intention de traiter. Toutes les patientes seront analysées dans le groupe où elles furent randomisées quel que soit le traitement qu'elles aient reçu. L'approche par intention de traiter, plus conservatrice, permettra de minimiser les biais liés à la compliance des patientes et des équipes. C'est l'approche analytique de choix pour les études visant à démontrer une différence entre deux stratégies thérapeutiques.
- Le critère de jugement principal est le risque individuel de mortalité maternelle hospitalière et/ou de recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives ou hystérectomie d'hémostase).
- Les analyses préliminaires testeront si l'effet de l'intervention varie selon les pays avec le test chi-carré de vraisemblance avec 2 degrés de liberté pour les interactions pays-intervention.
  - o Si le test ne rejette pas l'hypothèse nulle avec  $\alpha=0.05$ , les interactions seront éliminées du modèle final ce qui permettra l'estimation de l'effet global de l'intervention.
  - o Par contre si les interactions sont statistiquement significatives, les analyses en sous-groupe estimeront les effets de l'intervention séparément pour chaque pays, avec une puissance inférieure à 80%.
- Une approche similaire sera utilisée pour tester si l'effet de l'intervention dépend : (i) du volume estimé des pertes sanguines au moment du diagnostic d'HPPI; (ii) du niveau de soins (maternité périphérique vs hôpital de référence), et (iii) du délai de prise en charge entre le diagnostic de l'HPPI et le début du traitement par misoprostol,
- L'effet de l'intervention sera estimé par le risque relatif (RR) de mortalité maternelle hospitalière et/ou de recours à une chirurgie invasive entre les deux groupes ainsi que son intervalle de confiance à 95%.
- D'autres analyses comme celles portant sur les critères de jugement secondaires ainsi que des analyses en sous-groupes seront effectuées après ajustement même si le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé dans cet objectif et que la puissance nécessaire à la démonstration d'une différence significative n'a pas été prévu a priori.

Tous les tests seront de formulation bilatérale.

L'analyse sera réalisée sur le logiciel Stata 12 (StataCorp LP, TX).

## **10. Gestion des événements indésirables**

### **10.1. Définitions :**

#### **Événement indésirable**

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant une recherche, qu'elle soit considérée ou non comme liée à celle-ci.

### **Effet indésirable**

Réaction nocive et non voulue à un traitement expérimental : médicament (quelle que soit la dose administrée), dispositif, traitement chirurgical... utilisé chez l'homme.

### **Effet ou événement indésirable non grave :**

Effets indésirables possibles liés à l'administration de misoprostol:

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol
- troubles généraux : céphalées (mal de tête), malaise et plus rarement frissons et fièvre.
- en raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Effets indésirables possibles liés à la nouvelle technique (au tamponnement intra-utérin par ballonnet de type sonde-préservatif) :

- Fièvre, éruption cutanée, pertes malodorantes, prurit, douleurs abdominales

### **Effet ou événement indésirable grave**

Effet ou événement indésirable ayant entraîné :

- Incident avec le dispositif (ex : rupture du préservatif / expulsion du préservatif avec reprise des saignements, échec du dispositif...)
- Echec du dispositif : saignements non stoppés 15 minutes après la pose du ballonnet
- Infection génitale haute
- Allergie avec choc anaphylactique
- Mise en jeu du pronostic vital
- Nouvelle hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation (précisez la cause)
- Décès de la patiente
- Tout autre événement jugé grave par le praticien

### **Effet indésirable inattendu**

Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit, la brochure investigateur ou autre référentiel reconnu par les autorités.

## **10.2. Obligations des investigateurs :**

### **Événements indésirables non graves (EI):**

Tout événement indésirable non grave - suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet. L'événement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou paracliniques permettant de décrire au mieux l'événement correspondant doivent être reportés.



1  
2  
3 Tout patient présentant un événement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la  
4 stabilisation de celui-ci, et l'évolution en sera notée sur la page correspondante.  
5  
6

### 7 **Evénements indésirables graves (EIG) :**

8 Les cliniciens, le responsable local (centre participant) ou le chargé d'étude doivent informer,  
9 en temps réel, l'investigateur principal dans le pays correspondant (Dr Soumana Oumar Traoré  
10 au Mali et Dr Benjamin Hounkpatin au Bénin) d'éventuels événements indésirables graves tels  
11 que définis ci-dessus.  
12

13 L'investigateur principal adresse une copie scannée des feuillets-type événements  
14 indésirables graves du cahier d'observation de la recherche, décrivant l'EIG, par courriel à  
15 l'investigateur coordonnateur (Dr Thomas Popowski) et au président du comité du DSMB,  
16 (après si possible un appel téléphonique immédiat de l'investigateur coordonnateur en cas de  
17 décès ou d'une menace vitale inattendue).  
18

19 L'investigateur coordonnateur (Dr Thomas Popowski) devra pour chaque événement indésirable  
20 grave émettre un avis médical sur la relation pouvant exister entre l'apparition de l'évènement  
21 et le protocole.  
22

23 Les bilans cliniques, les examens diagnostiques et les examens de laboratoire appropriés seront  
24 mis en route afin d'identifier l'origine de la réaction et les résultats de ces explorations ainsi  
25 que l'évolution clinique seront rapportés.  
26

27 Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche provenant de  
28 données de la littérature ou de recherches en cours doit aussi être notifié au DSMB très  
29 rapidement.  
30

### 31 **Déclaration des événements indésirables graves au DSMB :**

32 Elle sera assurée par l'investigateur coordonnateur, après analyse d'imputabilité de chaque  
33 cas. Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu (non-listés dans le protocole de  
34 recherche) seront déclarées par l'investigateur coordonnateur au président du DSMB.  
35

36 En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à l'un des traitements de la recherche ou la  
37 recherche elle-même, le comité d'éthique du pays concerné devra être également informé.  
38  
39

## 40 **11 . Aspects logistiques, légaux et généraux**

### 41 **11.1. Rôle du promoteur**

42  
43 Dans cet essai, l'IRD sera le promoteur. Le promoteur est la personne physique ou morale  
44 qui assume la responsabilité légale du projet. Peuvent être promoteurs les établissements  
45 publics, les organismes à but non lucratif, les organismes à but lucratif (laboratoire  
46 pharmaceutique) ou même une personne physique. Son rôle est défini par la loi française  
47 2004-806 du 9 août 2004.  
48  
49  
50  
51  
52

### 53 **11.2. Soumission du protocole au comité d'éthique**

54 En accord avec lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale  
55 impliquant des sujets humains élaborées par le Conseil des Organisations Internationales des  
56 Sciences Médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'OMS, le protocole de recherche sera  
57 soumis au comité d'éthique du pays du promoteur (Comité Consultatif de Déontologie et  
58 d'Ethique de l'IRD) ainsi qu'au comité d'éthique de chaque pays dans lequel l'essai sera  
59 réalisé (avec l'attestation d'assurance du promoteur). Les avis de ces comités seront notifiés  
60 dans le formulaire adressé au promoteur avant le démarrage de la recherche.

### **11.3. Documentations de la recherche**

Avant de démarrer la recherche, l'investigateur coordonnateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins, de même que tous les co-chercheurs principaux.

La version du protocole approuvé par les comités d'éthique du Mali et du Bénin avec ses annexes sera signée conjointement par l'investigateur coordonnateur, les co-chercheurs principaux, le responsable scientifique et le représentant du promoteur.

Lors de chaque nouvelle version du protocole, rendue nécessaire par des amendements et/ou demandes des autorités, un nouveau numéro et la date seront attribués et les mêmes signatures recueillies.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les termes de la déclaration d'Helsinki.

### **11.4. Consentement**

Les patientes suivies dans les centres participant à l'essai seront informées de cette étude lors des consultations pré-natales par les sage-femmes et par voie d'affichage par poster. Ces consultations pré-natales auront lieu chaque jour ouvré. De plus, une note d'information sera remise à chaque patiente participant à l'essai clinique (cf annexe 2).

Lors de la survenue d'une HPPI, si la patiente est stable et sans perdre de temps dans la mise en place de la procédure de gestion de l'HPPI, la patiente sera informée oralement de l'étude en cours et son consentement oral sera recueilli. Secondairement, après contrôle de l'hémorragie et recouvrement d'un bon état général de la patiente, le consentement écrit de la patiente sera récupéré. En cas d'altération persistante de la conscience, voire de décès de la patiente, le consentement écrit et signé sera recueilli auprès de la personne de confiance. Si la patiente est mineure, le consentement sera demandé à son mari ou à ses parents. En cas de refus de participation de la patiente ou de sa personne de confiance même ultérieur à la prise en charge de l'HPPI, les données de la patiente ne seront pas recueillies pour l'analyse statistique de l'essai. Le degré d'urgence ainsi que la rapidité de mise en place des différentes étapes de prise en charge justifie cette façon de procéder en accord avec les recommandations de la FDA (Food and drug Administration): (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf>.) De plus, le tamponnement intra-utérin faisant parti des recommandations pour la pratique clinique de la société africaine de Gynécologie Obstétrique, cette technique n'est pas en soit réputée comme potentiellement délétère (<http://www.sante.gov.ml/docs/pdf/RPC.pdf>).

### **11.5. Contrôle de Qualité et Assurance Qualité**

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standards du promoteur et de celles appliquées dans chaque pays où la recherche sera réalisée, soit au Mali et au Bénin. Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera fait conformément à la déclaration d'Helsinki et aux Bonnes Pratiques Cliniques.

#### **Procédures de monitoring :**

Les représentants du promoteur (Chargé d'étude dans chacun des deux pays) effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans



le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué au protocole.

D'abord, avant inclusions, pour une ouverture de chaque centre avec mise en place du protocole et prise de connaissance avec les investigateurs cliniciens.

Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par le data manager représentant le promoteur qui en contrôlera le bon remplissage et assurera la validation des données. Le chercheur principal de chaque pays, les autres investigateurs cliniciens qui incluent ou suivent des sujets participant à la recherche, acceptent de recevoir des représentants du promoteur à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- vérification du recueil de consentement éclairé et signé par la patiente
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation,
- assurance de qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données.

### **11.6. Amendements au protocole de la recherche**

Tout amendement au protocole de la recherche, devra être notifié au comité d'éthique de chaque pays, s'il entraîne des modifications substantielles, c'est-à-dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (*modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux investigateurs.....*).

### **11.7. Extension de la recherche**

Toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

### **11.8. Responsabilité**

L'IRD est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, l'IRD a pris une assurance auprès de la compagnie Allianz Eurocourtage (ex GAN) pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP). Pour cette étude le numéro de contrat d'assurance souscrit est : M54 180 001

L'IRD se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur coordinateur et aux co-chercheurs principaux.

### **11.9. Rapport final de la recherche**

1  
2  
3 Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le  
4 biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des co-chercheurs pour  
5 avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la  
6 signature de chacun des co-chercheurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après  
7 la fin effective de la recherche.  
8

### 9 **11.10. Publications et propriétés des données**

10 L'IRD est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être  
11 effectuée sans son accord préalable.

12 Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à  
13 l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

14 L'IRD doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme  
15 soutien financier le cas échéant.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## 12. Références bibliographiques

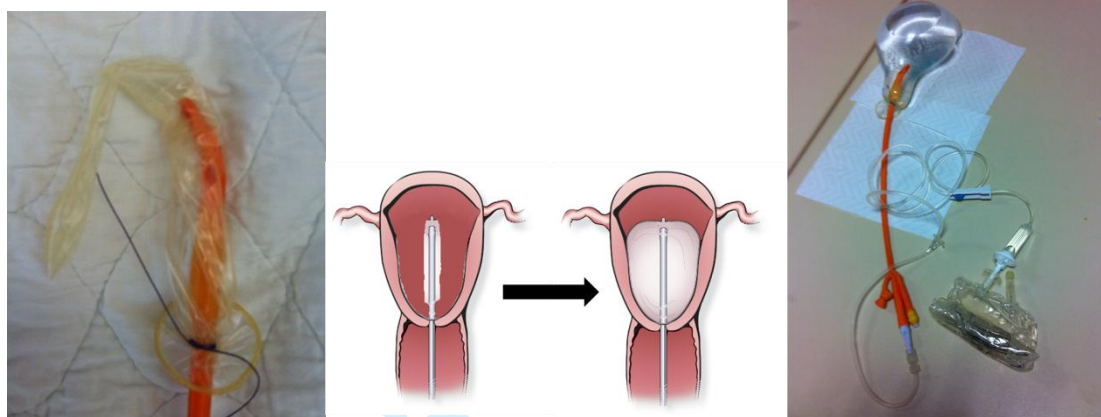
1. WHO, UNICEF, UNFPA. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank: The World Bank., 2005.
2. KHAN KS, WOJDYLA D, SAY L, GULMEZOGLU AM, VAN LOOK PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
3. HERON M, HOYERT DL, MURPHY SL, XU J, KOCHANNEK KD, TEJADA-VERA B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-134.
4. ZHANG WH, ALEXANDER S, BOUVIER-COLLE MH, MACFARLANE A. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;112:89-96.
5. BRACE V, PENNEY G, HALL M. Quantifying severe maternal morbidity: a Scottish population study. *BJOG* 2004;111:481-4.
6. WATERSTONE M, BEWLEY S, WOLFE C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-93; discussion 93-4.
7. B-LYNCH C, COKER A, LAWAL AH, ABU J, COWEN MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:372-5.
8. CHO JH, JUN HS, LEE CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:129-31.
9. HAYMAN RG, ARULKUMARAN S, STEER PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;99:502-6.
10. PEREIRA A, NUNES F, PEDROSO S, SARAIVA J, RETTO H, MEIRINHO M. Compressive uterine sutures to treat postpartum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet Gynecol* 2005;106:569-72.
11. OUAHBA J, PIKETTY M, HUEL C, et al. Uterine compression sutures for postpartum bleeding with uterine atony. *BJOG* 2007;114:619-22.
12. ZHENG J, XIONG X, MA Q, ZHANG X, LI M. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG* 2011;118:370-4.
13. KAYEM G, KURINCZUK JJ, ALFIREVIC Z, SPARK P, BROCKLEHURST P, KNIGHT M. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;117:14-20.
14. FAHMY K. Uterine artery ligation to control postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:363-7.
15. GILSTRAP LC, 3RD, RAMIN SM. Postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:824-30.
16. LEDEE N, VILLE Y, MUSSET D, MERCIER F, FRYDMAN R, FERNANDEZ H. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:189-96.
17. JOSHI VM, OTIV SR, MAJUMDER R, NIKAM YA, SHRIVASTAVA M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:356-61.
18. TOUBOUL C, BADIOU W, SAADA J, et al. Efficacy of selective arterial embolisation for the treatment of life-threatening post-partum haemorrhage in a large population. *PLoS One* 2008;3:e3819.
19. CHAULEUR C, FANGET C, TOURNE G, LEVY R, LARCHEZ C, SEFFERT P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 2008;23:1553-9.
20. ZWART JJ, DIJK PD, VAN ROOSMALEN J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:150 e1-7.

- 1
- 2
- 3 21. KAYEM G, KURINCZUK JJ, ALFIREVIC Z, SPARK P, BROCKLEHURST P, KNIGHT M. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG* 2011;118:856-64.
- 4
- 5
- 6 22. BAKRI YN, AMRI A, ABDUL JABBAR F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:139-42.
- 7
- 8
- 9 23. KATESMARK M, BROWN R, RAJU KS. Successful use of a Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:259-60.
- 10
- 11 24. CONDIE RG, BUXTON EJ, PAYNE ES. Successful use of Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1023-4.
- 12
- 13 25. DE LOOR JA, VAN DAM PA. Foley catheters for uncontrollable obstetric or gynecologic hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1996;88:737.
- 14
- 15 26. CHAN C, RAZVI K, THAM KF, ARULKUMARAN S. The use of a Sengstaken-Blakemore tube to control post-partum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:251-2.
- 16
- 17 27. MARCOVICI I, SCOCCIA B. Postpartum hemorrhage and intrauterine balloon tamponade. A report of three cases. *J Reprod Med* 1999;44:122-6.
- 18
- 19 28. JOHANSON R, KUMAR M, OBHRAI M, YOUNG P. Management of massive postpartum haemorrhage: use of a hydrostatic balloon catheter to avoid laparotomy. *BJOG* 2001;108:420-2.
- 20
- 21 29. DANSO D, REGINALD P. Combined B-lynch suture with intrauterine balloon catheter triumphs over massive postpartum haemorrhage. *BJOG* 2002;109:963.
- 22
- 23 30. FRENZEL D, CONDOUS GS, PAPAGEORGHIOU AT, MCWHINNEY NA. The use of the "tamponade test" to stop massive obstetric haemorrhage in placenta accreta. *BJOG* 2005;112:676-7.
- 24
- 25 31. AKHTER S, BEGUM MR, KABIR Z, RASHID M, LAILA TR, ZABEEN F. Use of a condom to control massive postpartum hemorrhage. *MedGenMed* 2003;5:38.
- 26
- 27 32. AKHTER S, BEGUM MR, KABIR J. Condom hydrostatic tamponade for massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:134-5.
- 28
- 29 33. BAGGA R, JAIN V, SHARMA S, SURI V. Postpartum hemorrhage in two women with impaired coagulation successfully managed with condom catheter tamponade. *Indian J Med Sci* 2007;61:157-60.
- 30
- 31 34. AIREDE LR, NNADI DC. The use of the condom-catheter for the treatment of postpartum haemorrhage - the Sokoto experience. *Trop Doct* 2008;38:84-6.
- 32
- 33 35. THAPA K, MALLA B, PANDEY S, AMATYA S. Intrauterine condom tamponade in management of post partum haemorrhage. *J Nepal Health Res Counc* 2010;8:19-22.
- 34
- 35 36. WHO WHO. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta, 2009.
- 36
- 37 37. GEORGIU C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 2009;116:748-57.
- 38
- 39 38. Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, Ahn R, Burke T, Conn K, Eckardt M. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG* 2012;120(1):5-14
- 40
- 41 39. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, Dao B, Durocher J, Yalvac S, Diop A, Dzuba IG, Ngoc NT. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2010 Jan;375(9710):217-23.
- 42
- 43 40. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet* 2005;365(9471):1657-61.
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

## ANNEXE I

## PRESENTATION DU DISPOSITIF DE TAMPONNEMENT INTRA-UTERIN PAR MONTAGE SONDE-PRESERVATIF

### Montage du dispositif :



### Protocole de montage et mise en place du dispositif :

1. Placer le préservatif sur la sonde
2. Fixer celui-ci à l'aide d'un fil. Faire un nœud comme pour une fixation de redon
3. Injecter quelque cc de soluté à l'aide de la seringue pour tester l'étanchéité
5. Placer ensuite la sonde en position intra-utérine
6. Débuter le remplissage manuel par injection de 50 cc par 50 cc (la patiente étant si possible mise légèrement en Trendelenburg) jusqu'à arrêt du saignement
7. Maintenir la sonde en place dans l'utérus à l'aide d'un méchage vaginal si besoin et poser une sonde urinaire

### Matériel contenu dans le kit :

- 1 sonde de Foley de 20 G
- 1 embout occlusif
- 1 préservatif
- 1 fil de suture non aiguillé
- 1 seringue de 50 ML à gros embout
- 1 flacon de sérum stérile de 500 cc
- 1 cupule
- 1 sonde urinaire de 16 G
- 1 seringue de 10 ML pour la sonde urinaire
- 1 champ opératoire
- 1 paire de gants stériles taille 7,5



## ANNEXE II

**NOTE D'INFORMATION AU PATIENT\* ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
ECLAIRE POUR L'ETUDE CLINIQUE TIUHPP**

\* ou à un membre de la famille

Prise en charge de l'hémorragie du post-partum par tamponnement intra-utérin au Bénin et au Mali : Essai contrôlé, randomisé, multicentrique de phase III

Etude dans la prise en charge médicale des saignements importants lors de l'accouchement comparant le recours au traitement habituel à une nouvelle technique

Projet de recherche enregistré par le Comité d'Ethique de la Recherche CER-ISBA au Bénin et le Comité d'Ethique d'Institution de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako au Mali

**Promoteur :** Institut de Recherche pour le Développement – UMR 216  
Faculté de pharmacie - 4, avenue de l'observatoire  
75006 Paris – France

**Investigateur coordonnateur :****Dr Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France

Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin

Téléphone : 33 1 39 27 40 82

FAX : 33 1 39 27 44 79

Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

**Co-investigateurs principaux:**

- **Pour le Bénin**

**Pr René Perrin**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Médecin chef coordonnateur de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou, République du Bénin

Téléphone : 229 97975930

Adresse Email : [perrinx@yahoo.fr](mailto:perrinx@yahoo.fr)

**Dr Benjamin Hounkpatin**

Assistant Chef de Clinique de Gynécologie-Obstétrique

Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), Cotonou, République du Bénin

Téléphone : 229 95365260 ou 229 97007004

Adresse Email : [bhounkpatin@yahoo.fr](mailto:bhounkpatin@yahoo.fr)

1  
2  
3 - **Pour le Mali**

4 **Pr Mamadou Traoré**

5 Professeur de Gynécologie-Obstétrique

6 Médecin chef du centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali,  
7 Bamako, Mali

8 Téléphone : 223 76 42 75 80

9 Adresse Email : [mtraore54@yahoo.fr](mailto:mtraore54@yahoo.fr)

10  
11  
12 **Dr Soumana Oumar Traoré**

13 Gynécologue-Obstétricien

14 Centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali

15 Téléphone : 223 66 87 96 42

16 Adresse Email : [traoreoumar69@yahoo.fr](mailto:traoreoumar69@yahoo.fr)

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only



## **NOTICE D'INFORMATION DE LA PATIENTE PAR LA SAGE FEMME**

Avant de décider de prendre part à cette étude de recherche biomédicale, il est important que je vous présente les informations suivantes concernant le déroulement de cette étude. Elles décrivent l'objectif, les procédures, les bénéfices et les risques de l'étude. Elles expliquent votre droit à accepter ou non de participer à cette étude et votre droit à vous retirer de l'étude à tout moment. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, veuillez me demander de vous l'expliquer. Si vous prenez part à cette étude, vous contribuerez aux efforts de la recherche, lesquels permettront peut-être d'aider d'autres patientes à l'avenir. Si vous choisissez de participer, il vous sera demandé de signer ce formulaire que nous garderons sous clés. Il vous sera possible de le demander à tout moment. Si vous refusez de prendre part à l'étude, ceci n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge médicale par la suite.

Cette notice d'information et ce formulaire de consentement éclairé, ainsi que l'étude elle-même, ont été examinés et approuvés par le Comité d'Ethique de la Recherche CER-ISBA de Cotonou et le Comité d'Ethique d'Institution de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako au Mali

### **A. OBJECTIF DE L'ÉTUDE :**

Vous êtes invité(e) à prendre part à un projet de recherche médicale.

Cette étude vise à collecter des données sur les femmes présentant une hémorragie post-accouchement et à évaluer la prise en charge des saignements inhabituellement importants lors de l'accouchement, en comparant l'efficacité du traitement habituel à une nouvelle technique visant à introduire un petit ballon dans l'utérus afin de stopper les saignements. Afin de pouvoir comparer ces deux traitements, les femmes présentant des saignements inhabituellement importants seront réparties en 2 groupes par tirage au sort. Les femmes qui seront dans le groupe A recevront le traitement habituel et les femmes du groupe B la nouvelle technique en plus du traitement habituel.

**L'objectif de cette étude est de démontrer que cette nouvelle technique dans la prise en charge des saignements inhabituellement important lors de l'accouchement est plus efficace que le traitement habituel.**

### **B. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :**

A l'heure actuelle, les femmes présentant des saignements inhabituellement important lors de l'accouchement reçoivent un premier traitement par médicament (oxytocine) en plus de la vérification et du massage de l'utérus par un médecin ou une sage-femme. Si ce traitement n'est pas suffisant un second traitement (misoprostol) est donné à la patiente. Si ce second traitement n'est toujours pas suffisant pour stopper les saignements, la patiente doit subir une chirurgie pouvant conduire à la priver de la possibilité d'avoir un nouvel enfant.

Afin de limiter le recours à la chirurgie, cette étude propose d'associer au traitement médicamenteux habituel (misoprostol), une nouvelle technique de prise en charge (tamponnement intra-utérin) en cas de saignement persistant après la prise du premier traitement par médicament.

Si vous êtes affecté au groupe de bénéficiant de la nouvelle technique de prise en charge (tamponnement intra-utérin) en plus du second traitement médicamenteux (misoprostol), vous n'aurez pas besoin de rester plus longtemps à la maternité. De plus, aucune visite médicale supplémentaire ne sera nécessaire. Enfin, quelques soit votre groupe d'affectation (traitement médicamenteux seul ou traitement médicamenteux + nouvelle technique), une personne vous appellera 15 à 21 jours après votre accouchement afin de faire un bilan téléphonique avec vous.

Durant cette étude, les données médicales concernant votre accouchement et sa prise en charge seront compilées dans un questionnaire qui sera rempli par la sage-femme et complété par le superviseur de l'étude.

Si le premier traitement a été efficace sur les saignements inhabituellement importants, seule une collecte des données sera effectuée.

### **C. EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS DES TRAITEMENTS :**

Effets indésirables possibles liés à l'administration de misoprostol:

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol
- troubles généraux : céphalées (mal de tête), malaise et plus rarement frissons et fièvre.
- En raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Effets indésirables possibles liés à la nouvelle technique (au tamponnement intra-utérin par ballonnet de type sonde-préservatif) :

- Fièvre, éruption cutanée (boutons, rougeurs), pertes malodorantes, démangeaison, douleurs abdominales

**En cas de survenue d'un des effets indésirables cités précédemment, il sera nécessaire que vous contactiez la maternité dans laquelle vous avez accouché.**

### **D. BÉNÉFICES ATTENDUS :**

Cette recherche biomédicale portant sur l'association du tamponnement intra-utérin à l'administration habituelle de misoprostol pourrait améliorer la prise en charge de l'hémorragie du post-partum (saignements inhabituellement important lors de l'accouchement) au Bénin et de ses complications. Il est toutefois possible que vous ne tiriez pas de bénéfice direct de votre participation mais que celle-ci soit bénéfique pour d'autres patientes à l'avenir, grâce aux informations utiles qu'elle permettra de recueillir concernant le traitement de l'hémorragie du post-partum (saignements inhabituellement important lors de l'accouchement).

### **E. FRAIS ET REMUNERATION :**

Vous ne recevrez aucune rémunération pour votre participation à ce projet, cependant le matériel médical utilisé et directement lié à votre participation à cette étude (dispositif de tamponnement intra-utérin + misoprostol) sera pris en charge par le promoteur : l'UMR216 de l'Institut de Recherche pour le Développement.

### **F. PROTECTION DES PATIENTS :**

Pendant votre participation à cette étude, vous ne pourrez pas être inclus dans un autre essai thérapeutique. En revanche, il n'y a pas d'obstacle à votre participation à un essai observationnel (étude biologique et d'imagerie,...). Notre recherche ne prévoit pas de période d'exclusion avant la participation à une autre recherche biomédicale en dehors de la période réglementaire de 30 jours.

Votre participation à ce projet de recherche biomédicale est couverte par une police d'assurance : contrat d'assurance numéro M54 180 001, souscrit auprès de la compagnie Allianz Eurocourtage (ex GAN) par l'Institut de Recherche pour le Développement (promoteur de l'étude)

### **G. CONFIDENTIALITE DES DONNES :**

Personne, sauf les membres de l'équipe de recherche, ne pourra savoir que vous avez participé à cette étude. Le questionnaire rempli par la sage-femme sera identifié par un numéro codé et les données seront traitées de façon confidentielle.

Une fois les fiches ou questionnaire complétés vous concernant, ils seront conservés au centre de coordination de l'étude, dans un local fermant à clés. Les questionnaires seront conservés jusqu'aux publications finales des résultats de l'étude, soit pour une durée d'un an environ après la fin de l'étude. Ensuite, les questionnaires seront détruits. Il est possible qu'un membre du comité d'éthique et/ou de l'organisme subventionnaire (promoteur) puisse avoir accès aux données de l'étude. Les informations médicales réunies au cours de cette étude seront traitées de façon anonyme et confidentielle. Les résultats pourront faire l'objet de communications scientifiques ou de publications, dans un tel cas, la confidentialité des informations recueillies et vous concernant sera préservée.

### **H. CONTACTS :**

Si vous avez des questions durant l'étude vous pouvez consulter

Au Bénin : le Docteur Benjamin HOUKPATIN de l'Hôpital Mère-Enfant de la Lagune (HOMEL) à Cotonou via le service des urgences au 94 01 78 03 ou bien la salle d'accouchement au 94 01 78 13.

Au Mali : le Docteur Soumana Oumar Traoré du centre de santé de référence de la commune V à Bamako au 66 87 96 42.

### **I. REFUS DE PARTICIPATION A L'ETUDE :**

Votre participation à cette étude se fait sur une base entièrement volontaire. Vous pouvez choisir de ne pas participer à l'étude ou vous en retirer à tout moment. Votre refus de participer ou votre décision de vous retirer ne vous affectera d'aucune façon.

Votre sage-femme se tiendra à votre disposition pour répondre à toute question que vous vous poseriez.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude :**

**Date :**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude:**

**Date :**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude:**

**Date :**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Annexe III

**LISTE DES INVESTIGATEURS ASSOCIES**

Institut de recherche pour le développement (IRD)	Investigateurs	Référent au Mali	Référent au Bénin
Dr. Alexandre Dumont	Dr. Thomas Popowski	Pr. Mamadou Traoré	Dr Benjamin Hounkpatin

For peer review only

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2017-016590 on 1 September 2017. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on April 23, 2024 by guest. Protected by copyright.



Par l'investigateur COORDONNATEUR et le Représentant du PROMOTEUR

Numéro d'enregistrement de l'essai:

code **TIUHPPI**:

**Titre : Evaluation de l'efficacité de la tamponnade intra-utérine par préservatif dans le traitement des hémorragies sévères du postpartum immédiat au Bénin et au Mali.**

Version N° 2

Du 15 avril 2013

Acceptée par le comité d'éthique de ..... le : / /

L'investigateur coordonnateur :

*Nom et prénom, titre :* Dr Thomas POPOWSKI **Date :** ...../...../.....

*Adresse :*

Département de Gynécologie-Obstétrique,  
Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain,  
Université Versailles-St Quentin  
Rue du Champ Gaillard  
78303 Poissy Cedex  
France

Signature :

Le promoteur :

*Nom et prénom, titre :* Dr Alexandre Dumont **Date :** ...../...../.....

*Adresse :*

IRD UMR 216,  
IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire,  
75006 Paris,  
France

Signature :

Signature :

*Si ensuite une autre version est rédigée suite à des modifications, le circuit des signatures devra être à nouveau validé afin d'être toujours à jour des versions du protocole actif.*



# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	2
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	5
	2b	Specific objectives or hypotheses	5
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	5,6
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria) with reasons	N/A
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	6
	4b	Settings and locations where the data were collected	7
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	7
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	7
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	N/A
Sample size	7a	How sample size was determined	8
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	7
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	8
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	8
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	8
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	8
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	N/A

1		assessing outcomes) and how	
2	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
3	Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
4		12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
5			N/A
6	<b>Results</b>		
7	Participant flow (a	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and
8	diagram is strongly		were analysed for the primary outcome
9	recommended)	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
10	Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
11		14b	Why the trial ended or was stopped
12			N/A
13	Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
14	Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was
15			by original assigned groups
16			Tables 1 to 3
17	Outcomes and	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its
18	estimation		precision (such as 95% confidence interval)
19		17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
20			Table 3
21	Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing
22			pre-specified from exploratory
23			N/A
24	Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
25			9,10
26	<b>Discussion</b>		
27	Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
28			10,11
29	Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
30			12
31	Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
32			10,11,12
33	<b>Other information</b>		
34	Registration	23	Registration number and name of trial registry
35			3
36	Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
37			3
38	Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders
39			15

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming; for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

# BMJ Open

## Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled post-partum haemorrhage: a randomized controlled trial in Benin and Mali

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2017-016590.R2
Article Type:	Research
Date Submitted by the Author:	30-Jun-2017
Complete List of Authors:	Dumont, Alexandre; Research Institute for Development, BODIN, CECILE; Centre Population et Developpement, ; QUAFORSAN, Hounkpatin, Benjamin; CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Obstetrics and gynaecology Popowski, Thomas; Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy – Saint-Germain, Gynecology & Obstetrics Traoré, Mamadou; Referral Health Center of the Commune V, Obstetrics and gynaecology Perrin, René; CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Obstetrics and gynaecology rozenberg, patrick; poissysaint germain hospital, obstetricsgynaecology
<b>Primary Subject Heading</b>:	Obstetrics and gynaecology
Secondary Subject Heading:	Pathology
Keywords:	post partum haemorrhage, second line therapy, misoprostol, uterine balloon tamponade, randomized controlled trial, low-resource settings

SCHOLARONE™  
Manuscripts

**Title:** Uterine balloon tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled post-partum haemorrhage: a randomized controlled trial in Benin and Mali

Alexandre Dumont <sup>1</sup>, Cécile Bodin <sup>1,2</sup>, Benjamin Hounkpatin <sup>3</sup>, Thomas Popowski <sup>4</sup>, Mamadou Traoré <sup>5</sup>, René Perrin <sup>3</sup>, Patrick Rozenberg <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Development, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Research unit 196 (CEPED), Paris, France.

<sup>2</sup> Community of Practice QUAHOR, Quality of Care in Referral Hospitals

<sup>3</sup> CHU-MEL, University Hospital for Mother and Child of Lagune, Department of obstetrics and gynaecology, Cotonou, Benin.

<sup>4</sup> Poissy Saint-Germain Hospital, Department of obstetrics and gynaecology, Poissy, France.

<sup>5</sup> Referral Health Center of the Commune V, Department of obstetrics and gynaecology, Bamako, Mali.

Correspondence to: Alexandre Dumont, CEPED, 45 Rue des Saint-Pères 75005 Paris, France  
Email: alexandre.dumont@ird.fr

**Running title:** Tamponade and misoprostol for the treatment of post-partum haemorrhage

## *Abstract*

**Objective:** to assess the effectiveness of low-cost uterine tamponade as an adjunct to misoprostol for the treatment of uncontrolled postpartum haemorrhage in low resource settings.

**Design:** Randomized controlled trial.

**Setting:** Seven health care facilities in Cotonou, Benin and Bamako, Mali.

**Population:** Women delivering vaginally who had clinically diagnosed post-partum haemorrhage that was suspected to be due to uterine atony, who were unresponsive to oxytocin and who needed additional uterotonics.

**Methods:** Women were randomly assigned to receive uterine balloon tamponade with a condom-catheter device or no tamponade; both groups were also given intra-rectal or sublingual misoprostol.

**Main Outcome Measure:** Proportion of women with invasive surgery or who died before hospital discharge.

**Results:** The proportion of primary composite outcome did not differ significantly between the tamponade arm (16%; 9/57) and the standard second line treatment arm (7% ; 4/59) : relative risk 2.33 (95% confidence interval 0.76 to 7.14. p value 0.238). A significantly increased proportion of women with tamponade and misoprostol versus misoprostol alone had total blood loss more than 1000 mL: relative risk 1.52 (95% confidence interval 1.15 to 2.00. p value < 0.01). Case fatality rate was higher in the tamponade group (10% ; 6/57) than in the control group (2% ; 1/59), p=0.059.

**Conclusion:** Because of a lower than expected incidence of the primary outcome in the control arm, the study was underpowered. We could not confirm the dramatic effect of uterine tamponade reported in several descriptive studies in low resource settings. However, delays in post-partum haemorrhage management may explain increased maternal morbidity and mortality among women treated with tamponade and misoprostol. Further studies are needed to ascertain optimal approaches for the medical management of patients with uterine atony unresponsive to oxytocin.

1  
2  
3 **Funding:** Research Institute for Development (IRD) and United Nations Children's Fund  
4 (UNICEF).  
5

6 **Key words:** Post-partum haemorrhage, second line therapy, misoprostol, uterine balloon  
7 tamponade, randomized controlled trial, low resource settings  
8  
9

10 **Trial registration** – ISRCT Registry Number 01202389  
11

12 **Tweettable abstract** : Although underpowered, the results of this trial do not support the use  
13 of uterine balloon tamponade for the treatment of post-partum haemorrhage  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



## Strengths and limitations of this study:

### Strengths:

- This study is the first randomized controlled trial to test the effectiveness of uterine balloon tamponade by condom-catheter device as an adjunct to misoprostol for the treatment of the post-partum haemorrhage.
- This study was realized in real condition of medical care in order to test the real interest of this treatment. Only misoprostol, uterine balloon tamponade kit and training were provided to health workers.

### Limitations:

- Because of a lower than expected incidence of the primary outcome in the control group, the study was underpowered
- The observance of the research protocol was not optimal in the experimental group. Some patient did not receive the uterine balloon tamponade.
- PPH management was sub-optimal in both groups with frequent delays observed in diagnosis and treatment of uterine atony.

## Introduction

Post-partum haemorrhage (PPH) remains one of the leading causes of global maternal morbidity and mortality.<sup>1</sup> Despite active management of the third stage of labour, an effective strategy to reduce the risk of this complication among uncomplicated births, between 2% and 7% of women still have primary blood loss more than 500 mL at the time of birth.<sup>2</sup> Uterine atony is the most common cause of PPH in the world and one of the major causes of maternal mortality in low-income countries, although effective treatments are known.<sup>3</sup> Indeed, oxytocin infusion is regarded as the gold standard for the treatment of uterine atony.<sup>4</sup>

If the oxytocin fails to control the bleeding, there is a lack of data concerning the recommendations for the therapies of second line to be implemented for the treatment of uncontrolled PPH before recourse to the invasive surgeries. According to the World Health Organization (WHO), « decisions in such situations must be guided by the experience of the provider, the availability of the drugs, and by known contraindications ». <sup>5</sup> In low resource settings, the misoprostol has several advantages because it is easy to store at room temperature, low-cost and relatively safe.<sup>3</sup> The level of proofs concerning the efficiency of the misoprostol in the treatment of uncontrolled PPH is weak,<sup>6,7</sup> and findings from one randomised trial do not support clinical use of sublingual misoprostol in addition to standard injectable uterotonics for treatment of PPH.<sup>8</sup> Nevertheless, the misoprostol is being incorporated in many clinical services in sub-Saharan Africa and providers are using it to stop PPH which is not controlled by the oxytocin. Among other potentially effective second line of treatments in this context, uterine balloon tamponade (UBT) with condom-catheter as a supplement to uterotonics is an attractive option because it is easy to use, not invasive and ultra-low-cost as compared with other devices used in high-income countries.<sup>9</sup> However, this approach has not yet undergone rigorous evaluation, and according to WHO, research on this subject should be a priority.<sup>5</sup>

We designed a randomized controlled trial in Benin and Mali evaluating the effectiveness of the condom-catheter UBT as a supplement to the misoprostol for the management of uncontrolled PPH. We hypothesised that the UBT combined with misoprostol was more effective than the misoprostol alone to stop haemorrhage and to prevent severe maternal morbidity.

## Methods

This trial was a multicentre randomised controlled trial with two parallel groups. It took place in seven health care facilities in Cotonou, Benin (one mid-level community health facility, two districts hospitals, and one teaching hospital) and Bamako, Mali (two mid-level community health facilities and one tertiary hospital) between May 2013, and December 2015. The recruitment period and follow-up took place from October, 14<sup>th</sup> 2013 until December, 31<sup>st</sup> 2015. It was registered at ISRCT with the following number: 01202389.

Active management of the third stage of labour was presumably systematically performed in all centers. Since the use of collection bag is not a common practice in Benin and Mali, PPH was clinically assessed by the caregivers (midwife or doctor) according to the visual estimation of excessive blood loss and patient status (blood pressure and cardiac frequency). The first-line treatment of PPH, based on the recommendations of the African Society of Gynaecology and Obstetrics,<sup>10</sup> included uterine massage and intravenous or intramuscular oxytocin. PPH was defined as uncontrolled if active bleeds did not cease 20 minutes after the beginning of the initial treatment.

Patients managed in primary health care facilities but requiring more specialized care (i.e. blood transfusion, intensive care unit or surgery) were referred to district or tertiary hospitals. In these hospitals a gynaecologist obstetrician and an anaesthesiologist were on-call 24 hours a day. Before the trial started, all health professionals of the participating centers, were trained to the use of uterine balloon tamponade with the condom-catheter device (half day in-site training). Given frequent turnover of the staff, these training sessions were offered between two and three times in each participating center during the study period. Tablets of 200 µg misoprostol and uterine balloon tamponade kits (including Foley catheter size 24, condom, one-liter bag of solute, needleless suture, 50 mL syringe, compresses, sterile gloves), were implemented in the participating centers (each kit costing US\$10 but free of charge for the patients), and regularly checked and stocked by the local trial supervisor.

## Participants

Women having given birth vaginally and presenting a post-partum haemorrhage, suspected to be due to a uterine atony and resistant to the first-line treatment (oxytocin) were included in the participating centers. We excluded women who had a known contraindication to

1  
2  
3 prostaglandins, a uterine rupture or a placenta accreta. Women with retained placenta were  
4 not excluded. Women were provided with information about the trial during antenatal  
5 consultation and at the time of PPH diagnosis. Due to the emergency of the PPH, all women  
6 involved in the trial provided an oral consent just before randomization and a written consent  
7 in post-partum period after the bleeds ceased. In the event of death, a written consent was  
8 asked to the members of his family.  
9  
10

### 11 *Patient involvement:*

12  
13 No patient was involved in the elaboration of the research questions or the outcomes  
14 measures. They do not have either been involved in developing plans for recruitment, design,  
15 or implementation of the study. No patient was involved in the interpretation or the writing of  
16 the results. There are no plans for the dissemination of the results of research to the  
17 participants or to patient organisations.  
18  
19  
20  
21  
22  
23

### 24 **Interventions**

25  
26 We compared the uterine balloon tamponade combined with misoprostol to misoprostol  
27 alone. In both groups, the misoprostol was administered in the rectum (1000 µg) or under the  
28 tongue (600 µg) just after randomization and after manual removal of the placenta for women  
29 with retained placenta. In the intervention arm, a condom was placed over a Foley catheter  
30 and secured by a suture. The catheter was introduced into the uterus, and the condom was  
31 inflated by increments of 250 mL of solute without exceeding 1000 mL.  
32  
33  
34  
35  
36

37 After each increment was added, if bleedings continued after five minutes, the clinician  
38 continued filling the condom until the maximum level was reached. Once the bleedings were  
39 stopped, compresses were placed on the vaginal fornix to prevent accidental removal of the  
40 condom, and the Foley catheter was clamped. The condom-catheter device was then held in  
41 place for at least six hours. The removal of the condom-catheter device began by emptying  
42 half of the solution initially injected. Then, it was completely removed one hour later. If the  
43 bleedings resumed, the condom catheter was re-inflated and held in place for two more hours.  
44 In all cases, a single dose of cefazolin or ampicillin was administered as an antibiotic  
45 prophylaxis.  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

53 The sequence of events, from eligibility assessment, can be summarized as follows: if the  
54 bleedings continued 20 minutes after the administration of first-line treatment by oxytocin, the  
55 woman was randomized, the misoprostol administered and the condom catheter inserted,  
56 according to group allocation. The treatment was considered as successful if the bleedings  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 were controlled within 15 minutes after the intervention. If the bleeding was not controlled  
4 within 15 minutes, immediate surgery was recommended.  
5  
6  
7

## 8 9 **Outcomes**

10 The primary outcome is a composite outcome. It corresponds to the proportion of women with  
11 recourse to an invasive surgery (arterial ligatures, uterine compressive sutures, hysterectomy)  
12 or who died before hospital discharge. The secondary outcomes were each component of the  
13 composite outcome, and also : total blood loss more than 1000 mL, blood transfusion and  
14 transfer to intensive care unit. The women were called by phone within 15 days after hospital  
15 discharge in order to get information about the post-partum period at home and the possible  
16 adverse events arisen since discharge. Each maternal death was audited by two independent  
17 experts in order to assess if the event was possibly due to the experimental treatment or not.  
18 The case report forms on paper were regularly controlled for data quality by the data manager  
19 (CB) and entered using double data entry by researchers onto a computer database. An  
20 independent data security and monitoring board did one planned blinded interim analysis  
21 when 50% of the number of needed subjects was attained. Based on the results, the DSMB  
22 recommended continuing with the recruitment for this study.  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

## 33 **Sample size**

34 On the basis of two descriptive studies,<sup>6,7</sup> we assumed that misoprostol would fail to stop the  
35 bleedings in 25% of uncontrolled PPH cases. The formula of calculation applied to determine  
36 the required number of patient is the one used for the individual randomized controlled trials.  
37 This calculation was based on a conservative estimate of the reduction of the primary  
38 outcome of 75%,<sup>9</sup> which represents a decrease of the primary outcome from 25 % in the  
39 control group to 6% in the intervention group. Taking into account a 5% significance level  
40 with a 80 % power in bilateral formulation, we should need to include 51 women in each  
41 group, so at least 102 women with uncontrolled PPH.  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

## 51 **Randomization**

52 A computer-generated randomization sequence was generated by the principal investigator  
53 (AD) and stratified by health center. Within the strata, women with PPH which was not  
54 controlled by the first-line therapy were individually allocated by blocks randomization  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 (varying blocks of four and stratified by health care center) to receive either the uterine  
4 tamponade associated with misoprostol, or the misoprostol alone. The randomization code  
5 was only known by the principal investigator (AD), the project manager (CB) and both local  
6 trial supervisors (not involved in patients care) in Benin and Mali. The trial supervisor was  
7 called by phone by the caregiver (a midwife or a doctor) and he checked with her or him the  
8 inclusion and exclusion criteria. If the patient was eligible for the trial, she was randomized  
9 using the computer-generated randomization sequence. If the patient was allocated in the  
10 tamponade and misoprostol group, the caregiver inserted the balloon catheter in theater or on  
11 the wards, depending on the context. The uterine cavity was explored manually first to  
12 exclude retained products of conception. The condom catheter was inserted manually on the  
13 delivery suite using hands only. Then the compresses were placed at the bottom of vagina, in  
14 contact with the cervix and the balloon.  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

## 26 **Statistical analysis**

27  
28 All analyses were performed by intention to treat. The comparisons between treatment groups  
29 for the baseline characteristics were done in order to ensure comparability between study  
30 groups. Chi<sup>2</sup> test, Fischer test and Wilcoxon range test were done to assess the association  
31 between outcomes and treatments across the participating centers. The dichotomous data are  
32 presented as absolute value and percentage. The quantitative data were not distributed  
33 normally due to the low number of recruited women, so these data are presented as median  
34 value with interquartile range. Binary clinical outcomes are compared between groups with  
35 relative risks and corresponding 95% confidence intervals. All statistical analyses were done  
36 with STATA/IC (version 12.1) and we judged p values of less than 0.05 as significant.  
37  
38  
39  
40  
41  
42

## 43 **Results**

44  
45 Figure 1 shows the trial profile. 444 women with PPH that was suspected to be due to uterine  
46 atony were assessed for eligibility. 11 women were excluded because of a uterine rupture  
47 (n=9) or a placenta accreta (n=2), diagnosed before randomization as a cause of the bleeds.  
48 Among the 433 remaining women, PPH was controlled by the first-line treatment by oxytocin  
49 in 317 (73%) of cases. Finally 116 women with uncontrolled PPH were allocated by the  
50 randomization to the group misoprostol and tamponade (n=57) or to misoprostol alone  
51 (n=59). No patients were lost from the randomization to the final follow up by phone, except  
52 seven women who died before hospital discharge (6 women in the experimental arm and 1  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 woman in the control arm). For the 109 remaining women, no problem or side effects in the  
4 post-partum period were reported.

5  
6 Baseline characteristics were similar for all the participants allocated to each study group  
7 (Table 1). All women delivered vaginally without forceps or vacuum, but some of births were  
8 complicated (placental abruption, intrauterine death) or at increased risk for severe PPH  
9 (labour induced, labour augmented, multiple pregnancy). Two thirds of women included in  
10 the trial were randomized in tertiary hospitals.

11  
12 Delays in the different steps of the diagnosis and / or the treatment of the PPH were frequent  
13 in both groups. Uterine atony was diagnosed within 120 minutes after birth in 76 % of the  
14 cases. The oxytocin for the PPH treatment was administered late (more than 10 min. after  
15 diagnosis time) to 23% of women, who therefore did not receive the recommended care for  
16 the first-line of treatment of PPH.

17  
18 Among 57 patients allocated to the misoprostol and tamponade arm, two women did not  
19 receive the condom-catheter device because they died before the procedure. Moreover, two  
20 women did not benefit of the tamponade because staff decided to postpone the treatment for  
21 unknown reasons (Table 2). For 53 women who received the allocated intervention, the  
22 median volume of solute inflated in the condom was 500 mL (interquartile range from 400 to  
23 600 mL). The rupture or the premature expulsion of the condom occurred in two cases  
24 without recovery of the bleedings or further complications. For the 51 remaining patients, the  
25 length of time between the insertion of the condom-catheter and the removal ranged from 4 to  
26 19 hours. All women received misoprostol in both groups, mostly using intrarectal  
27 administration. However the second line of treatment by uterotonic was administered late  
28 (more than 30 minutes after PPH diagnosis) to 54% of the women in the tamponade and  
29 misoprostol arm and to 37% of the women in the misoprostol arm (Table 2). The proportion  
30 of women who needed a manual removal of the placental or products of conception was  
31 higher in the intervention group (19%) than in the control group (10%). Other treatments  
32 (suture of cervical, vaginal or perineal tears, provision of fluids or plasma expanders,  
33 antibiotics or tranexamic acid) were similar in both groups.

34  
35 Analysis of the primary outcome (Table 3) showed that the proportion of women with  
36 invasive surgery or who died before hospital discharge did not differ significantly between the  
37 intervention group (16% ; 9/57) and the control group (7% ; 4/59) - relative risk 2.33 (95%  
38 confidence interval 0.76 to 7.14, p-value 0.238). An increased proportion of women with  
39 tamponade and misoprostol versus misoprostol alone have lost more than 1000 mL of blood  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 (estimated on the basis of the clinical judgement of the health provider) - relative risk 1.52  
4 (95% confidence interval 1.15 to 2.00, p-value < 0.001) and needed blood transfusion before  
5 discharge - relative risk 1.49 (95% confidence interval 0.88 to 2.51, p-value 0.170). We did  
6 not observe any severe side effects related to misoprostol or intrauterine tamponade as  
7 reported in the literature: severe shivering, diarrhea, vomiting or high temperature.<sup>8</sup>  
8  
9

10  
11 Seven women died before hospital discharge: six patients with tamponade and misoprostol  
12 and one patient with misoprostol alone (Table 3). The bleedings of four women, who were  
13 diagnosed with severe PPH, did not cease after the tamponade. Among these maternal deaths,  
14 the misoprostol was administrated with the total dose of 1400 µg (400 µg intravaginal for  
15 labor induction and 1000 µg intrarectal for PPH treatment) in two cases. For another case,  
16 intra-rectal misoprostol was administered with the total dose of 1000 µg. Misoprostol was  
17 administered under the tongue with the total dose of 600 µg for one case. In case 1, the  
18 insertion of the condom-catheter device was late (2 hours after randomization) and did not  
19 control PPH. The patient died before she was transferred to the operating theater. In case 2,  
20 the condom-catheter device fell out twice of the uterus and the decision for the realization of a  
21 laparotomy was delayed. The patient died during the surgery. In case 3, a hysterectomy was  
22 performed timely after the doctor observed that the tamponade failed to stop the bleedings.  
23 The patient died in the intensive care unit despite circulatory support and further blood  
24 transfusions. In case 4, the bleedings have resumed on withdrawal of the condom-catheter ten  
25 hours after the insertion time. The patient died because of a disseminated intravascular  
26 coagulopathy, while blood products were not available. Two other women from the  
27 experimental group did not received allocated intervention. In case 5, the woman died from a  
28 massive haemorrhage within the 20 minutes after the randomization, before that the  
29 misoprostol was able to be administered and before that the condom catheter could have been  
30 inserted. In case 6, given the severity of the bleedings, the staff decided to postpone the  
31 treatment. A laparotomy was done just after the randomization and before that the misoprostol  
32 was able to be administered. Then, a hysterectomy was performed because of the placenta  
33 attached abnormally to the myometrium. The woman died during surgery and the final  
34 diagnosis was placenta accreta and not uterine atony. In case 7 in the control group, the  
35 patient died because of a disseminated intravascular coagulopathy despite transfusion of 200  
36 mL of fresh frozen plasma and before that the laparotomy was able to be performed. For this  
37 woman, the misoprostol was administrated in the rectum with the total dose of 1000 µg.  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56

## 57 Discussion

1  
2  
3 The results of this trial does not show benefit for the uterine balloon tamponade (UBT) using  
4 the condom-catheter device in addition to the misoprostol for the treatment of the uterine  
5 atony uncontrolled by the oxytocin.  
6  
7

### 8 9 *Strengths and weaknesses of the study*

10  
11 Our study is the first randomized controlled trial to test the effectiveness of the UBT as an  
12 adjunct to the misoprostol for this indication. The condom-catheter device is tailored to low-  
13 resource settings because it is low-cost and easy to implement.  
14

15  
16 However this trial is limited by several factors. Firstly, our study has a small sample size  
17 although it is sufficient in order to detect a significant effect of the UBT according to our  
18 primary hypothesis. However in the control group, the primary outcome was less frequent  
19 (7%) than the 25% prediction on which the sample size calculation was based. This may have  
20 been because of the mode of delivery, the dose and route of administration of misoprostol  
21 which differed between the present trial and both descriptive studies on which we based our  
22 estimation.<sup>6,7</sup> Our study was thus underpowered to detect a statistically significant reduction  
23 in the primary outcome. Secondly, observance of the research protocol was not optimal in the  
24 experimental group. Four women did not receive the condom-catheter device in the  
25 intervention arm, partly because the condition of the women deteriorated too quickly.  
26  
27

28  
29 Thirdly, the initial PPH management was sub-optimal in both groups. Despite our efforts in  
30 order to improve the availability of the tablets of misoprostol and the different components of  
31 the UBT device, we observed frequent delays in the diagnosis and the treatment of the uterine  
32 atony. A high proportion of women having received a late injection of oxytocin (for the first-  
33 line of treatment) is associated with an increased risk of severe PPH.<sup>11,12</sup> Moreover sub-  
34 optimal care was balanced between women in both groups. This balance ensured that the  
35 increased proportion of women with severe morbidity in the intervention group could not be  
36 attributed to a better quality of PPH management in the control group. Otherwise, delays in  
37 the second-line PPH management could explain the significantly increased blood loss over  
38 1000 mL and the higher case-fatality rate in the misoprostol and tamponade group compared  
39 to the control group. Indeed, delay in the administration of misoprostol was more frequent in  
40 the experimental group (Table 2). Moreover, the condom catheter was inserted 30 minutes  
41 and more after the diagnosis of PPH in 58% of the cases (Table 2), despite our efforts in order  
42 to improve the availability of the different components of the UBT device. Among the four  
43 women who died after the uterine balloon tamponade, no hysterectomy was performed in  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 three cases while UBT device failed to stop the bleedings. Although this was not reported by  
4 both maternal death reviewers, the uterine balloon tamponade may have delayed the decision  
5 to perform a hysterectomy. Finally, in the referral hospitals, a large part of the uterine balloon  
6 tamponade and misoprostol was administered by the doctors to the operating theater.  
7  
8 However, the recurring unavailability of the theatre had an important consequence in the  
9 delays for the experimental group. In the control group (misoprostol only), the misoprostol  
10 was always administered in delivery room.  
11  
12  
13

### 14 *Comparison with other studies*

15  
16  
17 Tindell et al. published in 2012 the results of a systematic review on the UBT for the  
18 treatment of postpartum haemorrhage in low resource settings.<sup>9</sup> The authors found no  
19 randomised trials and thirteen descriptive studies including a total of 241 women who  
20 received the UBT for the treatment of PPH. In eight reviewed studies where a condom-  
21 catheter device was used as an adjunct to uterotonics, successful management of PPH was  
22 reported in 188 of 193 women (97%). The reported cause of PPH was the uterine atony,  
23 placenta praevia, placenta accreta and coagulopathy. The procedures used for the condom-  
24 catheter device in reviewed studies were similar to those of the present trial. Other published  
25 papers report comparable high rates of successful management of uncontrolled PPH with  
26 tamponade, either in low-income countries using a condom-catheter device,<sup>13</sup> or in high-  
27 income countries using the Bakri balloon or the Belfort-Dildy Obstetrical Tamponade System.  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
14-16 But these descriptive studies failed to control for concurrent successful management with  
additional standard uterotonics.

The successful rate of the PPH management was lower in the present trial (87%; 46/53) than  
in previous aforementioned studies in low-resource settings (97%; 188/193).<sup>9</sup> Variations could  
possibly be due to the small sample size or the design (observational studies) of these studies.  
It could also be compounded by the bias of publication from other studies with a small sample  
size and demonstrating results less optimistic, which have not been published.

### 50 *Implications for clinical practice*

51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
The mechanism of action for the UBT device is unclear. To collapse the blood vessels inside  
the uterus, the pressure inside the balloon does not necessarily rise above the systemic  
pressure.<sup>17</sup> This is the case if the volume of solute inflated in the condom is around 500 mL.  
Some authors suggest that the mechanism of action of the UBT device may not only involve  
the tamponade effect but also the release of natural prostaglandins.<sup>9</sup> One randomised

1  
2  
3 controlled trial showed that the condom catheter device is as effective as the Bakri balloon but  
4 requires a significant a little longer time to stop the bleedings.<sup>18</sup> However, advanced maternal  
5 age and caesarean section are associated with lower success rates.<sup>19</sup> The present trial does not  
6 exclude the possibility that the condom-catheter device could be effective in settings where  
7 access to surgery is more difficult than in capital cities as Cotonou or Bamako. Indeed, Burke  
8 et al. implemented the condom-catheter device in 307 health care facilities, of which 292 were  
9 remote rural clinics or lower- mid-level community health facilities in Kenya, Sierra Leone,  
10 Nepal, and Senegal, and reported 95% all-cause survival rate among 201 women with UBT.<sup>13</sup>

11  
12  
13  
14  
15  
16  
17 The misoprostol, a prostaglandin E1 analogue, is an effective myometrial stimulant in the  
18 immediate postpartum.<sup>20</sup> If there is evidence that the misoprostol provides no added benefit  
19 when it is given simultaneously with other injectable uterotonics drugs for the first-line  
20 treatment of PPH,<sup>8</sup> there is no randomized controlled trial in order to test the efficacy of the  
21 misoprostol as a second line therapy.<sup>21</sup> The present trial does not exclude the possibility that  
22 the misoprostol could be effective in the treatment of the uterine atony unresponsive to the  
23 oxytocin. Indeed, the bleeding was controlled in 93% of women in our trial, all of whom  
24 received misoprostol. However, as there was no control group who did not receive  
25 misoprostol, we cannot be sure in how many cases the bleeding would have ceased without  
26 misoprostol. This success rate is higher than those reported in previous descriptive studies  
27 (between 63% and 87%). This variation may be explained by differences in dosage (400 µg,  
28 800 µg or 1000 µg), mode of administration (oral, sublingual or rectal) and type of birth  
29 (vaginal or caesarean). On the other hand, our results could point out the potential deleterious  
30 effect of high dose of misoprostol. Indeed, five of the seven registered maternal death in this  
31 trial could be associated with high dose misoprostol (600 µg and more), considering the  
32 results of the systematic review of Hofmeyer and colleagues published in the Bulletin of the  
33 World Health Organization.<sup>22</sup> However, among these five women who died after the  
34 administration of misoprostol, no known side effects of the misoprostol as pyrexia or shivering,  
35 was reported by clinicians. For this reason, it is not clear to attribute these deaths to the  
36 misoprostol.

## 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

### Conclusion

In low resource settings and urban context, where operating theatres are available, the use of  
condom-catheter UBT in addition to misoprostol has no significant effect on recourse to

1  
2  
3 invasive surgery. However, delays in post-partum haemorrhage management may explain  
4 increased maternal morbidity and mortality among women treated with tamponade and  
5 misoprostol. Further studies are needed to ascertain optimal approaches for the medical  
6 management of patients with uterine atony unresponsive to oxytocin.  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only

## Acknowledgements

We thank the independent data monitoring committee chaired by Catherine Deneux-Tharaux from the INSERM U953, Epidemiologic Research in Perinatal, Women's, and Children's Health, Pierre et Marie Curie University, Paris, France; the women who participated in the trial; the staff from the participating maternity units for including women, and the members of The Trial Study Group : Mamadou Kani Konate and Mamadou Traoré from MARIKANI, Bamako, Mali ; Jean-Claude Sagbo from the CHU-MEL, Cotonou, Benin.

## Competing and data sharing

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare no relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The head author (AD) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that there are any discrepancies from the study as registered. Dr Alexandre Dumont has nothing to disclose. No additional data are available.

## Contribution to Authorship

AD participated in the design of the study, obtained funding, participated in the central monitoring of data collection, supervised the cleaning, analysis, and interpretation of the data and the drafting and revision of the paper, and has seen and approved the final version. He had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. CB participated in the design of the study, supervised the central monitoring of data collection, the cleaning and analysis of the data, participated in the drafting and revision of the paper, and has seen and approved the final version. BH, RP and MT participated in the design of the study, supervised the inclusion of women and the running of the trial in participating health care facilities, participated in the revision of the paper, and had seen and approved the final version. TP participated in the design of the study, in the training of health care professionals in participating health care facilities, in the revision of the paper, and had seen and approved the final version. PR participated in the design of the study, supervised the analysis and interpretation of the data, participated in the revision of the paper, and has seen and approved the final version. AD and CB are guarantors for the paper.

## Detail of Ethics approval

This trial was approved by ethics committees in France (Ethic Committee of the Research Institute for Development, on 29 January 2013), in Mali (Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology, on 19 April 2013) and in Benin (Ethics and Research Committee of the Institute of the Biomedical Applied Sciences, on 16 November 2012).

## Funding

This trial was funded by the French Research Institute for Development (IRD) and The Muskoka Funds for operational research administered by United Nations Children's Fund (UNICEF), Regional Office in Dakar. These two institutions had no role in the design and conduct of the study, the collection, management, analysis, or interpretation of the data, and the preparation, review, and approval of the manuscript or in the decision to submit for publication.



## References

- 1 Graham W, Woodd S, Byass P, et al. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet* 2016. Published Online. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31533-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31533-1).
- 2 Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD007412.
- 3 FIGO guidelines. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. *Int J Gynecol Obstet* 2012;117:108-18. □
- 4 Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;13:CD003249.
- 5 World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf).
- 6 Shojai R, Desbrière R, Dhifallah S, et al. Rectal misoprostol for postpartum haemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:703-7.
- 7 Baruah M, Cohn GM. Efficacy of rectal misoprostol as second-line therapy for the treatment of primary postpartum hemorrhage. *Reprod Med* 2008;53:203-6.
- 8 Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of postpartum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;375:1808–13.
- 9 Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG* 2012;DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03454.x.
- 10 Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique, SAGO, UNFPA. Recommandations pour la pratique clinique des soins obstétricaux et néonataux d’urgence en Afrique 2010 <http://sago.sante.gov.ml/pdf2008/RPC%20Interior9thproof.pdf>.
- 11 Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, et al. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: Factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 2011; 17: 21–31.
- 12 Tort J, Traore M, Hounkpatin B, et al. Components of initial management associated with reduction of severe postpartum hemorrhage: A cohort study in Benin and Mali. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;135: S84-S88.
- 13 Burke TF, Ahn R, Nelson BD, et al. A postpartum haemorrhage package with condom uterine balloon tamponade: a prospective multi-centre case series in Kenya, Sierra Leone, Senegal, and Nepal. *BJOG* 2016 ; 23:1532-40.
- 14 Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:65.
- 15 Laas E, Bui C, Popowski T, Motondo Mbaku O, et al. Trends in the rate of invasive procedures after the addition of the intrauterine tamponade test to a protocol for management of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:281.e1-7.
- 16 Dildy GA, Belfort MA, Adair CD, et al. Initial experience with a dual-balloon catheter for the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:136
- 17 Georgiou C. Intraluminal pressure readings during the establishment of a positive ‘tamponade test’ in the management of postpartum haemorrhage. *BJOG* 2010;117:295-303.

- 1  
2  
3 18 Darwish AM, Abdallah MM, Shaaban OM, Ali MK, Khalaf M, Sabra AM. Bakri balloon versus condom-  
4 loaded Foley's catheter for treatment of atonic postpartum hemorrhage secondary to vaginal delivery: a  
5 randomized controlled trial, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017.  
6 DOI:10.1080/14767058.2017.1297407
- 7  
8 19 Aderoba AK, Olagbuji BN, Akintan AL, Oyenyin OL, Owa OO, Osaikhuwuomwan JA. Condom-catheter  
9 tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage and factors associated with success: a prospective  
10 observational study. *BJOG* 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14361.
- 11  
12 20 Chong YS, Chua S, El Refaey H, et al. Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral  
13 misoprostol and intramuscular syntometrine. *BJOG* 200;108:41-47.
- 14  
15 21 Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and  
16 implications for health care planning. *Int J Womens Health* 2016;8:341-9
- 17  
18 22 Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat  
19 postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects.  
20 *Bull World Health Organisation* 2009; 87: 666-77
- 21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Figure 1 : Study flow diagram

For peer review only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Table 1 : **Baseline characteristics of participants. Values are number with characteristic/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	<b>Tamponade + misoprostol N=57</b>	<b>Misoprostol alone N=59</b>
Median (IQR) age (years)	27 (22-33)	27 (24-32)
Multiparous	40/57 (70)	40/59 (68)
Multiple pregnancy	6/57 (10)	4/59 (7)
Labour induced	7/57 (12)	7/59 (12)
Labour augmented	14/57 (25)	17/59 (29)
Spontaneous vaginal birth	57/57 (100)	59/59 (100)
Place of delivery		
Primary health care facility	11/57 (19)	12/59 (20)
District hospital	9/57 (16)	9/59 (15)
Tertiary/teaching hospital	37/57 (65)	38/59 (64)
Median (IQR) birthweight of neonate (g)	3100 (2633-3500)	3000 (2725-3200)
Abruptio placentae	3/57 (5)	2/59 (3)
Intrauterine death	8/57 (14)	6/59 (10)
Preventive oxytocin	52/57 (91)	55/59 (93)
HPP diagnosis within 120 min. of birth	44/57 (77)	44/59 (75)
Qualified staff* available within 15 min. of PPH diagnosis	49/57 (86)	53/59 (90)
Estimated blood loss $\geq$ 1000 mL		
At PPH diagnosis time	8/57 (14)	8/59 (14)
At randomization time	23/55 (42)	15/58 (26)
Oxytocin use for PPH treatment	57/57 (100)	57/59 (97)
Oxytocin within 10 min. of diagnosis	43/57 (75)	45/57 (79)
Median (IQR) dose of oxytocin (UI)	30 (20-40)	30 (20-40)

IQR= Interquartile range; PPH= postpartum haemorrhage

\* At least one doctor and one midwife

**Table 2 : Adherence to allocated intervention and other aspects of management of postpartum haemorrhage. Values are number with variable/number in group (percentage) unless stated otherwise**

	<b>Tamponade + misoprostol N=57</b>	<b>Misoprostol alone N=59</b>
<b>Allocated intervention</b>		
Misoprostol use	57/57 (100)	59/59 (100)
600 µg sublingual	4/57 (7)	6/59 (10)
1000 µg sublingual	2/57 (3)	1/59 (2)
1000 µg intrarectal	50/57 (88)	51/59 (86)
1000 µg intrarectal and sublingual	0	1/59 (2)
2000 µg intrarectal and sublingual	1/57 (2)	0
Misoprostol within 30min. of PPH diagnosis	26/56 (46)	37/59 (63)
UBT with condom catheter device	53/57 (93)	-
UBT within 30 min. of PPH diagnosis	31/53 (58)	-
Median (IQR) volume of solute inflated in the condom (mL)	500 (400-600)	-
Median (IQR) time to UBT removal (hours)	9 (4-14)	-
<b>Other treatments</b>		
Manual removal of the placenta or products	6/57 (10)	10/59 (17)
Suturing cervical, vaginal or perineal tears	17/57 (30)	20/59 (34)
Fluids and/or Plasma expanders	57/57 (100)	57/59 (97)
Antibiotics	15/57 (26)	15/59 (25)
Tranexamic acid	3/57 (5)	3/59 (5)

PPH= postpartum haemorrhage; UBT= uterine balloon tamponade; IQR= interquartile range

Table 3 : Trial outcomes. Values are number with outcome/number in group (percentage) unless stated otherwise

	Tamponade + misoprostol N=57	Misoprostol alone N=59	Relative risk (95% CI)	P value
<b>Primary outcome</b>				
Recourse to invasive surgery or death	9/57 (16)	4/59 (7)	2.33 (0.79 – 7.14)	0.238
<b>Secondary outcomes</b>				
Artery ligations	4/57 (7)	3/59 (5)	1.38 (0.32 – 5.89)	0.714
Uterine compressive sutures	2/57 (3)	0	NA	
Hysterectomy	4/57 (7)	1/59 (2)	4.14 (0.48 – 35.93)	0.203
Transfer to intensive care unit	10/57 (17)	8/59 (14)	1.29 (0.55 – 3.04)	0.614
Total blood loss more than 1000 mL	43/54 (80)	31/59 (52)	1.52 (1.15 – 2.00)	<0.001
Transfusion	23/57 (40)	16/59 (27)	1.49 (0.88 – 2.51)	0.170
Maternal death	6/57 (10)	1/59 (2)	6.21 (0.77 – 49.98)	0.059

CI : confidence interval

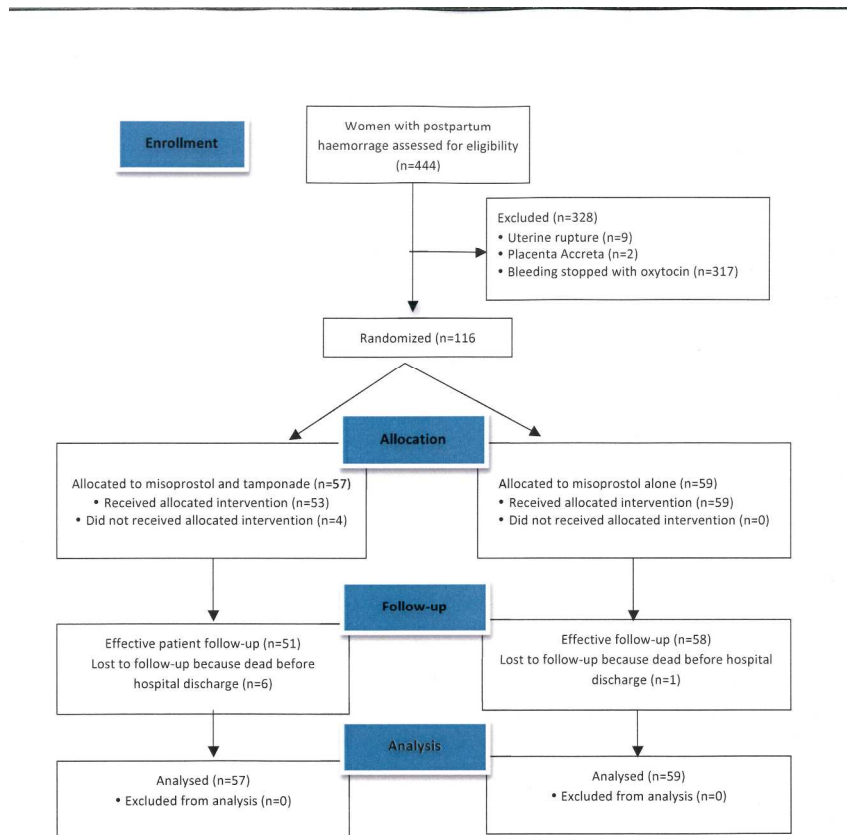


Figure 1. Study flow diagram

296x419mm (300 x 300 DPI)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60





# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	2
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	5
	2b	Specific objectives or hypotheses	5
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	5,6
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria) with reasons	N/A
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	6
	4b	Settings and locations where the data were collected	7
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	7
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	7
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	N/A
Sample size	7a	How sample size was determined	8
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	7
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	8
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	8
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	8
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	8
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	N/A

Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on 1 September 2014 by guest. Protected by copyright.

		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	8
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	N/A
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	8,9 and Fig 1
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	10
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	6
	14b	Why the trial ended or was stopped	N/A
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Table 1
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Tables 1 to 3
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	Table 3
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Table 3
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	N/A
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	9,10
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	10,11
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	12
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	10,11,12
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	3
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	3
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	15

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming; for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

**PROTOCOLE TIUHPPI****EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA TAMPONNADE INTRA-UTERINE PAR  
PRESERVATIF DANS LE TRAITEMENT DES HEMORRAGIES SEVERES DU  
POSTPARTUM IMMEDIAT AU BENIN ET AU MALI :  
ESSAI CONTRÔLÉ RANDOMISÉ****Promoteur :****Institut de recherche pour le développement (IRD)**

4 Avenue de l'observatoire  
Faculté de Pharmacie Laboratoire de Parasitologie  
UMR 216  
75006 Paris

**Investigateur coordonnateur :****Dr Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France  
Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin  
Téléphone : 33 1 39 27 40 82  
FAX : 33 1 39 27 44 79  
Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

**Co-investigateurs principaux:****- Pour le Bénin****Pr René Perrin**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique  
Médecin chef coordonnateur de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou, République du Bénin  
Téléphone : 229 97975930  
Adresse Email : [perrinx@yahoo.fr](mailto:perrinx@yahoo.fr)

**Dr Benjamin Hounkpatin**

Assistant Chef de Clinique de Gynécologie-Obstétrique  
Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), Cotonou, République du Bénin  
Téléphone : 229 95365260 ou 229 97007004  
Adresse Email : [bhounkpatin@yahoo.fr](mailto:bhounkpatin@yahoo.fr)

**- Pour le Mali****Pr Mamadou Traoré**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique  
Médecin chef du centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali  
Téléphone : 223 76 42 75 80  
Adresse Email : [mtraore54@yahoo.fr](mailto:mtraore54@yahoo.fr)

**Dr Soumana Oumar Traoré**

1  
2  
3 Gynécologue-Obstétricien  
4 Centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali  
5 Téléphone : 223 66 87 96 42  
6 Adresse Email : [traoreoumar69@yahoo.fr](mailto:traoreoumar69@yahoo.fr)  
7  
8  
9

10 **Responsable scientifique, méthodologiste :**  
11 **Dr Alexandre Dumont**

12 Directeur de recherche  
13 UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
14 Téléphone : 01 70 64 96 20  
15 Adresse Email : [alexandre.dumont@ird.fr](mailto:alexandre.dumont@ird.fr)  
16  
17

18  
19 **Chef de projet, formatrice et data manager :**  
20 **Cécile Bodin**

21 Ingénieur d'étude  
22 UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France  
23 Téléphone : 01 53 73 96 57  
24 Adresse Email : [cecile.bodin@gmail.com](mailto:cecile.bodin@gmail.com)  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **1. Résumé du protocole**

**Evaluation de l'efficacité de la tamponnade intra-utérine par préservatif dans le traitement des hémorragies sévères du postpartum immédiat au Bénin et au Mali.**

### **Investigateur coordonnateur :**

**Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, département de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France

Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin

Téléphone : 33 1 39 27 40 82

FAX : 33 1 39 27 44 79

Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

### **Objectif de l'essai**

Démontrer que la tamponnade intra-utérine par préservatif permet de réduire le taux de mortalité et de morbidité sévère en cas d'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI) sévère.

### **Méthodologie**

Essai thérapeutique, multicentrique, randomisé ouvert, en deux bras parallèles.

### **Traitements évalués:**

Deux stratégies thérapeutiques seront comparées dans chaque groupe attribuées par tirage au hasard uniforme :

**Bras A :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual immédiatement associée à une tamponnade intra-utérine par préservatif.

**Bras B :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual sans recours à une tamponnade intra-utérine par ballonnet.

### **Durée des inclusions :**

24 mois

### **Durée de participation de chaque patiente :**

De 24 heures à 15 jours.

### **Nombre de patientes :**

55 patientes par groupe

### **Critères d'inclusion :**

Seront incluses dans le protocole les patientes :

- ayant accouché par voie basse, dans un des établissements sélectionnés
- après 28 SA, ou fœtus > 1000 grammes
- présentant une HPPI résistant à l'oxytocine et aux manœuvres de première ligne
- ayant donné son consentement oral

### **Critères de non inclusion :**

Protocole TIUHPPI v15/04/2013

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1  
2  
3 Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- 4 - accouchant par césarienne,
- 5 - présentant une contre-indication ou une allergie connue aux prostaglandines,
- 6 - présentant une allergie au latex
- 7 - présentant une chorioamniotite clinique,
- 8 - présentant une HPPI secondaire à des déchirures cervico-vaginales sans hémorragie
- 9 utérine, une rupture utérine, ou un placenta accreta

### 11 **Critères d'efficacité :**

#### 12 **Critère principal :**

13  
14 Critère de jugement composite: recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures  
15 utérines compressives, hystérectomie d'hémostase) et/ou décès maternel.

#### 16 **Critères secondaires :**

17 Chaque élément du critère de jugement principal composite pris séparément.

18 Survenue d'une hémorragie > 1000 mL.

19 Nécessité d'une transfusion.

20 Nécessité d'un transfert.

#### 21 **Critères de tolérance :**

22 On notera la présence de :

- 23 - douleurs pelviennes
- 24 - fièvre,
- 25 - endométrite,
- 26 - Effets indésirables graves.



## 2. Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le taux de mortalité maternelle est beaucoup plus élevé dans les pays en développement avec en moyenne 450 décès pour 100 000 naissances vivantes en 2005, contre 9 à 51 pour 100 000 dans les pays développés<sup>1</sup>. De plus 14 pays ont un taux dépassant 1 000 et, à l'exception de l'Afghanistan, tous sont situés en Afrique subsaharienne. Il existe une tendance à la diminution du taux mondial, principalement due à celle constatée dans les pays émergents. En revanche, des changements beaucoup plus faibles ont été constatés depuis 15 ans dans les pays au Sud du Sahara qui présentent les taux les plus élevés et dont 75% des décès maternels mondiaux sont issus. Malgré l'objectif du millénaire pour le développement n°5, qui est de réduire de trois quarts le taux de mortalité maternelle d'ici 2015, la baisse annuelle entre 1990 et 2005 en Afrique subsaharienne n'a été que de 0,1%<sup>2</sup>.

La principale cause de décès maternel dans le monde est l'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI). Celle-ci est responsable de 25 à 35% des décès maternels de causes obstétricales directes<sup>2</sup>. La diminution de la prévalence de l'HPPI sévère reste donc un défi majeur dont les enjeux diffèrent entre le nord et le sud<sup>3-6</sup>. Le traitement initial de l'HPPI sévère comporte une prise en charge médicale et des médicaments utérotoniques comme l'oxytocine, l'ergométrine et les prostaglandines ou leurs analogues. Lorsque ces traitements de première intention échouent, des thérapies de seconde ligne, comprenant les sutures compressives utérines, les ligatures vasculaires pelviennes, notamment des artères hypogastriques ou utérines<sup>14-17</sup> voire l'embolisation artérielle dans les pays industrialisés<sup>18-20</sup>, peuvent être utilisées individuellement ou en combinaison. L'hystérectomie est la mesure ultime afin de contrôler l'hémorragie et sauver la vie de la mère.

L'utilisation d'un dispositif intra-utérin comme moyen de tamponnade pour faciliter l'hémostase est utilisé depuis quelques années en tant que procédure de seconde ligne dans la prise en charge de l'HPPI dans plusieurs pays<sup>21</sup>. La littérature sur cette procédure non invasive est pauvre et limitée à des « case reports » et quelques séries rétrospectives et prospectives comprenant un petit nombre de patientes. Ces publications suggèrent, cependant, que c'est un outil efficace dans la prise en charge de l'HPPI sévère<sup>22-30</sup>.

Dans les pays en voie de développement, il existe quelques publications sur l'utilisation de préservatifs comme moyen de tamponnement<sup>31-35</sup>. En effet ce type de tamponnement paraît adapté à la gestion de l'HPPI des pays à faibles revenus où l'accès aux soins obstétricaux d'urgence reste encore limité en raison de la barrière financière. La première étude retrouvée dans la littérature à ce sujet date de 2003 et a été réalisée au Bangladesh<sup>31</sup>. Dans cette étude réalisée en intention de traiter sur 152 cas d'HPPI ; 23 femmes ont bénéficié d'un tamponnement par préservatif gonflé avec 250-300 ml de solution saline isotonique jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé puis retiré au bout de 24-48 heures. Ce tamponnement a été réalisé soit après échec des autres traitements (utérotonique ou chirurgie) soit d'emblée en cas d'hémorragie massive. Sur ces 23 patientes, aucune hystérectomie d'hémostase n'a été effectuée. Par ailleurs, l'arrêt du saignement a eu lieu dans les 15 minutes dans tous les cas et aucune infection n'a été retrouvée.

Deux autres cas de tamponnement par préservatifs sur cathéter de Foley ont été décrits en Inde dans la gestion de l'HPPI chez les femmes atteintes de coagulopathie intra-vasculaire disséminée<sup>33</sup>. Quatre autres succès de cette technique ont été publiés par l'équipe de Sokoto au Nigéria et préconise l'utilisation de ce dispositif dans des cas soigneusement sélectionnés, en particulier dans les milieux à faibles ressources<sup>34</sup>.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans ces recommandations de 2009 sur l'HPPI se pose la question de la place du tamponnement intra-utérin et notamment grâce à l'utilisation du



1  
2  
3 préservatif : « Should intrauterine balloon or condom tamponade be offered in the treatment of  
4 PostPartum Haemorrhage? »<sup>36</sup>. Après l'analyse des petites séries de cas de la littérature,  
5 l'OMS conclue à un taux de réussite (c'est à dire l'absence de recours à une hystérectomie ou  
6 d'autres procédures invasives) allant de 71% à 100% : et que le ballon intra-utérin ou une  
7 tamponnade par préservatif peut être offert dans le traitement de l'HPPI due à une atonie  
8 utérine chez les femmes qui n'ayant pas répondu aux traitements utérotoniques, ou si ceux-ci  
9 ne sont pas disponibles<sup>36</sup>.

11  
12 Georgiou a réalisé une revue de la littérature évaluant l'efficacité de différentes  
13 technologies de tamponnade intra-utérine (Bakri, Foley, Sengstaken-Blakemore, Rusch, et le  
14 cathéter avec préservatif) dans la prise en charge de l'HPPI<sup>37</sup>. Le taux global de succès était de  
15 91,5%. Cependant, ces études sont soumises à de nombreux biais, notamment les biais de  
16 détection, de performance et de sélection.

17  
18 D'après les dernières enquêtes démographiques de santé au Bénin et au Mali, le taux de  
19 mortalité maternelle était respectivement de 397 et 460 décès pour 100.000 naissances vivantes  
20 (NV). Même si ce taux a diminué ces dernières années, sa tendance évolutive reste encore loin  
21 de celle préconisée par l'OMS. Afin d'atteindre l'objectif officiel fixé par l'OMS dans ces  
22 deux pays francophones de réduire de trois quart le taux de décès maternel entre 1990 et 2015,  
23 une amélioration dans la prise en charge des soins obstétricaux d'urgence est nécessaire.  
24 Au Bénin comme au Mali, l'HPPI et sa persistance est la cause la plus fréquente de décès  
25 maternels. En effet, les difficultés de transport à la maternité, le retard dans la prise de décision  
26 de recourir aux soins d'urgence, dans la prise en charge ou dans le transfert vers un  
27 établissement référent sont les principaux facteurs influençant sur le taux d'HPPI.

28  
29 Au total, la tamponnade intra-utérine par préservatif semble être une stratégie  
30 additionnelle prometteuse et peu coûteuse pour obtenir l'hémostase en cas d'HPPI réfractaire  
31 aux thérapies utérotoniques conventionnelles. Si elle est utilisée dès que les utérotoniques  
32 s'avèrent inefficaces, la tamponnade intra-utérine par préservatif pourrait non seulement  
33 diminuer le taux de mortalité maternelle mais éviter la nécessité d'une procédure chirurgicale  
34 conservatrice voire le recours à une transfusion de culots globulaires, et les risques qui leur  
35 sont associés. La tamponnade intra-utérine pourrait diminuer la perte de sang pendant que  
36 l'obstétricien administre un traitement pharmacologique et attend sa réponse. Toutes ces  
37 données et questions suggèrent la nécessité d'un essai contrôlé randomisé.

### 3. Objectif

38  
39 Démontrer que la tamponnade intra-utérine par préservatif permet de réduire le taux de  
40 mortalité et de morbidité sévère en cas d'hémorragie du postpartum immédiat (HPPI) sévère.

### 4. Schéma expérimental

41  
42 Il s'agit d'un essai thérapeutique, multicentrique, randomisé, ouvert, en deux bras parallèles.  
43 La durée de participation à l'étude sera de 24 heures à 15 jours pour chaque patiente incluse  
44 dans le protocole.

45 La durée des inclusions sera de 24 mois.

46 La période d'inclusion prévue pour cette recherche est du 01/05/2013 au 30/04/2015.

### 5. Sélection des patientes

#### 5.1 Critères d'inclusion

Seront incluses dans le protocole les patientes :

- ayant accouché par voie basse, dans un des établissements sélectionnés
- après 28 SA, ou fœtus > 1000 grammes
- présentant une HPPI résistant à l'oxytocine et aux manœuvres de première ligne
- ayant donné son consentement oral

## **5.2 Critères de non inclusion**

Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- accouchant par césarienne,
- présentant une contre-indication ou une allergie connue aux prostaglandines,
- présentant une allergie au latex
- présentant une chorioamniotite clinique,
- présentant une HPPI secondaire à des déchirures cervico-vaginales sans hémorragie utérine, une rupture utérine, ou un placenta accreta

## **6. Traitements de l'essai**

Deux stratégies thérapeutiques seront comparées dans chaque groupe attribuées par tirage au hasard uniforme :

**Bras A :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1 à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual immédiatement associée à une tamponnade intra-utérine par préservatif.

**Bras B :** Administration de misoprostol (analogue de PGE1), à la posologie de 5 comprimés de 200 µg en intra-rectal ou 3 comprimés de 200 µg en sub-lingual sans recours à une tamponnade intra-utérine par ballonnet.

### **Présentation :**

Cathéter avec préservatif (cf annexe 1)

## **7. Critères d'évaluation**

### **7.1 Critères d'efficacité**

#### 7.1.1 Critère principal :

Critère de jugement composite: Risque individuel de recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives, hystérectomie d'hémostase) et/ou de décès maternel avant la sortie de l'hôpital.

#### 7.1.2. Critères secondaires

Chaque élément du critère de jugement principal composite :

- Taux d'intervention invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives ou hystérectomie d'hémostase) : nombre de femmes ayant eu recours à une intervention invasive divisé par le nombre de femmes incluses
- Taux de mortalité maternelle hospitalière (nombre de femmes incluses dans l'étude et décédée avant la sortie de l'hôpital divisée par le nombre de femmes incluses)
- Survenue d'une hémorragie > 1000 mL.
- Nécessité d'une transfusion.
- Nécessité d'un transfert.

### **7.2 Critères de tolérance**

On notera la présence de :

- douleurs pelviennes
- fièvre,
- endométrite,
- Effets indésirables graves.

## **8. Réalisation pratique**

Cette étude multicentrique sera mise en place sur 7 centres de différents niveaux de prise en charge périnatale:

Quatre maternités de Cotonou au Bénin et appartenant à un même réseau de soins seront impliquées :

- Le Centre de santé de référence à l'hôpital mère-enfant de la lagune (HOMEL) (4700 accouchements par an dont 2800 par voie basse)
- L'hôpital de zone de Menontin (3250 accouchements par an dont 2300 par voie basse)
- L'hôpital de zone d'Abomey-Calavi (3000 accouchements par an dont 1550 par voie basse)
- La maternité périphérique de Misséssin (2000 accouchements par voie basse par an)

Trois maternités de Bamako au Mali et appartenant à un même réseau seront impliquées :

- Le centre de santé de référence (CSRef) de la commune V du district de Bamako (8900 accouchements par an dont 6800 par voie basse)
- L'association de santé communautaire Sabalibougou I (ASACOSAB I) (1350 accouchements par voie basse par an)
- L'association de santé communautaire Torokorobougou, Quartier Mali (ASACOTOQUA) (1400 accouchements par voie basse par an)

### **8.1 Prise en charge initiale et à l'inclusion**

La prise en charge initiale et à l'inclusion suivront les recommandations nationales :

- Délivrance dirigée, comportant une injection par voie IM de 10 unités d'oxytocine immédiatement après la sortie de l'enfant et après s'être assuré de l'absence d'un autre fœtus et la traction contrôlée du cordon (GATPA).
- Délivrance artificielle effectuée sans délai en cas d'hémorragie ou après 20 minutes en l'absence de saignement.
- Si le saignement semble excessif, administration supplémentaire d'oxytocine (10 UI) après délivrance artificielle ou révision utérine, massage utérin jusqu'à l'obtention d'un tonus utérin adéquat, sondage vésical, recherche et traitement de saignements au niveau de l'épisiotomie ou d'une déchirure périnéale.
- Conjointement, une assistance circulatoire sera réalisée avec selon les cas, perfusion de cristalloïdes, colloïdes, et/ou de produits sanguins.

### **8.2 Randomisation**

Dès l'apparition d'une HPPI, le chargé d'étude sera informé, par téléphone, du diagnostic par le clinicien (sage-femme ou médecin obstétricien). De façon concomitante, la patiente sera informée, par le clinicien, de l'étude en cours et son consentement oral sera notifié.

Dans un second temps après les manœuvres de première intention et avant la mise sous misoprostol (environ 20 minutes après le début de la prise en charge), le chargé d'étude rappellera le clinicien afin de connaître l'issue des manœuvres de première ligne. Si le saignement persiste, le chargé d'étude informera le clinicien du résultat de la randomisation et donc du traitement qui doit être mis immédiatement en place (misoprostol associé à la tamponnade ou misoprostol seul).

Sur la fiche d'inclusion du cahier de randomisation seront notés :

- le numéro de randomisation,
- le groupe auquel appartient la patiente : groupe A (misoprostol et tamponnade intra-utérine par préservatif) ou groupe B (misoprostol seul),
- le nom de la personne ayant effectué la randomisation,
- la date et l'heure de la randomisation,
- le refus ou non du résultat de la randomisation,
- les nom, prénom de la patiente et le numéro de dossier médical (anonymisation secondaire).

L'administration de misoprostol (analogue de PGE1) sera administrée à la posologie de 5 comprimés de 200 µg par voie intra-rectale ou 3 comprimés de 200µg par voie sub-linguale.

Dans le groupe A, la tamponnade intra-utérine par préservatif sera réalisée immédiatement après la mise en place des comprimés de misoprostol. L'insertion du dispositif suivra les instructions recommandées lors de la formation des équipes (cf annexe 1).L'insertion du dispositif dans la cavité utérine sera réalisée manuellement. Une fois le dispositif placé dans la cavité utérine, il sera gonflé par pallier de 50 cc d'eau stérile jusqu'à l'arrêt des saignements sans dépasser 1000 cc.

Dans le groupe B, seul l'administration des comprimés de misoprostol sera réalisée, complétée par un massage utérin.

### **8.3 Suivi des patientes - Modalités de surveillance**

La surveillance sera effectuée par le clinicien (sage-femme ou médecin) ayant inclus la patiente dans l'étude ou un de ses collègues qui sera alors informé de la prise en charge initiale.

Dans le groupe A, s'il n'y a plus de saignement par le col utérin dans les 15 minutes suivant la pose du ballonnet, la tamponnade sera considéré comme un succès. En revanche, si les saignements persistent, la tamponnade sera considérée comme un échec, et une procédure invasive d'urgence chirurgicale sera réalisée immédiatement après le retrait du dispositif dans la salle d'opération. Si la tamponnade réussit, la patiente sera transférée en unité de surveillance continue. Un relai par une perfusion de faibles doses d'oxytocine (40 UI dans un litre de solution saline normale) sera fait afin de maintenir l'utérus contracté jusqu'au retrait du dispositif, 6 à 12 heures après la posée journée (entre 8h et 18h), et dégonflé à moitié de son volume, une heure avant le retrait. Une sonde vésicale de Foley sera posée et une antibioprofylaxie sera réalisée.

Dans le groupe B, s'il n'y a plus de saignement par le col utérin au plus tard dans les 15 minutes suivant la pose des comprimés de misoprostol, le traitement sera considéré comme un succès. En revanche, si les saignements persistent, le traitement par misoprostol sera considéré

comme un échec, et une procédure invasive d'urgence chirurgicale sera réalisée immédiatement. Si le traitement par misoprostol réussit, la patiente sera transférée en unité de surveillance. Un relai par une perfusion de faibles doses d'oxytocine (40 UI dans un litre de solution saline normale) sera fait afin de maintenir l'utérus contracté. Une sonde vésicale de Foley sera posée et une antibioprophyllaxie sera réalisée.

Après contrôle de l'hémorragie et recouvrement d'un bon état général de la patiente, la patiente sera informée de l'étude en cours et son consentement signé sera recueilli. En cas d'altération persistante de la conscience, voire de décès de la patiente, le consentement signé sera recueilli auprès de la personne de confiance. Dans le cas d'une patiente mineure, le consentement sera signé par son mari ou par un représentant légal de la jeune femme. En cas de refus de participation de la patiente ou de sa personne de confiance, ou de son représentant légal, les données de la patiente ne seront pas recueillies pour l'étude.

Les patientes incluses dans l'étude seront recontactées 15 à 21 jours après leur accouchement (ou un membre de la famille), afin d'assurer un suivi à distance concernant l'état de santé de la femme et évaluer la tolérance des traitements.

## **9. Gestion des données et analyse statistique**

### **9.1 Nombre de patientes nécessaire**

Le critère de jugement principal est un critère composite: incidence de la mortalité et de la morbidité maternelle sévère : ligatures artérielles et/ou sutures utérines compressives, et hystérectomie d'hémostase

Le calcul des effectifs est basé sur une estimation prudente de la réduction du critère de jugement principal de 75%<sup>38</sup> dans le groupe traitement, soit une diminution du critère de jugement principal de 25%<sup>39</sup> à 6%. En tenant compte d'un risque  $\alpha=0.05$  et d'une puissance de 80% en formulation bilatérale, nous aurons besoins d'inclure 51 femmes dans chaque groupe, soit au total 102 femmes ayant fait une hémorragie réfractaire à l'oxytocine.

Le taux d'hémorragie réfractaire à l'oxytocine rapporté au nombre d'accouchement vaginal est de 0.3%<sup>39</sup>. Selon les statistiques disponibles au Mali et au Bénin, environ 8 000 accouchements par voie vaginale sont enregistrés chaque année dans les trois maternités de Cotonou d'une part et 10 000 accouchements dans les trois maternités du Mali d'autre part. On s'attend à inclure 110 patientes dans les six centres sur une période de deux ans.

### **9.2 Gestion des données**

#### **9.2.1 Collecte des données**

Les données collectées concerneront l'historique de la patiente, le déroulement de l'accouchement, la prise en charge de l'HPPI par tamponnement intra-utérin + misoprostol ou misoprostol seul (selon la randomisation), la tolérance et l'efficacité de chacune des deux



méthodes. Les données de l'étude seront collectées pour chaque patiente incluse, via un questionnaire standardisé (cahier d'observation) complété par la sage-femme et/ou le médecin (parties 1,2 et 3) qui aura diagnostiqué et pris en charge l'HPPI. Ces données seront vérifiées quotidiennement (au plus tard dans les 24 heures suivant la randomisation) par le chargé d'étude et par le responsable local de l'étude (un par centre). Ensuite, le chargé d'étude complètera le questionnaire à J2 (partie 4) et contactera 15 à 21 jours après leur accouchement les patientes incluses dans l'étude (ou un membre de la famille), afin d'assurer un suivi à distance (partie 5) concernant l'état de santé de la femme et évaluer la tolérance des traitements.

Une seconde vérification hebdomadaire des données recueillies sera faite par le co-chercheur principal de l'étude : Dr Soumana Oumar Traoré au Mali et Dr Benjamin Hounkpatin au Bénin, avec le chargé d'étude. Les données manquantes, erronées ou aberrantes seront corrigées.

### 9.2.2 Transfert, stockage et archivage des données

Les cahiers d'observation seront conservés dans au sein de l'UMR216 du Bénin et au sein de la société Marikani au Mali durant toute la durée de l'étude. Une copie dématérialisée de chaque questionnaire sera transmise quotidiennement par le chargé d'étude au data manager de l'étude. Une fois l'étude terminée, les questionnaires originaux seront archivés au sein de l'UMR216 de l'IRD à Paris.

### 9.2.3 Saisie et analyse des données

Les cahiers d'observation seront vérifiés par le data manager de l'étude (Mme Cécile Bodin). Les données manquantes, erronées ou aberrantes seront identifiées. Les corrections seront demandées par le data manager à chaque co-chercheur (Pr Traoré au Mali et Dr Hounkpatin au Bénin). Assisté par le chargé d'étude les co-chercheurs répondront à chacune des questions du data manager qui mettra à jour l'information contenue dans les cahiers d'observation avant la saisie.

Les données seront doublement saisies par le chargé d'étude au Bénin et au Mali, puis par le data manager à Paris afin de comparer les données et d'éviter les biais de saisie. Enfin, elles seront contrôlées par le Docteur Thomas Popowski.

## 9.3 Analyses statistiques

Pour juger de l'efficacité de l'intervention à mi-effectif (110 patientes incluses, soit 55 patientes dans chaque bras), une analyse intermédiaire sera planifiée en se basant sur les critères de Peto ( $\alpha=0.001$ ) qui assurent un risque d'erreur total de type I pour l'analyse finale, de 0.05<sup>40</sup>. Cette méthode permettra éventuellement de détecter une efficacité avant la fin de l'essai. Un comité indépendant de surveillance et de sécurité des données (*Data Security Monitoring Board* ou DSMB) sera mis en place. Celui-ci sera présidé par un épidémiologiste de l'Institut de Recherche sur les Sciences de la Santé (IRSS) du Burkina Fasso (Dr Seni Kouanda) et composé d'un chercheur de l'unité INSERM 953 à Paris spécialisé dans la mortalité maternelle (Dr Catherine Denoeux) et d'un obstétricien d'un centre de niveau III français à Poissy (Dr Bernard Guyot). La base de données intermédiaire sera fournie au DSMB accompagnée des résultats des analyses intermédiaires. L'essai pourra éventuellement être interrompu prématurément sur décision du comité pour les raisons suivantes : la preuve de l'efficacité du traitement à l'analyse intermédiaire, la qualité des données insuffisante, le faible niveau d'implantation de la tamponnade intra-utérine dans le bras A ou une forte

contamination dans le groupe contrôle, de la fraude et des informations nouvelles qui permettraient de juger l'essai non nécessaire, inutile voir non-éthique.

Une analyse intermédiaire sera réalisée à mi-effectif selon les critères de Peto. Ce procédé répond aux impératifs éthiques et économiques de ce type d'essai. Si le tamponnement intra-utérin est extrêmement efficace ou extrêmement inefficace. Si l'essai n'est pas arrêté à l'analyse intermédiaire, le plan d'analyse final comprendra les étapes suivantes :

- Analyse descriptive sur l'ensemble des HPPI pour vérifier le respect des critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les analyses suivantes, l'unité de mesure principale est la patiente admise et incluse dans l'étude. Les analyses seront réalisées sur l'ensemble des patientes randomisées dans l'essai jusqu'à l'arrêt des inclusions.

- Une première analyse descriptive permettra de vérifier la comparabilité des groupes au niveau des caractéristiques des patientes incluses. L'analyse statistique de l'efficacité de l'intervention (bras A) par rapport au groupe contrôle (bras B) sera réalisée en intention de traiter. Toutes les patientes seront analysées dans le groupe où elles furent randomisées quel que soit le traitement qu'elles aient reçu. L'approche par intention de traiter, plus conservatrice, permettra de minimiser les biais liés à la compliance des patientes et des équipes. C'est l'approche analytique de choix pour les études visant à démontrer une différence entre deux stratégies thérapeutiques.
- Le critère de jugement principal est le risque individuel de mortalité maternelle hospitalière et/ou de recours à une chirurgie invasive (ligatures artérielles, sutures utérines compressives ou hystérectomie d'hémostase).
- Les analyses préliminaires testeront si l'effet de l'intervention varie selon les pays avec le test chi-carré de vraisemblance avec 2 degrés de liberté pour les interactions pays-intervention.
  - o Si le test ne rejette pas l'hypothèse nulle avec  $\alpha=0.05$ , les interactions seront éliminées du modèle final ce qui permettra l'estimation de l'effet global de l'intervention.
  - o Par contre si les interactions sont statistiquement significatives, les analyses en sous-groupe estimeront les effets de l'intervention séparément pour chaque pays, avec une puissance inférieure à 80%.
- Une approche similaire sera utilisée pour tester si l'effet de l'intervention dépend : (i) du volume estimé des pertes sanguines au moment du diagnostic d'HPPI; (ii) du niveau de soins (maternité périphérique vs hôpital de référence), et (iii) du délai de prise en charge entre le diagnostic de l'HPPI et le début du traitement par misoprostol,
- L'effet de l'intervention sera estimé par le risque relatif (RR) de mortalité maternelle hospitalière et/ou de recours à une chirurgie invasive entre les deux groupes ainsi que son intervalle de confiance à 95%.
- D'autres analyses comme celles portant sur les critères de jugement secondaires ainsi que des analyses en sous-groupes seront effectuées après ajustement même si le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé dans cet objectif et que la puissance nécessaire à la démonstration d'une différence significative n'a pas été prévu a priori.

Tous les tests seront de formulation bilatérale.

L'analyse sera réalisée sur le logiciel Stata 12 (StataCorp LP, TX).

## **10. Gestion des événements indésirables**

### **10.1. Définitions :**

#### **Événement indésirable**



Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant une recherche, qu'elle soit considérée ou non comme liée à celle-ci.

### **Effet indésirable**

Réaction nocive et non voulue à un traitement expérimental : médicament (quelle que soit la dose administrée), dispositif, traitement chirurgical... utilisé chez l'homme.

### **Effet ou événement indésirable non grave :**

Effets indésirables possibles liés à l'administration de misoprostol:

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol
- troubles généraux : céphalées (mal de tête), malaise et plus rarement frissons et fièvre.
- en raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Effets indésirables possibles liés à la nouvelle technique (au tamponnement intra-utérin par ballonnet de type sonde-préservatif) :

- Fièvre, éruption cutanée, pertes malodorantes, prurit, douleurs abdominales

### **Effet ou événement indésirable grave**

Effet ou événement indésirable ayant entraîné :

- Incident avec le dispositif (ex : rupture du préservatif / expulsion du préservatif avec reprise des saignements, échec du dispositif...)
- Echec du dispositif : saignements non stoppés 15 minutes après la pose du ballonnet
- Infection génitale haute
- Allergie avec choc anaphylactique
- Mise en jeu du pronostic vital
- Nouvelle hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation (précisez la cause)
- Décès de la patiente
- Tout autre événement jugé grave par le praticien

### **Effet indésirable inattendu**

Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit, la brochure investigateur ou autre référentiel reconnu par les autorités.

## **10.2. Obligations des investigateurs :**

### **Événements indésirables non graves (EI):**

Tout événement indésirable non grave - suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet. L'événement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou paracliniques permettant de décrire au mieux l'événement correspondant doivent être reportés.

Tout patient présentant un événement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci, et l'évolution en sera notée sur la page correspondante.

### **Evénements indésirables graves (EIG) :**

Les cliniciens, le responsable local (centre participant) ou le chargé d'étude doivent informer, en temps réel, l'investigateur principal dans le pays correspondant (Dr Soumana Oumar Traoré au Mali et Dr Benjamin Hounkpatin au Bénin) d'éventuels événements indésirables graves tels que définis ci-dessus.

L'investigateur principal adresse une copie scannée des feuillets-type événements indésirables graves du cahier d'observation de la recherche, décrivant l'EIG, par courriel à l'investigateur coordonnateur (Dr Thomas Popowski) et au président du comité du DSMB, (après si possible un appel téléphonique immédiat de l'investigateur coordonnateur en cas de décès ou d'une menace vitale inattendue).

L'investigateur coordonnateur (Dr Thomas Popowski) devra pour chaque événement indésirable grave émettre un avis médical sur la relation pouvant exister entre l'apparition de l'évènement et le protocole.

Les bilans cliniques, les examens diagnostiques et les examens de laboratoire appropriés seront mis en route afin d'identifier l'origine de la réaction et les résultats de ces explorations ainsi que l'évolution clinique seront rapportés.

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche provenant de données de la littérature ou de recherches en cours doit aussi être notifié au DSMB très rapidement.

### **Déclaration des événements indésirables graves au DSMB :**

Elle sera assurée par l'investigateur coordonnateur, après analyse d'imputabilité de chaque cas. Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu (non-listés dans le protocole de recherche) seront déclarées par l'investigateur coordonnateur au président du DSMB.

En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à l'un des traitements de la recherche ou la recherche elle-même, le comité d'éthique du pays concerné devra être également informé.

## **11 . Aspects logistiques, légaux et généraux**

### **11.1. Rôle du promoteur**

Dans cet essai, l'IRD sera le promoteur. Le promoteur est la personne physique ou morale qui assume la responsabilité légale du projet. Peuvent être promoteurs les établissements publics, les organismes à but non lucratif, les organismes à but lucratif (laboratoire pharmaceutique) ou même une personne physique. Son rôle est défini par la loi française 2004-806 du 9 août 2004.

### **11.2. Soumission du protocole au comité d'éthique**

En accord avec lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains élaborées par le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'OMS, le protocole de recherche sera soumis au comité d'éthique du pays du promoteur (Comité Consultatif de Déontologie et d'Éthique de l'IRD) ainsi qu'au comité d'éthique de chaque pays dans lequel l'essai sera réalisé (avec l'attestation d'assurance du promoteur). Les avis de ces comités seront notifiés dans le formulaire adressé au promoteur avant le démarrage de la recherche.

### **11.3. Documentations de la recherche**

Avant de démarrer la recherche, l'investigateur coordonnateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins, de même que tous les co-chercheurs principaux.

La version du protocole approuvé par les comités d'éthique du Mali et du Bénin avec ses annexes sera signée conjointement par l'investigateur coordonnateur, les co-chercheurs principaux, le responsable scientifique et le représentant du promoteur.

Lors de chaque nouvelle version du protocole, rendue nécessaire par des amendements et/ou demandes des autorités, un nouveau numéro et la date seront attribués et les mêmes signatures recueillies.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les termes de la déclaration d'Helsinki.

### **11.4. Consentement**

Les patientes suivies dans les centres participant à l'essai seront informées de cette étude lors des consultations pré-natales par les sage-femmes et par voie d'affichage par poster. Ces consultations pré-natales auront lieu chaque jour ouvré. De plus, une note d'information sera remise à chaque patiente participant à l'essai clinique (cf annexe 2).

Lors de la survenue d'une HPPI, si la patiente est stable et sans perdre de temps dans la mise en place de la procédure de gestion de l'HPPI, la patiente sera informée oralement de l'étude en cours et son consentement oral sera recueilli. Secondairement, après contrôle de l'hémorragie et recouvrement d'un bon état général de la patiente, le consentement écrit de la patiente sera récupéré. En cas d'altération persistante de la conscience, voire de décès de la patiente, le consentement écrit et signé sera recueilli auprès de la personne de confiance. Si la patiente est mineure, le consentement sera demandé à son mari ou à ses parents. En cas de refus de participation de la patiente ou de sa personne de confiance même ultérieur à la prise en charge de l'HPPI, les données de la patiente ne seront pas recueillies pour l'analyse statistique de l'essai. Le degré d'urgence ainsi que la rapidité de mise en place des différentes étapes de prise en charge justifie cette façon de procéder en accord avec les recommandations de la FDA (Food and drug Administration): (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf>.) De plus, le tamponnement intra-utérin faisant parti des recommandations pour la pratique clinique de la société africaine de Gynécologie Obstétrique, cette technique n'est pas en soit réputée comme potentiellement délétère (<http://www.sante.gov.ml/docs/pdf/RPC.pdf>).

### **11.5. Contrôle de Qualité et Assurance Qualité**

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standards du promoteur et de celles appliquées dans chaque pays où la recherche sera réalisée, soit au Mali et au Bénin. Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera fait conformément à la déclaration d'Helsinki et aux Bonnes Pratiques Cliniques.

#### **Procédures de monitoring :**

Les représentants du promoteur (Chargé d'étude dans chacun des deux pays) effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans

le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué au protocole.

D'abord, avant inclusions, pour une ouverture de chaque centre avec mise en place du protocole et prise de connaissance avec les investigateurs cliniciens.

Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par le data manager représentant le promoteur qui en contrôlera le bon remplissage et assurera la validation des données. Le chercheur principal de chaque pays, les autres investigateurs cliniciens qui incluent ou suivent des sujets participant à la recherche, acceptent de recevoir des représentants du promoteur à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- vérification du recueil de consentement éclairé et signé par la patiente
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation,
- assurance de qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données.

### **11.6. Amendements au protocole de la recherche**

Tout amendement au protocole de la recherche, devra être notifié au comité d'éthique de chaque pays, s'il entraîne des modifications substantielles, c'est-à-dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (*modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux investigateurs.....*).

### **11.7. Extension de la recherche**

Toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

### **11.8. Responsabilité**

L'IRD est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, l'IRD a pris une assurance auprès de la compagnie Allianz Eurocourtage (ex GAN) pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP). Pour cette étude le numéro de contrat d'assurance souscrit est : M54 180 001

L'IRD se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur coordinateur et aux co-chercheurs principaux.

### **11.9. Rapport final de la recherche**

1  
2  
3 Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le  
4 biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des co-chercheurs pour  
5 avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la  
6 signature de chacun des co-chercheurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après  
7 la fin effective de la recherche.  
8

### 9 **11.10. Publications et propriétés des données**

10 L'IRD est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être  
11 effectuée sans son accord préalable.

12 Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à  
13 l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

14 L'IRD doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme  
15 soutien financier le cas échéant.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



## 12. Références bibliographiques

1. WHO, UNICEF, UNFPA. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank: The World Bank., 2005.
2. KHAN KS, WOJDYLA D, SAY L, GULMEZOGLU AM, VAN LOOK PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
3. HERON M, HOYERT DL, MURPHY SL, XU J, KOCHANNEK KD, TEJADA-VERA B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-134.
4. ZHANG WH, ALEXANDER S, BOUVIER-COLLE MH, MACFARLANE A. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;112:89-96.
5. BRACE V, PENNEY G, HALL M. Quantifying severe maternal morbidity: a Scottish population study. *BJOG* 2004;111:481-4.
6. WATERSTONE M, BEWLEY S, WOLFE C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-93; discussion 93-4.
7. B-LYNCH C, COKER A, LAWAL AH, ABU J, COWEN MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:372-5.
8. CHO JH, JUN HS, LEE CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:129-31.
9. HAYMAN RG, ARULKUMARAN S, STEER PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;99:502-6.
10. PEREIRA A, NUNES F, PEDROSO S, SARAIVA J, RETTO H, MEIRINHO M. Compressive uterine sutures to treat postpartum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet Gynecol* 2005;106:569-72.
11. OUAHBA J, PIKETTY M, HUEL C, et al. Uterine compression sutures for postpartum bleeding with uterine atony. *BJOG* 2007;114:619-22.
12. ZHENG J, XIONG X, MA Q, ZHANG X, LI M. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG* 2011;118:370-4.
13. KAYEM G, KURINCZUK JJ, ALFIREVIC Z, SPARK P, BROCKLEHURST P, KNIGHT M. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;117:14-20.
14. FAHMY K. Uterine artery ligation to control postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:363-7.
15. GILSTRAP LC, 3RD, RAMIN SM. Postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:824-30.
16. LEDEE N, VILLE Y, MUSSET D, MERCIER F, FRYDMAN R, FERNANDEZ H. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:189-96.
17. JOSHI VM, OTIV SR, MAJUMDER R, NIKAM YA, SHRIVASTAVA M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:356-61.
18. TOUBOUL C, BADIOU W, SAADA J, et al. Efficacy of selective arterial embolisation for the treatment of life-threatening post-partum haemorrhage in a large population. *PLoS One* 2008;3:e3819.
19. CHAULEUR C, FANGET C, TOURNE G, LEVY R, LARCHEZ C, SEFFERT P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 2008;23:1553-9.
20. ZWART JJ, DIJK PD, VAN ROOSMALEN J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:150 e1-7.

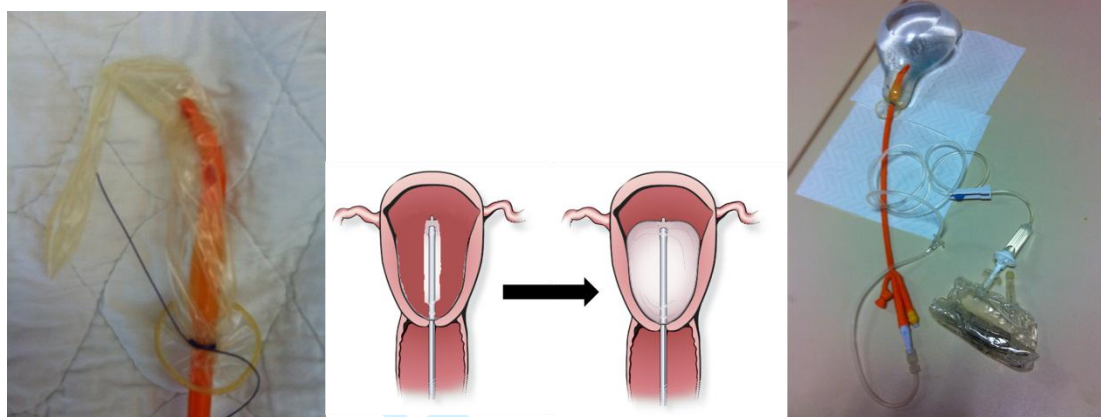
- 1
- 2
- 3 21. KAYEM G, KURINCZUK JJ, ALFIREVIC Z, SPARK P, BROCKLEHURST P, KNIGHT M. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG* 2011;118:856-64.
- 4
- 5
- 6 22. BAKRI YN, AMRI A, ABDUL JABBAR F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:139-42.
- 7
- 8
- 9 23. KATESMARK M, BROWN R, RAJU KS. Successful use of a Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:259-60.
- 10
- 11 24. CONDIE RG, BUXTON EJ, PAYNE ES. Successful use of Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1023-4.
- 12
- 13 25. DE LOOR JA, VAN DAM PA. Foley catheters for uncontrollable obstetric or gynecologic hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1996;88:737.
- 14
- 15 26. CHAN C, RAZVI K, THAM KF, ARULKUMARAN S. The use of a Sengstaken-Blakemore tube to control post-partum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:251-2.
- 16
- 17 27. MARCOVICI I, SCOCCIA B. Postpartum hemorrhage and intrauterine balloon tamponade. A report of three cases. *J Reprod Med* 1999;44:122-6.
- 18
- 19 28. JOHANSON R, KUMAR M, OBHRAI M, YOUNG P. Management of massive postpartum haemorrhage: use of a hydrostatic balloon catheter to avoid laparotomy. *BJOG* 2001;108:420-2.
- 20
- 21 29. DANSO D, REGINALD P. Combined B-lynch suture with intrauterine balloon catheter triumphs over massive postpartum haemorrhage. *BJOG* 2002;109:963.
- 22
- 23 30. FRENZEL D, CONDOUS GS, PAPAGEORGHIOU AT, MCWHINNEY NA. The use of the "tamponade test" to stop massive obstetric haemorrhage in placenta accreta. *BJOG* 2005;112:676-7.
- 24
- 25 31. AKHTER S, BEGUM MR, KABIR Z, RASHID M, LAILA TR, ZABEEN F. Use of a condom to control massive postpartum hemorrhage. *MedGenMed* 2003;5:38.
- 26
- 27 32. AKHTER S, BEGUM MR, KABIR J. Condom hydrostatic tamponade for massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:134-5.
- 28
- 29 33. BAGGA R, JAIN V, SHARMA S, SURI V. Postpartum hemorrhage in two women with impaired coagulation successfully managed with condom catheter tamponade. *Indian J Med Sci* 2007;61:157-60.
- 30
- 31 34. AIREDE LR, NNADI DC. The use of the condom-catheter for the treatment of postpartum haemorrhage - the Sokoto experience. *Trop Doct* 2008;38:84-6.
- 32
- 33 35. THAPA K, MALLA B, PANDEY S, AMATYA S. Intrauterine condom tamponade in management of post partum haemorrhage. *J Nepal Health Res Counc* 2010;8:19-22.
- 34
- 35 36. WHO WHO. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta, 2009.
- 36
- 37 37. GEORGIU C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 2009;116:748-57.
- 38
- 39 38. Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, Ahn R, Burke T, Conn K, Eckardt M. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG* 2012;120(1):5-14
- 40
- 41 39. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, Dao B, Durocher J, Yalvac S, Diop A, Dzuba IG, Ngoc NT. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2010 Jan;375(9710):217-23.
- 42
- 43 40. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet* 2005;365(9471):1657-61.
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60



## ANNEXE I

## PRESENTATION DU DISPOSITIF DE TAMPONNEMENT INTRA-UTERIN PAR MONTAGE SONDE-PRESERVATIF

### Montage du dispositif :



### Protocole de montage et mise en place du dispositif :

1. Placer le préservatif sur la sonde
2. Fixer celui-ci à l'aide d'un fil. Faire un nœud comme pour une fixation de redon
3. Injecter quelque cc de soluté à l'aide de la seringue pour tester l'étanchéité
5. Placer ensuite la sonde en position intra-utérine
6. Débuter le remplissage manuel par injection de 50 cc par 50 cc (la patiente étant si possible mise légèrement en Trendelenburg) jusqu'à arrêt du saignement
7. Maintenir la sonde en place dans l'utérus à l'aide d'un méchage vaginal si besoin et poser une sonde urinaire

### Matériel contenu dans le kit :

- 1 sonde de Foley de 20 G
- 1 embout occlusif
- 1 préservatif
- 1 fil de suture non aiguillé
- 1 seringue de 50 ML à gros embout
- 1 flacon de sérum stérile de 500 cc
- 1 cupule
- 1 sonde urinaire de 16 G
- 1 seringue de 10 ML pour la sonde urinaire
- 1 champ opératoire
- 1 paire de gants stériles taille 7,5

## ANNEXE II

**NOTE D'INFORMATION AU PATIENT\* ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
ECLAIRE POUR L'ETUDE CLINIQUE TIUHPP**

\* ou à un membre de la famille

Prise en charge de l'hémorragie du post-partum par tamponnement intra-utérin au Bénin et au Mali : Essai contrôlé, randomisé, multicentrique de phase III

Etude dans la prise en charge médicale des saignements importants lors de l'accouchement comparant le recours au traitement habituel à une nouvelle technique

Projet de recherche enregistré par le Comité d'Ethique de la Recherche CER-ISBA au Bénin et le Comité d'Ethique d'Institution de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako au Mali

**Promoteur :** Institut de Recherche pour le Développement – UMR 216  
Faculté de pharmacie - 4, avenue de l'observatoire  
75006 Paris – France

**Investigateur coordonnateur :****Dr Thomas Popowski**

Gynécologue-Obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, rue du Champ Gaillard 78303 Poissy Cedex, France

Ingénieur d'étude, UMR 216, IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Chercheur associé, Unité de recherche EA 7285, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale, Université Versailles-St Quentin

Téléphone : 33 1 39 27 40 82

FAX : 33 1 39 27 44 79

Adresse Email : [thomas.popof@wanadoo.fr](mailto:thomas.popof@wanadoo.fr)

**Co-investigateurs principaux:**

- **Pour le Bénin**

**Pr René Perrin**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Médecin chef coordonnateur de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou, République du Bénin

Téléphone : 229 97975930

Adresse Email : [perrinx@yahoo.fr](mailto:perrinx@yahoo.fr)

**Dr Benjamin Hounkpatin**

Assistant Chef de Clinique de Gynécologie-Obstétrique

Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), Cotonou, République du Bénin

Téléphone : 229 95365260 ou 229 97007004

Adresse Email : [bhounkpatin@yahoo.fr](mailto:bhounkpatin@yahoo.fr)

1  
2  
3 - **Pour le Mali**

4 **Pr Mamadou Traoré**

5 Professeur de Gynécologie-Obstétrique

6 Médecin chef du centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali,  
7 Bamako, Mali

8 Téléphone : 223 76 42 75 80

9 Adresse Email : [mtraore54@yahoo.fr](mailto:mtraore54@yahoo.fr)

10  
11  
12 **Dr Soumana Oumar Traoré**

13 Gynécologue-Obstétricien

14 Centre de santé de référence (CSRef) de la Commune V, Quartier Mali, Bamako, Mali

15 Téléphone : 223 66 87 96 42

16 Adresse Email : [traoreoumar69@yahoo.fr](mailto:traoreoumar69@yahoo.fr)

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For peer review only

## **NOTICE D'INFORMATION DE LA PATIENTE PAR LA SAGE FEMME**

Avant de décider de prendre part à cette étude de recherche biomédicale, il est important que je vous présente les informations suivantes concernant le déroulement de cette étude. Elles décrivent l'objectif, les procédures, les bénéfices et les risques de l'étude. Elles expliquent votre droit à accepter ou non de participer à cette étude et votre droit à vous retirer de l'étude à tout moment. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, veuillez me demander de vous l'expliquer. Si vous prenez part à cette étude, vous contribuerez aux efforts de la recherche, lesquels permettront peut-être d'aider d'autres patientes à l'avenir. Si vous choisissez de participer, il vous sera demandé de signer ce formulaire que nous garderons sous clés. Il vous sera possible de le demander à tout moment. Si vous refusez de prendre part à l'étude, ceci n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge médicale par la suite.

Cette notice d'information et ce formulaire de consentement éclairé, ainsi que l'étude elle-même, ont été examinés et approuvés par le Comité d'Ethique de la Recherche CER-ISBA de Cotonou et le Comité d'Ethique d'Institution de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako au Mali

### **A. OBJECTIF DE L'ÉTUDE :**

Vous êtes invité(e) à prendre part à un projet de recherche médicale.

Cette étude vise à collecter des données sur les femmes présentant une hémorragie post-accouchement et à évaluer la prise en charge des saignements inhabituellement importants lors de l'accouchement, en comparant l'efficacité du traitement habituel à une nouvelle technique visant à introduire un petit ballon dans l'utérus afin de stopper les saignements. Afin de pouvoir comparer ces deux traitements, les femmes présentant des saignements inhabituellement importants seront réparties en 2 groupes par tirage au sort. Les femmes qui seront dans le groupe A recevront le traitement habituel et les femmes du groupe B la nouvelle technique en plus du traitement habituel.

**L'objectif de cette étude est de démontrer que cette nouvelle technique dans la prise en charge des saignements inhabituellement important lors de l'accouchement est plus efficace que le traitement habituel.**

### **B. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :**

A l'heure actuelle, les femmes présentant des saignements inhabituellement important lors de l'accouchement reçoivent un premier traitement par médicament (oxytocine) en plus de la vérification et du massage de l'utérus par un médecin ou une sage-femme. Si ce traitement n'est pas suffisant un second traitement (misoprostol) est donné à la patiente. Si ce second traitement n'est toujours pas suffisant pour stopper les saignements, la patiente doit subir une chirurgie pouvant conduire à la priver de la possibilité d'avoir un nouvel enfant.

Afin de limiter le recours à la chirurgie, cette étude propose d'associer au traitement médicamenteux habituel (misoprostol), une nouvelle technique de prise en charge (tamponnement intra-utérin) en cas de saignement persistant après la prise du premier traitement par médicament.

Si vous êtes affecté au groupe de bénéficiant de la nouvelle technique de prise en charge (tamponnement intra-utérin) en plus du second traitement médicamenteux (misoprostol), vous n'aurez pas besoin de rester plus longtemps à la maternité. De plus, aucune visite médicale supplémentaire ne sera nécessaire. Enfin, quelques soit votre groupe d'affectation (traitement médicamenteux seul ou traitement médicamenteux + nouvelle technique), une personne vous appellera 15 à 21 jours après votre accouchement afin de faire un bilan téléphonique avec vous.

Durant cette étude, les données médicales concernant votre accouchement et sa prise en charge seront compilées dans un questionnaire qui sera rempli par la sage-femme et complété par le superviseur de l'étude.

Si le premier traitement a été efficace sur les saignements inhabituellement importants, seule une collecte des données sera effectuée.

### **C. EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS DES TRAITEMENTS :**

Effets indésirables possibles liés à l'administration de misoprostol:

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol
- troubles généraux : céphalées (mal de tête), malaise et plus rarement frissons et fièvre.
- En raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Effets indésirables possibles liés à la nouvelle technique (au tamponnement intra-utérin par ballonnet de type sonde-préservatif) :

- Fièvre, éruption cutanée (boutons, rougeurs), pertes malodorantes, démangeaison, douleurs abdominales

**En cas de survenue d'un des effets indésirables cités précédemment, il sera nécessaire que vous contactiez la maternité dans laquelle vous avez accouché.**

### **D. BÉNÉFICES ATTENDUS :**

Cette recherche biomédicale portant sur l'association du tamponnement intra-utérin à l'administration habituelle de misoprostol pourrait améliorer la prise en charge de l'hémorragie du post-partum (saignements inhabituellement important lors de l'accouchement) au Bénin et de ses complications. Il est toutefois possible que vous ne tiriez pas de bénéfice direct de votre participation mais que celle-ci soit bénéfique pour d'autres patientes à l'avenir, grâce aux informations utiles qu'elle permettra de recueillir concernant le traitement de l'hémorragie du post-partum (saignements inhabituellement important lors de l'accouchement).

### **E. FRAIS ET REMUNERATION :**

Vous ne recevrez aucune rémunération pour votre participation à ce projet, cependant le matériel médical utilisé et directement lié à votre participation à cette étude (dispositif de tamponnement intra-utérin + misoprostol) sera pris en charge par le promoteur : l'UMR216 de l'Institut de Recherche pour le Développement.

### **F. PROTECTION DES PATIENTS :**

Pendant votre participation à cette étude, vous ne pourrez pas être inclus dans un autre essai thérapeutique. En revanche, il n'y a pas d'obstacle à votre participation à un essai observationnel (étude biologique et d'imagerie,...). Notre recherche ne prévoit pas de période d'exclusion avant la participation à une autre recherche biomédicale en dehors de la période réglementaire de 30 jours.

Votre participation à ce projet de recherche biomédicale est couverte par une police d'assurance : contrat d'assurance numéro M54 180 001, souscrit auprès de la compagnie Allianz Eurocourtage (ex GAN) par l'Institut de Recherche pour le Développement (promoteur de l'étude)

### **G. CONFIDENTIALITE DES DONNES :**

Personne, sauf les membres de l'équipe de recherche, ne pourra savoir que vous avez participé à cette étude. Le questionnaire rempli par la sage-femme sera identifié par un numéro codé et les données seront traitées de façon confidentielle.

Une fois les fiches ou questionnaire complétés vous concernant, ils seront conservés au centre de coordination de l'étude, dans un local fermant à clés. Les questionnaires seront conservés jusqu'aux publications finales des résultats de l'étude, soit pour une durée d'un an environ après la fin de l'étude. Ensuite, les questionnaires seront détruits. Il est possible qu'un membre du comité d'éthique et/ou de l'organisme subventionnaire (promoteur) puisse avoir accès aux données de l'étude. Les informations médicales réunies au cours de cette étude seront traitées de façon anonyme et confidentielle. Les résultats pourront faire l'objet de communications scientifiques ou de publications, dans un tel cas, la confidentialité des informations recueillies et vous concernant sera préservée.

### **H. CONTACTS :**

Si vous avez des questions durant l'étude vous pouvez consulter

Au Bénin : le Docteur Benjamin HOUKPATIN de l'Hôpital Mère-Enfant de la Lagune (HOMEL) à Cotonou via le service des urgences au 94 01 78 03 ou bien la salle d'accouchement au 94 01 78 13.

Au Mali : le Docteur Soumana Oumar Traoré du centre de santé de référence de la commune V à Bamako au 66 87 96 42.

### **I. REFUS DE PARTICIPATION A L'ETUDE :**

Votre participation à cette étude se fait sur une base entièrement volontaire. Vous pouvez choisir de ne pas participer à l'étude ou vous en retirer à tout moment. Votre refus de participer ou votre décision de vous retirer ne vous affectera d'aucune façon.

Votre sage-femme se tiendra à votre disposition pour répondre à toute question que vous vous poseriez.



**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude :**

**Date :**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude:**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Patiente :**

*J'ai lu et compris ce formulaire de consentement. J'ai pu discuter avec la sage-femme qui m'a expliqué le but de l'étude ainsi que les risques et bénéfices qui lui sont associés. Elle a répondu à toutes mes questions. J'accepte de participer volontairement à cette étude.*

**Nom et prénom du participant (lettres majuscules) :**

**Adresse professionnelle :**

**Téléphone au travail:**

**Téléphone portable :**

**Email :**

**Fax :**

**Signature du participant:**

**Signature du témoin si nécessaire:**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**Clinicien :**

*Le projet de recherche a été décrit à la patiente ainsi que les modalités de sa participation. J'ai répondu à ses questions et lui ai expliqué que sa participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

**Nom et signature du clinicien  
qui a obtenu le consentement :**

**Date :**

\_\_\_\_\_

**Chargé d'étude:**

*Les données recueillies ont été vérifiées avec la sage-femme et/ou le médecin ayant pris en charge l'hémorragie du post-partum de la patiente sus-citée au plus tard 24 heures après l'accouchement. Elles sont conformes à celles issues du dossier médical de la patiente.*

**Nom et signature du chargé d'étude:**

**Date :**

\_\_\_\_\_

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Annexe III

**LISTE DES INVESTIGATEURS ASSOCIES**

Institut de recherche pour le développement (IRD)	Investigateurs	Référent au Mali	Référent au Bénin
Dr. Alexandre Dumont	Dr. Thomas Popowski	Pr. Mamadou Traoré	Dr Benjamin Hounkpatin

For peer review only

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2017-016590 on 1 September 2017. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on April 23, 2024 by guest. Protected by copyright.

Par l'investigateur COORDONNATEUR et le Représentant du PROMOTEUR

Numéro d'enregistrement de l'essai:

code **TIUHPPI**:

**Titre : Evaluation de l'efficacité de la tamponnade intra-utérine par préservatif dans le traitement des hémorragies sévères du postpartum immédiat au Bénin et au Mali.**

Version N° 2

Du 15 avril 2013

Acceptée par le comité d'éthique de ..... le : / /

L'investigateur coordonnateur :

*Nom et prénom, titre :* Dr Thomas POPOWSKI **Date :** ...../...../.....

*Adresse :*

Département de Gynécologie-Obstétrique,  
Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain,  
Université Versailles-St Quentin  
Rue du Champ Gaillard  
78303 Poissy Cedex  
France

Signature :

Le promoteur :

*Nom et prénom, titre :* Dr Alexandre Dumont **Date :** ...../...../.....

*Adresse :*

IRD UMR 216,  
IRD-Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire,  
75006 Paris,  
France

Signature :

Signature :

*Si ensuite une autre version est rédigée suite à des modifications, le circuit des signatures devra être à nouveau validé afin d'être toujours à jour des versions du protocole actif.*